



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**GEÇ PRETERMLERDE DOĞUM AĞIRLIĞININ ERKEN
DÖNEM MORBİDİTELER VE REHOSPİTALİZASYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erengül ŞAHİN

Antalya, 2023



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**GEÇ PRETERMLERDE DOĞUM AĞIRLIĞININ ERKEN
DÖNEM MORBİDİTELER VE REHOSPİTALİZASYON
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erengül ŞAHİN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kıymet ÇELİK

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını her koşulda gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer öğretim üyesi hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgisi ve emekleriyle, bilimsel yaklaşımı ve deneyimlerini paylaşıırken gösterdiği anlayışı ile asistanı olmaktan gurur ve mutluluk duyduğum, tez sürecimin her aşamasında değerli tecrübelerini ve bilgilerini büyük bir özveri ile benimle paylaşan ve yoğun çalışma temposunda dahi kıymetli vaktini bana ayıran tez danışmanım, çok sevgili hocam Doç. Dr. Kıymet Çelik'e,

Eğitimim süresince birlikte çalışma fırsatı bulduğum, başladığım ilk günden itibaren bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen, hoşgörü ve yardımseverlikleriyle sıcak bir çalışma ortamı yaratan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatımın her aşamasında ve her konuda beni destekleyen, sevgileri ile aile olmanın mutluluğunu yaşatan canım annem, babam, kardeşlerim ve ikinci aileme,

Eğitimim ve tez sürecim boyunca her an yanımda olan, hayatıma girdiği ilk günden itibaren neşesi, sevgisi ve desteği ile kalbimi ısıtan sevgili meslektaşım, hayat arkadaşım, eşim Cihangir Şahin'e

Sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Erengül ŞAHİN

Aralık 2023, Antalya

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Geç Prematüre Tanımı ve İnsidansı.....	3
2.2. Prematüre Bebeklerin Fizyolojik Özellikleri.....	6
2.3. Geç Prematüre Bebeklerde Mortalite ve Morbidite.....	8
2.4. Geç Prematürelerde Erken Dönemde Sık Görülen Morbiditeler.....	9
2.4.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi.....	9
2.4.2. Respiratuar Distres Sendromu.....	12
2.4.3. Apne.....	14
2.4.4. Mekonyum Aspirasyon Sendromu.....	16
2.4.5. Persistan Pulmoner Hipertansiyon.....	19
2.4.6. Pnömotoraks.....	21
2.4.7. Pnömoni.....	22
2.4.8. Bronkopulmoner Displazi.....	24
2.4.9. Hipoglisemi.....	26
2.4.10. Polisitemi.....	28
2.4.11. Hiperbilirubinemi.....	29
2.4.12. Hipotermi.....	32
2.4.13. Sepsis.....	33
2.4.14. Nörolojik Problemler.....	35
2.4.15. Beslenme İntoleransı.....	36
2.4.16. Nekrotizan Enterokolit.....	37

2.5. Geç Pretermelerde Rehospitalizasyon.....	39
2.6. Geç Pretermelerde Doğum Ağırlığının Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi.....	40
2.7. Geç Pretermelerde Doğum Ağırlığının Rehospitalizasyon Üzerine Etkisi.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Hastalar ve Çalışma Formu.....	42
3.2. Çalışmanın Amacı.....	42
3.3. Etik Kurul.....	42
3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	42
3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri.....	42
3.6. Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması.....	44
3.7. İstatistiksel Analiz.....	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	65
6. SONUÇLAR.....	90
7. ÖZET.....	94
8. ABSTRACT.....	96
9. KAYNAKLAR.....	98
10. EKLER.....	115
10.1 Hasta Veri Kayıt Formu.....	115

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACOG	Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği
AGA	Gestasyonel Yaşa Göre Ağırlık Persentili Uygun
BPD	Bronkopulmoner Displazi
C/S	Sezaryen Seksiyo
DAB	Diyabetik Anne Bebeği
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
EKO	Ekokardiyografi
EMR	Erken Membran Ruptürü
ENaC	Epitelyal Sodyum Kanalları
FiO2	Solunan Havanın Oksijen Yüzdesi
GA	Güven Aralığı
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	Gestasyon Haftası
GM-İVK	Germinal Matrix-İntraventriküler Kanama
GMH	Germinal Matriks Hemorajisi
HCT	Hematokrit
HT	Hipertansiyon
İKK	İntrakraniyal Kanama
iNO	İnhale Nitrik Oksit
İUGR	İntrauterin Büyüme Geriliği
İV	İntravenöz

İVK	İntraventriküler Kanama
KTA	Kalp Tepe Atımı
LGA	Gestasyonel Yaşa Göre Ağırlık Persentili Yüksek
LP	Geç Preterm
LP AGA	Gestasyonel Yaşa Göre Ağırlık Persentili Uygun
	Geç Preterm
LP LGA	Gestasyonel Yaşa Göre Ağırlık Persentili Yüksek
	Geç Preterm
LP SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Ağırlık Persentili Düşük
	Geç Preterm
MAS	Mekonyum Aspirasyon Sendromu
MAX	En Yüksek
MIN	En Düşük
MV	Mekanik Ventilasyon
nCPAP	Devamlı Pozitif Havayolu Basıncı
NEK	Nekrotizan Enterokolit
NICHD	Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü
NS	Non-Significant
NSVY	Normal Spontan Vajinal Yol
OG	Orogastrik Sonda
OR	Odds Ratio
O2	Oksijen
PBV	Pozitif Basıncılı Ventilasyon
pCO2	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PDA	Patent Duktus Arteriosus
PEEP	Pozitif End Ekspiratuar Basıncı
PN	Postnatal
PPHT	Persistan Pulmoner Hipertansiyon

PTX	Pnömotoraks
PVR	Pulmoner Vasküler Rezistans
RDS	Respiratuvar Distres Sendromu
SGA	Gestasyonel Yaşa Göre Ağırlık Persentili Düşük
SİP	Spontan İntestinal Perforasyon
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SS	Standart Sapma
TPN	Total Parenteral Nutrisyon
TSB	Total Serum Bilirübin
UDP	Uridin Difosfat
USG	Ultrasonografi
YDGT	Yenidoğanın Geçici Takipnesi
YDYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
°C	Santigrat Derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
3.1. Kız ve Erkek Bebek Fenton Büyüme Eğrileri.....	45
3.2. 35 Hafta Üzeri Bebeklerde Fototerapi Sınırları.....	47



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
3.1. APGAR Skorlaması.....	45
3.2. Amerikan Pediatri Akademisi İlk 24 Saatte Hipoglisemi Yaklaşımı.....	46
3.3. 35 hafta Altı Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları.....	47
4.1. Çalışmaya Alınan Geç Preterm Bebeklerin Demografik Özellikleri.....	51
4.2. Çalışmaya Alınan Geç Preterm Bebeklerin Maternal Risk Faktörleri.....	52
4.3. Çalışmaya Alınan Geç Preterm Bebeklerin Solunumsal Morbiditeleri ve Solunum Destek Verileri.....	53
4.4. Çalışmaya Alınan Geç Preterm Bebeklerin Solunum Dışı Morbidite ve İzlem Verileri.....	54
4.5. Geç Preterm Olguların Doğum Ağırlığına Göre Demografik Verileri.....	55
4.6. Geç Preterm Olguların Doğum Ağırlığına Göre Solunumsal Morbiditeleri ve Solunum Destek Verileri.....	56
4.7. Geç Preterm Olguların Doğum Ağırlığına Göre Solunum Dışı Morbidite ve İzlem Verileri.....	57
4.8. Geç Preterm Olguların Düzeltilmiş Bir Yaşa Kadar Olan Rehospitalizasyon Verileri.....	59
4.9. Geç Preterm Olguların Doğum Ağırlığına Göre Düzeltilmiş Bir Yaşa Kadar Olan Rehospitalizasyon Verileri.....	60

Tablo**Sayfa**

4.10.	Yoğun Bakımda İzlenen Geç Preterm ve Anne Yanında İzlenen Geç Pretermilerin Demografik Verileri.....	61
4.11.	Rehospitalizasyon Gereken Geç Preterm ve Rehospitalizasyon Gerekmeyen Geç Pretermilerin Demografik Verileri.....	62
4.12.	Rehospitalizasyon Gereken Geç Preterm ve Rehospitalizasyon Gerekmeyen Geç Pretermilerin Solunumsal Morbiditeleri ve Solunum Destek Verileri.....	63
4.13.	Rehospitalizasyon Gereken Geç Preterm ve Rehospitalizasyon Gerekmeyen Geç Pretermilerin Solunum Dışı Morbidite Verileri.....	64

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Normal gestasyon süresi, annenin son menstrüasyon döneminin ilk gününden itibaren 280 gün veya 40 hafta olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ve Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından son adet tarihine göre otuz yedinci gebelik haftasını tamamlamadan doğan tüm canlı doğumlar prematüre doğum olarak tanımlanmıştır (1, 2). Prematür doğumlar neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicisidir. Küresel olarak beş yaşın altındaki çocukların önlenebilir ölümlerinin önde gelen nedenleri arasında erken doğum komplikasyonları yer almaktadır. Erken doğum ve komplikasyonları neonatal ölümlerin üçte birinden fazlasını oluşturmaktadır (3).

Prematüre bebeklerde, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbidite artmaktadır. Doğum haftası ve kilosuna göre mortalite ve morbiditelerin değişmesi nedeniyle süreç içinde kapsamlı bir prematürite sınıflaması ihtiyacı doğmuştur.

Son yıllarda prematüre doğum oranları artmaktadır. Bu artışın sebeplerinden biri olarak $34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ gestasyonel haftalar arasında doğan bebekler dikkat çekmektedir (4). Her ne kadar yakın zamana kadar $34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ gestasyonel haftada doğan bebekler için ‘terme yakın (near-term)’ ifadesi kullanılmış olsa da bu bebeklerin erken doğum ilişkili immatüriteye bağlı term bebeklere kıyasla daha yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahip olduğunun gösterilmesi üzerine 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu [National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)]’nun düzenlediği bir panelde ilk kez $34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ haftalar arasında doğan bebeklerin ‘geç prematüre’ olarak adlandırılması önerilmiştir (5-7).

Otuz yedinci gestasyonel haftadan kısa her gebelik haftası için morbiditenin iki kat arttığı ve geç preterm bebeklerin hastaneye yeniden yatış gereksinimlerinin term bebeklere kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (8, 9). Gestasyon haftasına benzer şekilde düşük doğum

ağırlıklı (DDA) bebeklerin normal kiloda doğanlara göre daha yüksek oranda hastanede yatış ve sağlık hizmeti kullanımına ihtiyaç duyduğu görülmüştür (10).

Sadece DDA'lı bebeklerde değil, term doğup gestasyonel yaşa göre ağırlık persentili düşük (SGA) veya yüksek (LGA) olan bebeklerde de morbidite riskinde, sağlık hizmetlerinden yararlanma oranı ve rehospitalizasyon olasılığında artış görülmüştür ancak bu konuda geç pretermle ilgili literatür verileri kısıtlıdır (11). Geç pretermle ilgili var olan çalışmalar SGA'lı bebekler üzerine yoğunlaşmıştır ve bu bebeklerin prematürite komplikasyonlarının, buna bağlı hastane yatış gereksinimlerinin ve rehospitalizasyon oranlarının daha yüksek olduğu bulunmuştur (12). Doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre büyük geç preterm bebeklerle ilgili morbiditeler ve rehospitalizasyon oranları ile ilgili çalışmalar sınırlı olup ülkemizde bu konu ile ilgili henüz kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında doğan geç preterm bebeklerin ($34^{0/7}$ - $36^{6/7}$ gestasyonel hafta) erken dönem morbiditeleri ve rehospitalizasyon sıklığının belirlenmesi ve bu bebeklerde morbiditeler ile rehospitalizasyona doğum ağırlığının (SGA/AGA/LGA olmanın) etkisinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geç Prematüre Tanımı ve İnsidansı

Gestasyon, konsepsiyondan doğuma kadar olan dönem olup, gestasyonel yaş son adet tarihinin ilk gününden itibaren doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır (13). Normal gebelik süresi menstruasyonun ilk gününden itibaren 40 hafta ya da 280 gün olarak kabul edilir. Gebelik süresi ile ilgili ilk görüş Naegele tarafından bildirilmiştir. John Whitridge Williams Williams Obstetrics kitabının 1903 yılındaki ilk baskısında Naegele tarafından önerilen yöntemle doğumun son adet döneminin başlangıcından 280 gün sonra gerçekleştiğini belirtmiştir. Ardından 1948 yılında “Dünya Sağlık Asamblesi” tarafından yapılan tanımlamayla 2500 gramın altında veya 38 gestasyonel haftayı (GH) doldurmadan doğan bebekler prematüre bebek olarak tanımlanmıştır (14). 1961 yılında, WHO’nın Anne ve Çocuk Sağlığı Uzman Komitesi tarafından hazırlanan bir raporda prematüre ve DDA bebekler arasındaki ayrım ilk kez kabul edilmiştir (15). 1970 yılında ise, İkinci Avrupa Perinatal Tıp Kongresi ile prematüre ve term bebekler arasındaki sınır 38 GH yerine 37 GH olarak değiştirilmiş ve 1972’de ABD Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi tarafından kabul edilen bu öneri hem ACOG hem de AAP tarafından kabul edilen mevcut prematüre tanımının temelini oluşturmuştur.

Dünya sağlık örgütü tarafından prematüre doğum son adet döneminin ilk gününden itibaren 37 gestasyonel haftayı tamamlamadan veya 259 günden önce doğan canlı doğum olarak tanımlamıştır (16). Tanım aralığının genişliği bu bebeklerin maturasyonun derecelerine bağlı olarak yaşayacakları sorunların farklılığını belirlemede yetersiz kalabileceği düşünülerek farklılıkların daha kolay saptanması, mortalite ve morbidite risklerinin belirlenmesi, halk sağlığı araştırmalarının ve sağlık politikalarının planlanması açısından daha homojen alt grupların tanımlanması ihtiyacı doğmuştur. Yakın döneme kadar terminoloji konusunda bir fikir birliği olmayıp literatürde 32- 37 gestasyonel haftalar

arasında doğan bebekler için “near-term” (sınırdaki term), “late preterm” (geç prematüre), “moderately preterm” (orta derecede prematüre) ya da “mildly preterm” (hafif prematüre) gibi terimler kullanılmaktaydı (1, 17).

İlk kez Temmuz 2005’te NICHD tarafından düzenlenen “Terme Yakın Gebeliğin ve Terme Yakın Yenidoğan Bebeğin Sonuçlarını ve Bakımlarını Optimize Etme” çalıştayında 34^{0/7}-36^{6/7} hafta arasında doğan bebeklerin ‘prematüre olduklarını ve bu nedenle immatüriteye bağlı tıbbi komplikasyonlar açısından risk altında olduklarını’ vurgulamak için ‘geç preterm’ olarak adlandırılması önerilmiştir (5). Ayrıca, bebeğin neredeyse miadını doldurduğunu ve dolayısıyla neredeyse tamamen olgunlaştığını ifade eden “near-term” teriminin kullanılması sağlık bakım profesyonellerinin bu bebeklerin immatüritelerinden kaynaklanan riskleri hafife almasına yol açabileceği gerekçesiyle önerilmemektedir (1). Yeni terim ve tanım, 2007 yılında AAP Fetüs ve Yenidoğan Komitesi ile ABD ve diğer ülkelerdeki profesyonel sağlık kuruluşları tarafından da onaylanarak günümüzde kullanılmaya devam edilmekte ve buna göre son adet tarihinin ilk gününden itibaren 239 ile 259 gün içinde doğan bebekler geç preterm bebek olarak kabul edilmektedir (18).

Geçtiğimiz son 20 yılda tüm dünyada prematüre doğum oranları artmıştır (19). 2014 yılında, dünya genelinde yaklaşık 15 milyon bebeğin preterm doğduğu, prematüritenin global insidansının %10 olduğu belirtilmekte ve her yıl altı milyon çocuk ölümünün bir milyonunun prematürite komplikasyonlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir (20-23). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi’nin Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi’nden alınan güncel veriler incelendiğinde 2021 yılında ABD’de erken doğum oranının önceki yıla göre %4 artarak %10’a yükseldiği belirtilmektedir (24). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün 2018 verilerine göre prematüre doğum oranı %15 iken, Türkiye İstatistik Kurumu’nun 2021’de yayınladığı raporda bu oranın %12 olduğu belirtilmiştir.

Prematüre doğumlarda görülen artış, yardımcı üreme teknikleri uygulamasındaki artışa, gelişmiş obstetrik sürveyansa, çoğul gebeliklere ve

ileri anne yaşı da dahil olmak üzere çeşitli maternal faktörlere bağlanmıştır (8). Amerika Birleşik Devletleri verilerinde erken doğum oranındaki artış trendi incelendiğinde 1981'den 2003'e kadar olan dönemde, tüm prematüre doğum oranlarındaki artışa kıyasla geç prematüre doğum oranlarının daha fazla artış gösterdiği görülmektedir. Bu dönemde ABD'de toplam prematüre doğum oranları %31 artarak %9'dan %12'ye yükselmişken geç prematüre doğumlar %40 oranında artarak %6'dan %8'e yükselmiştir (25). Böylece preterm doğum oranındaki artışa öncelikle geç preterm doğumlardaki artışın sebep olduğu düşünülmüştür. Amerika'da Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nden alınan verilerde geç preterm tekil doğum oranının 2014'ten 2019'a her yıl ortalama yıllık %2 oranında arttığı, 2019 ve 2020 yılları arasındaki %0,02'lik düşüşün anlamlı bulunmadığı belirtilmiş ve 2021 yılı doğum verileri incelendiğinde geç preterm oranının %7,4'ten %7,6'ya yükselerek 2007'den beri bildirilen en yüksek seviyeye ulaştığı görülmüştür (24, 26).

Global olarak bakıldığında canlı tekil doğumlar içinde, geç preterm doğumlar %3 ila %6 arasında değişmektedir ve 2010 verileri kullanılarak gösterildiği gibi, yüksek gelirli ülkelerde erken doğumların %65 ila %75'ini geç pretermier oluşturmaktadır (27). Ülkemizle ilgili net veri olmamakla birlikte yılda 100.000 bebeğin geç prematüre doğduğu, bu oranın tüm prematüre doğumların %75'ini oluşturduğu öngörülmektedir (28). Bu konuda ülkemizin çeşitli hastanelerinde farklı tarihlerde yapılan çalışmalarda 2007'de Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde %9, 2009'da Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %15, 2012'de Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %11 oranında geç preterm doğum gerçekleştiği belirtilmiştir (29-31).

Geç prematüre doğum oranındaki artışla aynı dönemde sezaryen ile yapılan doğumların ve indüklenen doğumların oranlarında da belirgin artış dikkati çekmektedir (2). Bu nedenle 34^{0/7}-36^{6/7} gebelik haftalarındaki canlı doğumlardaki artışın büyük ölçüde, olumsuz gebelik sonuçları açısından yüksek risk taşıyan gebelere erken indüksiyon ve erken sezaryen

uygulamalarından kaynaklandığı düşünölmekle birlikte 16 yaş öncesi veya 35 yaş sonrası gebelik oranının artışının, obstetrik endikasyon dışında doğum zamanı ile ilgili ailenin taleplerinin de dikkate alınmasının ve hekimlerdeki normal doğumla ilgili komplikasyonlardan kaçınma ve malpraktis endişelerinin de bu artışta etkisinin olduğu belirtilmektedir (1, 9, 32, 33)

Geç preterm bebeklerin diğler prematüre alt gruplarına göre doğum ağırlıklarının daha iyi olması ve bu bebeklerin daha aktif olmaları nedeniyle matür oldukları düşünölse de bu bebekler fizyolojik immatürite ve buna bağılı artmış kısa ve uzun dönem morbidite ve mortalite riskine sahiptirler (34). Çalışmalarda geç preterm yenidoğanların termlere göre daha yüksek mortalite ve morbidite riski ve bu bebeklerde term bebeklere kıyasla respiratuvar distres sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), hipoglisemi, ısı düzensizlikleri, sepsis, sarılık, apne, intraventriküler kanamalar (İVK), düşük APGAR skoru ve beslenme intoleransı gibi sorunlarla daha fazla karşılaşıldığı görölmektedir (7, 35-37).

2.2. Prematüre Bebeklerin Fizyolojik Özellikleri

Prematüre bebeklerde başın gövdeye oranı normal bir yenidoğana göre daha büyüktür (preterm megasefalisi), ön-arka fontanelleri geniş, süturları aralıklıdır. Beyin vasküler dokusu gelişmemiştir, bu nedenle İVK riski pretermelerde daha yüksektir. Kulak yapısında bulunan kıkırdak doku yeterince olgunlaşmamıştır, daha yumuşaktır ve kıvrımları azdır. Retina vaskülaritesi olgunlaşmadığı için prematüre retinopatisi daha yaygındır. Lanugo tüyleri özellikle yüz, omuz ve sırtta olmak üzere term yenidoğana kıyasla daha fazladır. Prematüre bebeklerde kasların immatür olması nedeniyle fizyolojik olarak hipotonisite mevcuttur. Ekstremiteler uzun ve ödemlidir. Ayak tabanı çizgileri tam olgunlaşmamıştır. Tırnakları daha yumuşak ve kısadır. Preterm bebeklerin derisi daha ince ve jelatinöz görünümündedir, cilt altı yağ dokusu azalmıştır ve verniks kazeozaları daha fazladır. Vücut ağırlığına oranla vücut yüzeyi daha geniştir. Bu nedenle deri yoluyla ısı ve insensible sıvı kaybı daha fazla görölür. Ayrıca ısı değişikliğine normalde verilen titreme ve terleme özelliğinin

prematürelerde olmaması nedeniyle hipotermi ve soğuk stresine eğilimleri vardır (38, 39). Meme dokusu gelişmemiştir, meme başı palpe edilemez ve pigmentasyonu azdır. Duktus arteriozus henüz kapanmamıştır. Toraks küçük, kasları zayıf ve kostalar esnek yapıdadır. Akciğer immatür ve surfaktan üretimi yetersizdir. Solunum kaslarının zayıflığı ve göğüs kafesinin yumuşak olması hipoventilasyona neden olur. Buna bağlı olarak karbondioksit retansiyonu ve asidoz gelişir. Pulmoner immatüriteye bağlı bu bebeklerde RDS, YDGT ve apne gibi solunumsal problemler daha sık görülür (39-41). Abdominal bölge büyük ve gergin görünmektedir. Mide hacmi küçük ve boşalma süresi daha uzundur. Bu nedenle beslenme intoleransı, abdominal distansiyon ve kusma daha sık gözlenir. Hepatik sistem immatürdür, bu nedenle glukoz, protein ve bilirubin metabolizması etkilenecek hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipoproteinemi, hipoprotrombinemi ve buna bağlı kanama bozuklukları ile daha sık karşılaşılır (39, 42). Ayrıca kompleman elemanlarının sentezindeki azalma enfeksiyona zemin hazırlar. Genital organlar daha immatürdür, kızlarda labia majörler tam gelişmediği için labia minörler ve klitorisi tam örtmemiştir ve dışarı çıkıntılıdır. Erkeklerde ise testisler skrotuma henüz inmemiştir. Glomerüler filtrasyon hızları daha düşüktür. Bu nedenle özellikle el ve ayak sırtında, tibia üzerinde gode bırakan ödem vardır (39, 43, 44). Yenidoğan refleksleri (emme, yutma, yakalama vb.) tam gelişmemiştir. Bağışıklık sistemleri immatür ve anneden geçen immünglobülinler daha azdır, bu nedenle enfeksiyona daha yatkındırlar (39, 45, 46).

2.3. Geç Prematüre Bebeklerde Mortalite ve Morbidite

Geç preterm bebeklerin diğer prematüre alt gruplarına göre doğum ağırlıklarının daha iyi olması ve daha aktif olmaları nedeniyle matür olduğu düşünülse de anne karnında geçirilen son haftaların kaybı fizyolojik ve metabolik olgunlukları için hayati önem taşır. Bu immatürite nedeniyle geç preterm bebekler kısa ve uzun dönemde artmış mortalite ve morbidite riskine sahiptirler (34). Çalışmalarda geç pretermelerde term bebeklere göre dört kat daha yüksek yenidoğan ölüm oranı olduğu, GH 40 haftanın

altındaki bebeklerde azalan her hafta için artan mortalite riski olduğu bildirilmiş olup bu durum 36. gestasyonel haftada doğan bir bebek için üç kat, 34. gestasyonel haftada doğan bir bebek için ise yedi kat daha yüksek neonatal mortalite riski anlamına gelmektedir (6, 8, 9, 47). Mortalitedeki artışa ek olarak geç preterm yenidoğanların term bebeklere göre daha yüksek morbidite riski olduğu, yenidoğan morbidite oranının 38 haftadan kısa her gebelik haftasında iki katına çıktığı gösterilmiştir (35). Bu ise 34 haftalık bebekte %51 kadar yüksek bir morbidite oranı anlamına gelmektedir (8). Geç prematürelerde term bebeklere göre doğumda hastaneye yatış sırasında en az bir tıbbi durum tanısı alma olasılığının dört kat daha fazla olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (9). Artan neonatal morbiditeler, maternal prenatal komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Koryoamniyonit, erken membran rüptürü (EMR), maternal diyabet ve hipertansiyon (HT), preeklampsi ve annenin sigara içmesi gibi durumlar geç preterm doğumlarda görülen yaygın maternal komplikasyonlardır (8). Yaşanan en yaygın morbiditeler ise solunum komplikasyonları, beslenme güçlüğü, hipoglisemi, ısı instabilitesi, sepsis, İVK, hiperbilirubinemi ve nörolojik gelişimsel gecikmelerdir (7, 8, 36, 37).

Artmış mortalite ve morbidite riskleri nedeniyle geç prematürelerin fizyolojik olarak immatür olduklarının ve gelişimsel özelliklerinin iyi bilinmesi, neonatal dönemdeki problemlerinin erken fark edilip, erken önlem alınması ve yeterli izlemin yapılması mortalite ve morbiditenin azaltılması açısından önemlidir.

2.4. Geç Prematürelerde Erken Dönemde Sık Görülen Morbiditeler

2.4.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi

Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) yenidoğanda solunum sıkıntısının en sık nedenlerinden biridir. İnsidansı 1000 canlı doğumda 11'dir ve doğum sonrası solunumsal morbiditelerin %40'ından fazlasını oluşturur. Görülme sıklığı en yüksek 34. gestasyonel haftada doğan preterm bebeklerdedir. Geç prematüreler arasında 34. haftada %11 olan bu

oran ilerleyen haftalarda azalarak 35 ve 36. gestasyonel haftada doğan bebeklerde %4-6'ya gerilemekte ve respiratuvar distres sendromundan (RDS) sonra ikinci en sık solunumsal problem olarak karşımıza çıkmaktadır (47-50). Ülkemizde geç preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda ise sıklığı %20-22 arasında bulunmuştur (51, 52).

İntrauterin dönemde alveollerin içi akciğer epiteli tarafından üretilen, fetal akciğer sıvısı adı verilen sıvı ile doludur. Fetal akciğer sıvısı alveoler apikal membrandaki klor kanallarından klorun aktif sekresyonuyla oluşur. Amniotik sıvının hacmine katkıda bulunur ve alveollerin ekspansiyonu ile doğum sonrası fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşmasına yardımcı olarak normal akciğer maturasyonunda önemli rol oynar (53). Fetal akciğer sıvısı intrauterin altıncı haftadan itibaren 2 ml/kg/saat hızında üretilmeye başlar, gebelik sonunda ise bu miktar 5 ml/kg/saat hız ile üretilerek toplam 20-30 cc/kg seviyesine ulaşır (54).

Doğum sonrası etkin ventilasyon-perfüzyonun oluşabilmesi için alveol içi fetal akciğer sıvısının temizlenip yerinin hava ile dolması, pulmoner vasküler direncin düşerek pulmoner kan akımının artması gerekir. Bu süreçte herhangi bir aşamada yaşanan sorun yenidoğanda solunum sıkıntısına neden olur (49).

Gebeliğin son günlerinde fetal akciğer sıvısının üretimi azalır ve doğum sırasında tamamen durur (55, 56). Glukokortikoidlerin ve tiroid hormonlarının etkisi ile pnömositlerden amilorid-duyarlı epitelyal sodyum kanalları (ENaC) eksprese olur. Doğum eylemi esnasında ise salgılanan katekolaminlerin etkisi ile bu kanallarının aktivasyonu uyarılarak alveolar sıvının rezorbsiyonu sağlanır (49, 57). Doğum sonrası alveol içinde artan oksijen basıncının etkisiyle alveolar epitelin sodyum transport kapasitesi ve ENaC'lerinin ekspresyonu daha da artarak hava yollarından sodyum iyonunun ardı sıra fetal alveolar sıvı hızla rezorbe olarak temizlenmeye başlar (58). Bu mekanizma ile fetal akciğer sıvısının büyük kısmı temizlenmektedir.

Yenidoğanın geçici takipnesine yol açan asıl mekanizmanın fetal akciğer sıvısının rezorbsiyonundaki gecikme olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojide inaktif/immatür amilorid duyarlı sodyum kanalları ve uterus kontraksiyonları ile fetal boyun hareketinin transpulmoner basıncı artırıcı etkisinden elektif sezaryenler ve makat geliş nedeniyle faydalanılamamasından kaynaklanan artmış sıvı volümü, surfaktan fonksiyonunun azalması ve β -adrenerjik cevapsızlığa genetik yatkınlık, β -adrenerjik reseptör (ADRB) kodlayan genlerde polimorfizm, β 1 Gly- 49 ve ADRB2 geninde TACC haplotipi homozigositesi ve artmış asimetrik dimetiltarjinin konsantrasyonu gibi genetik predispozisyonlar rol oynamaktadır (59, 60). Ayrıca Aquaporin 5 reseptörün, endojen nitrit oksit ve asimetrik dimetiltarjinin'in patofizyolojide rol aldığı saptanmıştır (60, 61).

Tespit edilen risk faktörleri arasında; preterm doğum, sezaryen ile doğum, erkek cinsiyet, fetal asfiksi, annede diyabet ve astım varlığı, maternal obezite ve epilepsi varlığı, makrozomi, çoğul gebelik, uzamış doğum eylemi ve annenin β -mimetik ajan alması bulunmaktadır (62-65).

Solunum sıkıntısı semptomlarının başlangıcı tipik olarak doğum sırasında veya takip eden ilk birkaç saat içerisinde. Temel klinik özellikler burun kanadı solunumu, takipne, retraksiyon, inleme gibi semptomları ve oksijen ihtiyacı ile prezente olur. Semptomlar genellikle 72 saatten uzun sürmez. Siyanoz eşlik edebilir ancak oksijen ihtiyacı %40'ın üzerine çıkmaz. Hava hapsine bağlı göğüs ön-arka çapında artış ve fiçı göğüs görülebilir. Solunum sesleri yoğun dispne bulgularına rağmen genellikle normaldir. Karaciğer ve dalak hiperinflasyona bağlı aşağı itilmiş olduğu için palpe edilebilir (66, 67).

Tanısı klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak, ayrıca RDS, pnömoni, pnömotoraks (PTX) gibi diğer solunum sıkıntısına neden olan durumlar ekarte edilerek konur. Laboratuvar tetkiklerinde genellikle patoloji saptanmaz. Kan gazında takipneye bağlı hipokapni veya hafif respiratuvar asidozla sonuçlanan hiperkapni görülebilir. Akciğer grafisinde

havalanma artışı, perihiler vasküler görünümde artış, diyafragmada düzleşme gibi karakteristik bulguların görülmesi tanıyı destekler. Bunlarla birlikte interlobar fissürlerde sıvı, hafif kardiyomegali, nadiren plevral efüzyon görülebilir. Ultrasonografi yenidoğanın geçici takipnesinde doğru ve güvenilir bir tanısal araç olarak çalışmalarda önerilmektedir. Ultrasonda konsolidasyon olmadan düzenli plevral çizgiler, çift akciğer noktası, pulmoner ödem, beyaz akciğer görüntüsü, plevral efüzyon veya kompakt B çizgileri görülebilir (68-71).

Ayrıcı tanıda; RDS, pnömoni ve sepsis, kardiyak patolojiler, pulmoner hipertansiyon ve patent duktus arteriosus (PDA) gibi hastalıklar düşünülmelidir. Uzun süren solunum sıkıntısında metabolik hastalıklar, konjenital diyafragma hernisi, kistik adenomatoid malformasyon gibi konjenital malformasyonlar da akılda tutulmalıdır.

Çoğunlukla kendi kendini sınırlayan bir hastalık olması nedeniyle destek tedavisi yeterli olup en önemli nokta yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır. Oksijen saturasyonunu $> \%90$ sağlayacak şekilde titre edilerek oksijen verilebilir. Daha fazla oksijen ihtiyacı olursa veya solunum iş yükünde artış saptanırsa nazal devamlı pozitif havayolu basıncı (nCPAP) uygulanmalıdır. Soluk sayısı $> 60-80/\text{dk}$ ise veya solunum iş yükü artışı varsa beslenme orogastrik sonda (OG) ile yapılmalı veya intravenöz (İV) sıvı tedavisi başlanmalıdır. Solunum sayısı $> 80/\text{dk}$ üzerine çıkarsa enteral beslenme kesilerek İV sıvı tedavisi başlanmalıdır. YDGT ile yatışı yapılan bebeklere kısıtlı sıvı başlanması önerilmektedir. Rutin diüretik uygulamasının, inhale rasemik epinefrin, inhale $\beta 2$ agonist, inhale kortikosteroidler ve dopaminin tedavide yeri yoktur (72-82).

Yenidoğanın geçici takipnesi genellikle hafif/iyi seyirlidir ve semptomlar ilk 72 saat içinde düzelir. Eğer 72 saatten daha uzun sürdüyse, diğer olası tanılar mutlaka araştırılmalıdır (67). Her ne kadar iyi gidişli bir hastalık olarak bilinse de artmış morbidite ile ilişkilidir. Bu hastalarda hastaneye yatış uzamakta, girişimsel işlemlerin sayısı şüpheli sepsis nedeniyle artmakta, daha uzun süreli antibiyotik kullanılmakta ve total

parenteral beslenme (TPN) verilebilmektedir. Bu nedenle sıklığını azaltmak için sezaryen doğumlar kısıtlanmalı ve 39. gebelik haftasından önce tıbbi endikasyonu olmayan doğumlardan kaçınılmalıdır (83). Sezaryen uygulanacak ise spinal anestezi genel anesteziye tercih edilmelidir (84).

2.4.2. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres sendromu (RDS) prematüre bebeklerde görülen, akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğinden kaynaklanan bir solunum sıkıntısı sendromudur. Prematürelerde solunum sıkıntısının en sık nedenidir (85). Görülme sıklığı GH ile ters orantılı olarak artar (86). Geç prematürelerde yapılan çalışmalarda insidansının 34. haftada %7, 35. haftada %4 ve 36. haftada %2 olduğu ve ortalama %5 oranı ile geç preterm bebeklerin en sık solunumsal problemi olduğu saptanmıştır (47, 87). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise geç prematüre bebeklerde RDS sıklığı %5 bulunmuştur (30).

Akciğer gelişimi ve olgunlaşması intrauterin dönemde sırasıyla embriyolojik, psödoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar gelişim evrelerini izleyerek matür hale gelir. Gebeliğin 16. haftasında başlayan kanaliküler evrede asinüsler gelişirken alveol çeperindeki epitelyum hücreleri alveolar Tip I ve Tip II olmak üzere iki farklı hücreye dönüşür. Alveolar Tip I hücreler alveol yüzeyinin % 95'ini kaplar ve primer görevi gaz değişimini sağlamaktır. Alveolar Tip II hücreler ise surfaktan yapımı ve depolanmasından sorumludur. Normal akciğer işlevi için gerekli olan surfaktan, yüzey gerilimini azaltıp alveoler kollapsı önleyerek gaz alışverişini sağlayan, kompleks yapılı bir moleküldür. Surfaktan 20-24. haftalarda alveolar Tip II hücrelerde sentezlenir, 24. haftadan itibaren lameller cisimciklerde depolanır ve 28-30. haftalardan sonra salgılanır. Respiratuvar distres sendromunun esas sebebi surfaktan eksikliğidir. Bu eksiklik çoğunlukla ya surfaktan komponentlerinin sentezi için gerekli enzimlerin immatür olmasına ya da alveoler Tip II hücrelerin fonksiyonlarının bozulmasına bağlıdır (88).

Geç prematürlerin akciğer gelişim evresi sakküler evrede olup, surfaktan ve antioksidan sistemleri tam gelişmediği için respiratuvar distres sendromu gelişebilir (89). Alveollerin yüzey gerilimini sağlayan fosfatidilkolin içeriği son trimesterde artar (90). 35. gebelik haftasında surfaktan miktarı term bebeklerle benzer olsa da içeriğindeki fosfatidilgliserol oranının yeterli olmaması surfaktan fonksiyonunun bozulmasına neden olur (48).

Prematürite, maternal diyabet, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, asfiksi, doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryen doğum, RDS'li kardeş öyküsü RDS riskini artırırken, uzamış EMR, kronik veya gebeliğin indüklediği HT, antenatal steroid kullanımı RDS riskini azaltır (85).

Klinik olarak doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum sıkıntısı bulguları görülür. Tidal volümü artırmak için soluk sayısı artırılarak takipne, kollapsı azaltmak için otoPEEP etkisi oluşturularak inleme, ventilasyonu sağlamak için yardımcı solunum kasları kullanımı ile retraksiyonlar görülür. Fizik muayenede ödematöz görünüm, siyanoz görülebilir, periferik nabızlar zayıf alınır, akciğer havalanmasında azalma ve ral saptanabilir. Kan gazında hipoksemi, hiperkarbi, respiratuvar ve/veya doku hipoksisi nedeniyle metabolik asidoz saptanabilir. Direkt grafide parankimde retikülogranüler görünüm, hava bronkogramları, buzlu cam görünümü olması tipik akciğer bulgularıdır (91).

Tedavinin temel prensipleri; metabolik ve kardiyorespiratuvar açıdan genel destek tedavisi verilmesi, akciğerdeki surfaktan seviyesinin artırılması, CPAP ve diğer farklı modlarda mekanik ventilasyon ile yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır (92). Genel destek tedavisi olarak, uygun çevre ısısının, optimal sıvı dengesinin ve yeterli nütrisyonun sağlanması gerekmektedir. Spesifik tedavi, 34. gestasyonal haftanın altında, prematüre doğum açısından riskli gebelere antenatal steroid yapılmasıdır. Surfaktan uygulaması ile mortalite, hava kaçağı sendromları (pnömotoraks, pnömomediastinum vb.), BPD ve ölüm hızında belirgin azalma sağlanır.

Çoğu olguda semptom ve bulgular üç gün içinde tepe yapar ve sonra kademeli olarak iyileşme süreci başlar. İyileşme çoğunlukla spontan diürezin ortaya çıkışı ve daha düşük solunum desteği altında oksijenasyonun sağlanmasıyla fark edilir. Hastalığın birinci gününde ölüm nadirdir. Genellikle iki ile yedinci günler arasında hava kaçakları, pulmoner hemoraji ya da İVK ile ölüm gerçekleşebilir.

Respiratuvar distres sendromunun önlenmesinde en önemli nokta prematüritenin önlenmesi, gereksiz ve zamanlaması uygun olmayan elektif sezaryen ile yapılan doğumlardan kaçınılmasıdır.

2.4.3. Apne

Apne, 20 saniyeden uzun süren veya 20 saniyeden daha kısa olup desaturasyon ve/veya bradikardinin eşlik ettiği solunum durmasıdır ve prematürelerin %30-40'ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir. Periyodik solunum, tekrarlayan periyodlarla bradikardi ve siyanoz olmaksızın 5-10 saniye süreli solunum durmasıdır.

Geç prematüre bebeklerde apneye yatkınlık, karbondioksit karşı azalmış santral kemoreseptör aktivitesi, immatür pulmoner irritan reseptörler, hipoksik solunum depresyonuna duyarlılığın artması, laringeal stimülasyona karşı artan solunum inhibisyonu duyarlılığı ve üst solunum yolu dilatatör kas tonusunun yetersizliğine bağlı daha kolay obstrükte olması gibi çeşitli faktörlerle ilişkilidir. Ayrıca emme, yutma ve soluk alma arasındaki koordinasyonun yetersizliği nedeniyle bu bebeklerde beslenme ilişkili apne ile de karşılaşılabilir (1, 93, 94). İnsidansı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. Geç prematürlerde %4-7 oranında görülmekte olup term bebeklere oranla apne görülme insidansı üç-dört kat artmıştır (64, 95, 96).

Apne; santral, obstrüktif ve miks tip olmak üzere üç tipe ayrılır.

Santral apne %10-25 oranında görülür. İmmatüriteye bağlı respiratuar merkez yeterli uyarılamamakta ve hipoksiye paradoksal yanıt olmaktadır. Bu tip apnede inspiratuar efor saptanmaz (96, 97).

Obstrüktif apne %10-20 oranında görülür ve havayolunun açık tutulmasını sağlayan kasların güçsüzlüğü ve işlevlerindeki koordinasyon eksikliği, faringeal yetersizlik, boyun fleksiyonu, burun tıkanıklığı gibi nedenlerle inspiryum sırasında farenksin kollabe olarak hava yollarının kapanması nedeniyle olur. Obstrüktif apnede inspiratuar efor vardır (96, 97).

Miks apne ise %50-70 oranı ile en sık görülen apne tipidir. Bu tip apne hem üst solunum yolu obstrüksiyonunun olduğu hem eforun olmadığı santral ve obstrutif apne karışımı bir apnedir (97).

Prematürelerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atağı da görülebilir. Prematürelerin idiopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne çeşidi genellikle yaşamın iki ile yedinci günleri arasında ortaya çıkar.

Klinikte; bradikardi, desaturasyon ve siyanoz görülür. Yenidoğanda birçok hastalıkta apne ilk bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Prematür apne, prematürelerde görülen apnenin en sık nedenidir. Diğer nedenler ekarte edilerek tanı konur. Ayırıcı tanıda; anemi, sepsis, hipoglisemi gibi metabolik bozukluklar, çevresel ısı değişikliği, anneye antepartum magnezyum sülfat ya da opiyat uygulanması, infanta opiyat ya da genel anestezi uygulanması, intrakraniyal kanama (İKK) ve neonatal ensefalopati gibi nörolojik hastalıklar, nekrotizan enterokolit, üst hava yolunun konjenital anomalileri, nöbet, disfaji ve beslenme güçlüğü, pulmoner hipertansiyon, pnömoni ve menenjit gibi enfeksiyonlar yer alır.

Apne tedavisi, atakların sıklığı ve şiddeti ile ilişkilidir. En basit yöntem taktil uyarıdır. Siyanoz ve bradikardi varsa, oksijen verilmelidir. Medikal tedavide ilk seçenek kafein, teofilin veya aminofilin gibi ilaçlardır. Metilksantinler prematürelerde apne ataklarını azaltmanın yanı sıra pozitif basınçlı ventilasyon kullanımını azaltır ve ekstübasyonu kolaylaştırır. CPAP özellikle faringeal tıkanıklığın başlattığı apnede etkin tedavi yöntemidir. Dirençli durumlarda entübasyon gerekebilir (96-100).

2.4.4. Mekonyum Aspirasyon Sendromu

Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), fetal yaşam veya doğum sırasında mekonyum ve amniyotik sıvının solunmasına bağlı gelişen, solunum sıkıntısı ve hipoksik solunum yetmezliği ile seyreden klinik tablodur (101).

Mekonyum, ilk kez gebeliğin üçüncü ayında fetal bağırsakta ortaya çıkan kalın, siyah-yeşil, kokusuz bir maddedir. Bağırsak ve deriden dökülen hücreler, gastrointestinal müsin, lanugo, verniks kazeozadan gelen yağlı materyal, amniyotik sıvı ve bağırsak sekresyonlarını içeren döküntülerin birikmesinden kaynaklanır (100).

Mekonyum özellikle term ve postterm gebeliklerde amniyotik sıvı ve plasental örneklerde sık karşılaşılan bir bulgudur. Mekonyum boyalı amniyotik sıvı her ne kadar matüritenin bir göstergesi olsa da, akut veya kronik hipoksi gibi gastrointestinal sistemi etkileyen stres durumlarıyla ilişkili olarak tüm gestasyon haftalarında ortaya çıkabilmektedir. Mekonyum boyalı amniyotik sıvının en önemli sonucu gebeliklerin %1-3'ünde görülen MAS'dır. Mekonyumlu amniyotik sıvı tüm canlı doğumların yaklaşık %10'unda görülmekte, MAS ise bunların %2-10'unda gelişmektedir (102-105). Mekonyum aspirasyon sendromunun sıklığı gestasyonel hafta ile birlikte artmaktadır. Güncel verilere göre 1000 canlı doğumda %0,78 oranında MAS görülmektedir. Antenatal bakımda ve doğum sürecindeki iyileşmelerle birlikte son birkaç dekatta sıklığı ve mortalitesi giderek azalmakta olsa da pulmoner ve nörogelişimsel sonuçları ile %5-40 oranında morbiditeye neden olduğu bilinmekte bu nedenle klinik önemini korumaktadır (105, 106).

Mekonyum aspirasyon sendromunun temel özellikleri değişen surfaktan metabolizması/fonksiyonunu, hava yollarında obstrüksiyonu ve pulmoner vasküler dirençte artışı içeren kompleks ve multifaktöryel bir patofizyolojiye sahiptir. Mekonyum direkt etki ile Tip II pnömosit hasarı ve surfaktan inaktivasyonuna neden olarak RDS gelişimine yol açar. Bunun

yanı sıra mekonyum proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile pulmoner inflamasyonu uyarır. Aspire edilen mekonyum alveolde kısmi tıkanıklığa bağlı aşırı havalanma alanları ve tam tıkanıklığa bağlı atelektazi alanları oluşturur. Ayrıca mekonyum içeriğindeki pankreatik enzimlerin direkt etkisi de patofizyolojide rol oynar (107).

Mekonyum aspirasyon sendromunda patofizyolojik sürece bağlı klinik oldukça heterojendir. Bazı yenidoğanlarda mekanik ventilasyon ihtiyacı gelişmezken bir kısmında pulmoner hipertansiyona kadar ilerleyen ağır klinik gelişebilmektedir. Klasik anlamda çoğunlukla ağır solunum sıkıntısı, ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğu, asidoz ve pulmoner hipertansiyonla karakterizedir.

Klinikte fetal deselerasyon, düşük APGAR skoru, mekonyumla temas süresine göre değişen mekonyum boyalı verniks, cilt, umblikus ve tırnaklar, doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içerisinde gelişen takipne ve retraksiyonlar, göğüs ön-arka çapında artış, hedef saturasyon değerlerine ulaşmak için oksijen veya ventilasyon destek ihtiyacı görülebilmektedir. Fizik muayenede ral ve ronküs duyulabilir, siyanoz görülebilir.

Tanısı mekonyum boyalı doğmuş bir yenidoğanda yaşamın ilk saatlerinde solunum sıkıntısıyla birlikte oksijen destek ihtiyacının olması ve bu durumu açıklayacak başka bir havayolu, akciğer veya konjenital kalp malformasyonu olmaması ile konur (108). Kan gazında hipoksemi, hiperkapni ve respiratuvar asidoz saptanır. Akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyon ve hiperinflasyon alanları, atelektazi, PTX ve pnömomediastinum gibi hava kaçakları, plevral efüzyon ve kardiyomegali görülür. Tanıda ayrıca non-invaziv ve yüksek sensitiviteye sahip bir araç olarak akciğer ultrasonu da kullanılabilir. USG’de hava bronkogramları ve konsolidasyon, plevral çizgilenmede anomaliler ve A çizgisinin olmaması, konsolide olmayan bölgelerde alveoler interstisyel sendrom veya B-çizgileri görülür. Şiddetli MAS’ta atelektazi ve ilişkili nabız işareti “lung pulse” bulgusu saptanır (109).

Ayırıcı tanıda pnömoni, YDGT, asfiksi, sepsis ve persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT) gibi solunum sıkıntısına yol açan diğer hastalıklar düşünülmelidir (110).

Mekonyum boyalı amniyotik sıvı varlığında, intrapartum orofaringeal ve nazofaringeal aspirasyon önerilmemektedir. 2020 CoSTR- Neonatal Life Support bebek deprese bile olsa, trakeal aspirasyon yapılmamalı, ilk basamak uygulamaların tamamlanmasından sonra solunum çabası yeterli değilse ya da kalp tepe atımı (KTA) $<100/\text{dk}$ ise hemen PBV'a geçilmelidir. MAS ile doğan bebeklerde trakeal aspirasyon için tek koşul bebeğin solunum yolunda "obstrüksiyon yapacak partikül" bulunmasıdır (111, 112). Sepsis açısından risk faktörü ve akciğer grafisi bulguları olmayan klinik olarak hafif bulguları olan bebeklerde antibiyotik tedavisi başlanması rutin olarak önerilmez ancak mekanik ventilasyon ve ileri hemodinamik destek gerektiren orta-ağır vakalarda kültür sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi önerilir. Hafif -orta vakalarda (FiO_2 % <40) çoğu zaman nazal CPAP tedavisi yeterli olur (113). Yüksek oksijen gereksinimi, respiratuar asidoz, orta-ağır pulmoner hipertansiyon ve zayıf kan basıncı ve perfüzyon durumunda entübasyon ve invazif mekanik ventilasyona geçilebilir (113). MV desteği altında FiO_2 $>\%50$ üzerinde ise hastalığın erken seyrinde surfaktan uygulayıp klinik izleme göre tekrarlayan dozların verilmesi önerilir (114).

Uygun antenatal izlem ile fetal distres bulgularının erken saptanması ve 41. gebelik haftasından sonraki postmatür gebeliklerde doğum indüksiyonunun sağlanmasının MAS sıklığını ve perinatal ölümleri azalttığı gösterilmiştir (115, 116).

2.4.5. Persistan Pulmoner Hipertansiyon

Doğumdan kısa süre sonra ventilasyon, oksijenizasyon ve pulmoner kan akımında artış pulmoner vasküler resistansta (PVR) azalmaya yol açar. PPHT doğum sonrasında PVR'nin normal düşüşünün gerçekleşmemesi ve doğum sonrası dolaşım adaptasyonunun sağlanamamasına bağlı gelişen hipoksik solunum yetmezliğidir (117, 118).

Yenidoğanın PPHT'u term ve geç pretermelerde daha sıktır (119). Zamanında doğmuş bebeklerde %0.08 olan PPHT insidansının geç pretermelerde %0.38 olduğu bildirilmiştir (47). İntrauterin dönemde pulmoner dolaşım yüksek dirençli ve düşük akışlı iken plasental dolaşım düşük dirençli ve yüksek akışlıdır. Doğum esnasında pulmoner direnci hızla azaltarak pulmoner kan akışını arttırmak için pek çok mekanizma aynı anda çalışır. Pulmoner kan akımının artması, sistemik vasküler direncin artması ve fetal şantların tersine dönmesi en temel üç mekanizmadır (120, 121). Postnatal pulmoner/vasküler direnç oranındaki düşüş normal olarak gerçekleşemezse PPHT ve hipoksemik solunum yetmezliği ortaya çıkar (122).

Persistan pulmoner hipertansiyon gelişimini tetikleyen risk faktörleri olarak; erkek cinsiyet, prekonsepsiyonel aşırı kilolu anne, maternal diyabet ve astım, sezaryen doğum, geç prematüre ve LGA, koryoamniyonit, antenatal selektif seratonin geri alım inhibitörlerine ve non-steroidal antiinflamatuvara maruziyet, hipotermi, hipokalsemi ve polisitemi bildirilmiştir (119).

Klinik bulgular pulmoner vazokonstriksiyonun şiddeti, ekstrapulmoner şantların varlığı ve ventriküllerin kontraktilesi ile ilişkili olarak değişkendir. Genellikle doğumdan kısa süre sonra solunum sıkıntısı ve siyanoz şeklinde başlamaktadır. Hastalarda diferansiye siyanoz, labil hipoksemi görülür. Çevresel uyarılarla oksijenizasyondaki ani kötüleşme PPHT için tipiktir (123, 124). Altta yatan akciğer hastalığı olmadıkça parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) düzeyleri sıklıkla normaldir. Altta yatan hastalığa veya şiddetli hipoksi ve perfüzyondaki bozulmaya bağlı kan gazında metabolik asidoz ve laktat yüksekliği görülebilir.

Akciğer grafisinde idiyopatik PPHT'da pulmoner kan akımındaki azalmaya bağlı azalmış vasküler yapılar görülebilir. Akciğer grafisinde parankimal hastalığın ciddiyeti ile açıklanamayan orantısız hipoksemi, idiyopatik PPHT veya siyanotik kalp hastalığı açısından uyarıcıdır (122).

Persistan pulmoner hipertansiyona özgün bir laboratuvar testi yoktur. Tanıda ekokardiyografi (EKO) altın standarttır. Ayırıcı tanıda konjenital kalp hastalıkları, primer izole parankimal akciğer hastalıkları, sepsis ve alveolar kapiller displazi düşünülmelidir.

Acil olarak tanı konulup tedavi edilmezse %10-20'ye kadar yüksek oranda önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (125).

Tedavide pulmoner vasküler yapının gevşemesi ve miyokardiyal disfonksiyon ve periferik vasküler anormalliklerinin düzeltilmesi hedeflenir. Optimal destek tedavilerine rağmen oksijenizasyon indeksi 20-25 olduğunda inhale nitrik oksit (iNO) tedavisi başlanmalıdır. PPHT tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayı alan tek tedavi iNO'dur (126, 127). PPHT'li bebeklerin yaklaşık %40' ı iNO'ya yanıt vermez veya sadece geçici bir tedavi etkisine sahiptir. Bu durumda veya iNO yokluğunda alternatif vazodilatör seçenekler düşünülmelidir. Ancak bu ajanlar sistemik vazodilatör etkilere de sahip olduğundan, sistemik hipotansiyon, sağdan sola şantta artışa yol açabileceği unutulmamalıdır. Mortalite oranı altta yatan hastalığın patofizyolojisi ve şiddetine, tedavi olanaklarına göre değişmekle birlikte yaklaşık %7-10'dur.

2.4.6. Pnömotoraks

Paryetal ve visseral plevra yaprakları arasındaki boşlukta hava bulunmasına pnömotoraks denir. Görülme insidansı doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve MAS'ta artmaktadır. En sık sebebi fragil ve immatür olan akciğer dokusuna uygun olmayan basınçlarda mekanik ventilasyon uygulanmasıdır.

Pnömotoraks aşırı gerilen alveolün yırtılmasıyla başlar (128). Aşırı gerilme, yaygın hava tutulmasına veya gazın dengesiz dağılımına bağlı gelişebilir. Gazın dengesiz dağılımı atelektazi veya MAS'ta olduğu gibi hava yollarındaki tıkaçlardan kaynaklanabilir. Aşırı gerilmiş alveollerden yırtılarak çıkan hava plevral boşluğa doğru ilerleyerek PTX'a neden olur.

Pnömotoraks genelde MV gerektiren ve altta yatan akciğer hastalığı olan yenidoğanlarda görülür. Özellikle MAS'ın sık görülen bir komplikasyonudur, etkilenen bebeklerin %10-30'unda görülür (129, 130). Ayrıca genellikle bilateral PTX'le karakterize pulmoner hipoplazi, pnömoni ve YDGT diğer risk faktörleridir (131, 132).

Klinikte küçük PTX olan bebekler asemptomatik olabilirken daha büyük hava kaçağı gelişen bebeklerde takipne, inleme, solukluk ve siyanoz gibi solunum sıkıntısı belirtileri ortaya çıkar. Fizik muayenede göğüs asimetrisi, etkilenen tarafta solunum seslerinde azalma ve kalp seslerinin karşı tarafa yer değiştirmesi saptanır. Elektrokardiyografide QRS voltajında ani düşüş erken bulgu olabilir (133). Büyük bir tansiyon PTX'da ise venöz dönüşün azalmasına bağlı kardiyak debide düşüş, hipotansiyon, bradikardi ve hipoksemi ortaya çıkar.

Ani başlayan solunum sıkıntısı, mekanik ventilatör ile solunum desteği alan bir bebekte oksijen saturasyonunda ani düşme, ventilasyon veya kardiyovasküler durumda açıklanmayan bir bozulma olması durumunda şüphelenilerek tanısı transilluminasyon, akciğer grafisi ve ultrasonografi ile konur (133). Akciğer grafisinde karakteristik bulgular, plevral boşlukta visseral plevrayı gösteren hava, etkilenen taraftaki diyaframın düzleşmesi ile birlikte atelettazi ve mediasteninin karşı tarafa itilmesidir.

Tedavisi PTX'ın büyüklüğüne ve bebeğin mekanik ventilasyon gerektiren solunum hastalığı olup olmadığına bağlıdır. Asemptomatik veya minimal solunum desteği gereken stabil bebekler yakın gözlemle konservatif olarak tedavi edilebilir. Bu bebeklerde PTX tipik olarak bir-iki gün içinde düzelir. Semptomatik PTX veya tansiyon PTX olan hastalara göğüs tüpü takılmalıdır. Acil durumda ise klinik olarak tanı konulup grafi için zaman kaybetmeden torasentez yapılmalıdır.

Mekanik ventilatördeki hastaları hava kaçağından önleme amacıyla düşük basınç, düşük tidal volüm, düşük inspirasyon zamanı ve

yüksek frekans ile makul PEEP değerleri kullanılarak MV uygulanması önerilir (134).

2.4.7. Pnömoni

Pnömoni akciğerin enflamatuvar sürecidir. Neonatal mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir (135, 136). 34. gestasyonel haftada doğan bebeklerde term bebeklere göre pnömoni görülme sıklığı 15 kat daha fazladır (48). Yapılan çalışmalarda insidansı geç prematüre bebeklerde %1 olarak bildirilmiştir (47).

Geç prematürelerin akciğer gelişiminin tam olmamasından kaynaklanan fizyolojik eksiklikler, immün sistemlerinin immatür olması, mukosilier aktivitenin yetersiz olması bu bebeklerde pnömoniye zemin hazırlamaktadır. Ayrıca membran rüptürü, koryoamniyonit, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyet, annede intrapartum ateş olması, uzamış hastane yatışı, mekanik ventilasyon ve invaziv işlemler risk faktörleri arasındadır (18, 137).

Pnömoni doğum öncesinde plasental yolla, doğum sırasında ya da postnatal dönemde kazanılabilir. Neonatal pnömoni başlangıç zamanına göre erken veya geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılır (138). Erken başlangıçlı pnömoni postnatal ilk üç günde gelişir. Enfekte amniyotik sıvının intrauterin/doğum sırasında veya sonrasında aspirasyonu veya anneden vertikal bulaş ile gelişebilir. Geç başlangıçlı pnömoni ise doğum sonrası üçüncü günden sonra gelişir ve sağlık bakımı ilişkili veya toplum kaynaklı olabilir.

Klinikte takipne, retraksiyon, inleme, letarji ve apne gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Mekanik ventilatördeki bebekte ventilatör ayarlarının ve oksijen gereksiniminin artışı, sekresyonda artış ve sekresyonların pürülan karakter kazanması gibi ek bulgular gelişebilir.

Tanı klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgularla konulur. Akciğer grafisinde infiltrasyon, atılmış pamuk manzarası, hava bronkogramları, atelektazi ya da retikülogranüler görünüm görülebilse de

pnömoni olgularının %15'inde normal olabileceği unutulmamalıdır (139).

Erken başlangıçlı pnömoninin gelişmiş ülkelerdeki en sık nedeni grup B streptokoklardır. *E. coli*, *S. aureus.*, *S. pneumoniae* ve *Klebsiella* suşları da erken sepsiste sık görülen patojenlerdir. Ayrıca başta *Herpes simplex virüs* olmak üzere virüsler ve *kandida suşları* da pnömoni nedeni olabilir (140, 141). Geç başlangıçlı pnömonide başta *S. Pyogenes*, *S. Aureus* ve *S. Pneumonia* gibi gram pozitif mikroorganizmalar olmak üzere bakteriyel, viral veya fungal etkenler görülebilir. Ventilatör ilişkili pnömonide ise en sık gram negatif bakteriler karşımıza çıkar.

Neonatal pnömoninin tanısı güçtür, ayırıcı tanı geniştir ve neden olan patojenler nadiren tespit edilebilir. Bu nedenle pnömoniden şüphe duyulması halinde ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Bakteriyel pnömonilerde enfeksiyonun erken veya geç başlamasına göre antibiyotik seçimi farklılık gösterir. Erken başlangıçlı pnömonide ampirik olarak tercih edilebilecek antibiyotikler ampisilin ve bir aminoglikozit (gentamisin) olabilir (142, 143). Geç başlangıçlı pnömonide ise stafilokok suşlarının penisilin direncinin yüksek olması nedeniyle ilk tercih olarak vankomisin ve aminoglikozid önerilebilir. Mekanik ventilatör ilişkili pnömonide ampirik tedavi pseudomonas dahil gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaları içerek şekilde ampirik antibiyotik başlanmalıdır. Viral pnömoniler için spesifik tedaviler kısıtlı olmakla birlikte influenza için tedavide oseltamivir kullanılabilir. Hastalarda hipoksemi ve apnenin düzeltilmesi, termoregülasyon, kan şekerinin izlenmesi, sıvı-elektrolit tedavisi ile birlikte beslenmenin desteklenmesi gerekir.

Ayırıcı tanıda YDGT, RDS, MAS, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, hipoglisemi ve metabolik asidoz, pulmoner hipoplazi, trakeoözefagial fistül, koanal atrezi, konjenital diafragma hernisi ve konjenital kalp hastalıklar yer alır.

2.4.8. Bronkopulmoner Displazi

Bronkopulmoner displazi (BPD), ilk kez 50 yıl önce, Northway ve ark. tarafından tanımlanmış ve fibrozisle karakterize kronik akciğer hastalığı olarak algılanmıştır (144). BPD pretermelerde akciğer gelişiminde bozukluk ve hasar sonucu oluşur. Prematüre bebekler BPD gelişimi açısından risk altında olup antenatal steroid, surfaktan ve agresif olmayan mekanik ventilasyon uygulamaları bu riski azaltan durumlardır (145). BPD gelişimi intrauterin dönemden doğum sırası ve sonrasına uzanan birçok faktörle ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda doğum öncesi maternal faktörlerden; gebelikte sigara içilmesi, HT ve intrauterin büyüme geriliği (IUGR) postmenstrüel 36.haftada BPD tanısı ile ilişkili bulunmuştur (146).

Bronkopulmoner displazi çoğunlukla aşırı DDA'lı küçük prematürlerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı <32 hafta olan prematüreler için postnatal (PN) 36. haftada ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olan prematüreler için PN 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında aşağıdaki gibi tanımlanır:

Hafif BPD:

- Gebelik yaşı <32 hafta ise postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmaması
- Gebelik yaşı ≥ 32 hafta ise PN 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O₂ gereksiniminin olmaması

Orta BPD:

- Gebelik yaşı <32 hafta ise postmenstrüel 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $<30\%$ ek O₂ gereksiniminin olması
- Gebelik yaşı ≥ 32 hafta ise PN 56. gün veya taburculuk

sırasında (hangisi daha erkense) $< \%30$ ek O₂ gereksiniminin olması

Ağır BPD:

- Gebelik yaşı < 32 hafta ise postmenstrüel 36. Haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq \%30$ O₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi
- Gebelik yaşı ≥ 32 hafta ise PN 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq \%30$ O₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksiniminin olması olarak tanımlanır.

Bronkopulmoner displazi etiyolojisinde prematürite, fetal büyüme kısıtlılığı, maternal sigara kullanımı, mekanik ventilasyon, oksijen toksisitesi, enfeksiyon, enflamasyon, PDA ve bozulmuş anjiogenez yer alır.

Klinikte takipne ve retraksiyonlar görülür. Fizik muayenede, ral ve ronküs duyulabilir. Akciğer grafisinde, normal ve infiltrate alanlar dağınık olarak bulunur. Bunun dışında atelektazi, hava hapsi, hiperinflam alanlar ve pulmoner ödem saptanabilir. Ağır BPD’li hastalar hipoksemik, hiperkapnik, mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyacı bulunan hastalardır. Bu hastalarda düşük tidal volüm, artmış pulmoner rezistans, düşük akciğer kompliyansı gibi pulmoner disfonksiyon bulguları mevcuttur. Artan pulmoner rezistans pulmoner hipertansiyona ve sağ atrial basıncın yükselmesine neden olur. Sonuç olarak pulmoner drenaj bozularak pulmoner ödem gelişir.

Hastane yatışı sırasında; hastanın büyüme eğrilerinin yakın takip edilerek nutrisyonunun düzenlenmesi, yeterli kalori alımının yakın takibi, sıvı kısıtlaması, kan basıncı, EKO ile pulmoner arteriel hipertansiyon açısından yakın takibi yapılır. Entübasyon gereksinimi varsa, “tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon” önerilir. MV süresinin olabildiğince kısa tutulması, ekstübasyon başarısını arttırmak için MV’den ayırma sonrasında invazif olmayan solunum desteği verilmesi önerilir.

2.4.9. Hipoglisemi

Hipoglisemi, kan glukoz seviyesinde azalma sonucu ortaya çıkan ve geniş spektrumdaki klinik bulgularla kendini gösteren bir semptomlar kompleksi olup yenidoğanın en önemli ve en sık metabolik problemidir. Hipoglisemi insidansı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır, bu nedenle geç prematüre bebekler hipoglisemi açısından daha büyük risk altındadır (9). Çalışmalarda geç pretermelerde hipoglisemi insidansı %15 saptanmış ve bu oran term bebeklere kıyasla üç kat daha fazla olarak bildirilmiştir (7, 146).

İntrauterin dönemde kan glukozu plasenta aracılığıyla maternal glukoz düzeyi ile sağlanır. Fetal yaşamda terme yaklaştıkça artan insülin/glukagon oranı fetusta lipolizi baskılayıp, glikojen depolanmasına yol açar ve glikojen depoları üçüncü trimesterde yeterli hale gelir. Doğumla birlikte kan glukoz düzeyi, fetal dönemde anneden sağlanan glukoz yerine, aralıklı enteral beslenme ile sağlanır. Bu süreçte glukoz homeostazisinin sağlanması için, fetal hayatta artmış olan insülinin baskılanması, glukagon ve epinefrinin ise artarak glikojenden glukoz salınımı ve glukoneogenez için enzimlerin uyarılması gerekir. Geç prematürelerde glikojen depolarının yetersizliği, enteral beslenme problemleri, hepatik enzim sistemlerinin ve hormonal regülasyonun immatüritesi ve glukoliz metabolizmasındaki yetersizlikler hipoglisemiye neden olur (48, 147-149). Ayrıca geç prematürelerde ketojenik yanıtın yetersiz olması, açlık durumunda kaynağını keton cisimlerinden sağlayan beyin için oldukça riskli bir durum olup bu da geç pretermeleri hipoglisemiye bağlı nörolojik hasara daha açık hale getirir (148).

Yenidoğanın diyabetik anne bebeği (DAB) olması, IUGR, SGA veya LGA olması, maternal pregestasyonel/gestasyonel diyabetin olması, preeklampsi/eklampsi, enfeksiyon ve hipotermi varlığı da hipoglisemiye yatkınlık oluşturmaktadır (9, 150).

Klinik belirtiler arasında letarji, irritabilite, takipne, hipotermi, bradikardi, hipotoni, konvulziyon, solukluk, apne, beslenme güçlüğü ve

siyanoz yer alır.

Literatürde hipoglisemi sınırları konusunda görüş farklılıkları vardır; AAP 2011 rehberi ve Pediatrik Endokrin Derneği'nin (PES) önerileri doğrultusunda geç preterm bebeklerde yaşamın ilk dört saati içinde olan asemptomatik hipoglisemi alt sınırı 25 mg/dl, dört ile 24 saat arası alt sınır 35 mg/dl, 24-48 saat arası alt sınır 50 mg/dl ve ilk 48 saati dolduran geç preterm bebekler için hipoglisemi alt sınırı 60 mg/dl olarak kabul edilmektedir (146, 151).

Tedavisi kan glukoz konsantrasyonuna ve bebeğin semptomatik olup olmamasına göre değişmektedir. Hipogliseminin uzun sürmesi veya sık tekrarlaması serebral etkilenmeye neden olabileceği için riskli durumların belirlenmesi ve korunma çok önemlidir. SGA, LGA, DAB ve geç prematüreler hipoglisemi açısından riskli olup bu bebeklerde doğum sonrası ilk beslenmeden 30 dakika sonra (ilk bir saat içinde beslenmeli) kan şekeri kontrolü yapılmalıdır. Sadece beslenme ile normoglisemik değerler elde edilmesi durumunda, ölçüm iki-üç saat aralıklarla ve beslenme öncesi olacak şekilde tekrarlanmalıdır. Kan glukoz düzeyi 48. saatten sonra > 60mg/dL seviyesinde tutulamaz ise hipoglisemik hastalıklar açısından araştırılmalıdır (152). Soğuk stresi hipogliseminin kötüleşmesine neden olabileceğinden bu bebekler hipotermi açısından yakın takip edilmelidir.

2.4.10. Polisitemi

Polisitemi artmış eritrosit kitlesi, hiperviskozite ise kan akımına karşı gelişen direnç olarak tanımlanır (153). Neonatal polisitemi yenidoğanın sık görülen problemlerinden biri olup tanı ve tedavisi zamanında yapılmadığı takdirde santral sinir sistemi başta olmak üzere dolaşım ve gastrointestinal sistem gibi pek çok sistemde komplikasyonlara yol açabilen önemli bir klinik durumdur. Yenidoğan genel popülasyonda insidansı %1-5 arasında bildirilmiştir (154-156). Olguların çoğu asemptomatiktir.

Polisitemideki klinik sorunların nedeni hiperviskozitedir. Yenidoğan döneminde hiperviskoziteye yol açan en önemli faktör ise hematokrittir. Belli bir hematokrit (HCT) seviyesine kadar dolaşan eritrositlerin hacmi ile kan viskozitesi arasında lineer bir ilişki gözlenirken $Hct > \% 65$ olduğunda kan viskozitesi belirgin olarak artar (157, 158).

Hiperviskoziteye bağlanan klinik tablonun oluşma mekanizmasında doku hipoksisi ve asidoz gibi hiperviskozitenin lokal etkileri ile mikrodolaşımda trombüs oluşumu yer alır. Santral sinir sistemi, böbrekler ve sürrenaller, gastrointestinal sistem ve kardiyopulmoner sistem etkilenim açısından potansiyel olarak en riskli sistemlerdir (159). Polisitemi/hiperviskozite ile birlikte serebral kan akımının ve arteriyel glukoz konsantrasyonunun azaldığı, serebral glukoz alımının ve dağılımının bozulduğu gösterilmiştir (160, 161).

Polisitemi, SGA bebeklerde, maternal HT ve diyabet varlığında daha sık görülmekte olup, GH 34 haftanın altındaki bebeklerde daha seyrek karşımıza çıkar.

Klinikte letarji, iritabilite, konvulziyon, tromboz gibi santral sinir sistemi bulguları; siyanoz, taşikardi, solunum sıkıntısı, pulmoner hipertansiyon gibi kardiyopulmoner sistem bulguları; oligüri, akut böbrek yetmezliği ve renal ven trombozu gibi üriner sistem bulguları; hipoglisemi, hipokalsemi ve hipomagnezemi gibi metabolik sorunlar; kusma, beslenme güçlüğü ve nekrotizan enterokolit gibi gastrointestinal bulgular; hiperbilirubinemi, trombositopeni gibi hematolojik bulgular görülebilir (156-158, 162, 163). Hipoglisemi, polisitemik bebeklerde %12-40 oranı ile en sık rastlanan metabolik problemidir ve polisitemisi olan her bebeğin kan glukoz düzeyi takip edilmelidir. Tanısı venöz hematokritin %65 veya üzerinde olması ile konur. Tedavide hipovolemiyi indüklemekten eritrosit kütlelerini azaltmak için izovolümetrik parsiyel exchange transfüzyon önerilmektedir. HCT düzeyleri %65'in üzerinde bulunan semptomatik bebeklere veya %70'in üzerinde bulunan asemptomatik bebeklere parsiyel exchange önerilmektedir, %65-70 arasında olan asemptomatik bebeklere

ise hidrasyon tedavisi uygulanmalıdır. Birçok organda önemli komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle polisiteminin önlenmesi ve riskli grupların yakın takip edilmesi çok önemlidir.

2.4.11.Hiperbilirubinemi

Sarılık bilirubinin deri ve mukozalarda birikimi sonucu deri ve skleraların sarı renkte görülmesine denir; bu duruma hemoglobinin hem parçasının yıkım ürünü olan ve karaciğer tarafından atılan bilirubin plazma düzeyinin yükselmesi neden olur. Total serum bilirubin (TSB) düzeyi 5 mg/dL'yi aştığında sarılık görülür (164). Sarılık yenidoğan döneminde en sık değerlendirme ve tedavi gerektiren klinik durumdur (165). Sıklıkla geçici ve benign bir durum olsa da bazen kernikterus gibi önemli komplikasyonlarla sonuçlanabilir (166).

Geç pretermelerde term bebeklere göre 2.4 kat daha fazla sarılık gelişmektedir (167, 168). Ayrıca 36. gestasyonel haftada doğan bir bebekte TSB 20 mg/dl'nin üzerine çıkma riski 41 hafta ve üzerinde doğanlara göre sekiz kat artmıştır (169). Çalışmalarda geç pretermelerin %54'ünde sarılık görüldüğü bildirilmiştir (7). Benzer şekilde yenidoğan döneminde tekrar hastaneye yatırılan geç prematüre bebeklerin %45'inde başlıca tanının sarılık olduğu görülmüştür (150). Ülkemizde yapılan bir çalışma dört geç prematüre bebekten birinin sarılık için fototerapiye ihtiyaç duyduğunu göstermiştir (170).

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünüdür. Hem'in %75'i eritrositlerin hemolizi sonucu açığa çıkan hemoglobinin parçalanmasıyla oluşur. Plazmada unkonjuge haldeki bilirubin büyük oranda albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Hepatosit içine alınan bilirubin uridin difosfat (UDP) glukuronil transferaz enzimi ile konjuge edilir. Konjuge bilirubin safra yoluyla bağırsağa geçer. Yenidoğanda konjuge bilirubinin büyük çoğunluğu intestinal mukozada bulunan β glukuronidaz enziminin aktivitesiyle tekrar unkonjuge hale dönüştürülür ve enterohepatik dolaşım yoluyla geri emilir. Bilirubinin bu enterohepatik dolaşımı yenidoğan sarılığı

oluşumuna önemli katkıda bulunur. Diğer taraftan erişkinde kolonik bakterilerin etkisiyle konjuge bilirubin sterkobiline dönüştürülerek hızla vücuttan atılırken yenidoğanda hayatın ilk günlerinde henüz yeterli bağırsak florası yoktur (171).

Hiperbilirubinemi, artan bilirubin üretimi, azalmış metabolizma ve eliminasyon veya ikisinin bir kombinasyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Geç pretermelerde eritrosit ömrü daha kısadır, dolayısıyla bilirubin yükleri artmıştır. Hepatik bilirubin alımı ve bilirubin konjugasyonu termlere göre daha az gelişmiştir ve UDP glukuronil transferaz aktivitesi yetersiz, ligandin miktarı termlere göre daha azdır (172-174). Ayrıca beslenme probleminin bu bebeklerde sık görülmesi bilirubinin enterohepatik dolaşımının ve sonuç olarak serum bilirubininin artışına yol açar (165).

Prematürite dışında bebeğin gestasyon haftasına göre iri olması, doğumda vakum/forceps kullanılması, anne sütü ile beslenme sarılık riskini artıran diğer faktörlerdir.

Klinikte önce sklera ve yüzden başlayıp daha sonra gövde ve ekstremitelere yayılan sarılık görülür. Artmış uyku hali, emme güclüğü sarılığın derecesine bağlı eşlik edebilir.

Sararan her bebekte bilirubin düzeyine bakılmalıdır. Gebelik yaşı 35 hafta ve üzerindeki bebeklerde hem gebelik haftasını hem de risk faktörlerini değerlendirme kapsamına alan AAP eğrileri yaygın olarak kullanılmaktadır (175). Gebelik yaşı <35 hafta olan bebeklerde ise değerlendirme için kullanılan sınırlar NICE rehberinden adapte edilmiştir (NICE rehberinde fototerapi ve kan değişimi sınırları yenidoğan ünitelerindeki bildirilen bakım uygulamalarına ve uzlaşlı görüşlerine dayandırılmıştır) (176).

Tedavi kararı TSB, gebelik haftası, doğum ağırlığı ve risk faktörlerini içine alan eğriler veya tablolar kullanılarak verilir. Fototerapi hiperbilirubinemili bebeklerde en sık kullanılan tedavi yöntemidir, bunu kan değişimi ve intravenöz immünglobülin takip eder. Tedavinin amacı

şiddetli neonatal hiperbilirubinemiye, akut bilirubin ensefalopatisini ve kernikterusu önlemektir. Hiperbilirubinemiye bağlı morbiditenin azaltılabilmesi için sık ve başarılı emzirme teşvik edilmeli, aileye beslenme eğitimi verilmeli, riskli bebekler yakın takip edilmeli ve bebekler taburculuk öncesi sarılık açısından değerlendirilmelidir ve taburculuk sonrası erken dönemde kontrole çağırılmalıdır (165). Özellikle halk arasında yenidoğan sarılığıyla ilgili birçok yanlış bilginin uygulandığı ülkemizde, GH ve risk faktörleri ayırt edilmeksizin tüm yenidoğanların ailesine yenidoğan sarılığı hakkında ayrıntılı bilgi verilmeli ve ailenin sarılığı gözlemlediği andan itibaren yapılması gerekenler anlatılmalıdır.

2.4.12. Hipotermi

Vücut ısının 36,5 °C'nin altına düşmesi hipotermi olarak tanımlanır. Preterm bebekler yüzey alanları geniş olduğu, daha az subkutan yağ dokusu içerdiği, glikojen ve kahverengi yağ depoları yetersiz kaldığı için hipotermiye daha eğilimlidirler (177). Geç preterm bebeklerde insidansı %6-14 olarak bildirilmiştir (1, 47, 52).

Yenidoğanda ısı üretim yolu yağ asitlerinin oksidasyonudur. Yağ asidi deposu olan kahverengi yağ dokusu; mediastinal yapılar, böbrekler, skapula, aksilla ve ense etrafında yer alır. Soğuğa maruziyet norepinefrin salınımı ile sempatik sinir sistemini aktive eder. Norepinefrin, ısı üretimine neden olacak şekilde kahverengi yağ dokusunun hidrolizini uyarır. Geç preterm term bebeklere göre daha az kahverengi yağ dokusuna sahiptir. Ayrıca arka hipotalamus bölgesindeki ısı merkezinin tam gelişmemesi nedeniyle tiroksin, norepinefrin gibi termojenik hormonlara yanıtın zayıf olması nedeniyle geç preterm infantlar hipotermi gelişimine daha yatkındırlar (48).

Hipoterminin klinik bulguları nonspesifiktir ve sepsis ile karışabilir, hipotermik bebeklerde takipne, periferik vazokonstriksiyon, solukluk ve metabolik asidoz görülebilmektedir. Termoregülasyonun sağlanamaması respiratuvar distres gibi önemli komplikasyonları da

beraberinde getirmektedir. Bu nedenle, ısı kaybını en aza indirmek için yenidoğanı sıcak ve kuru tutarak termonötraliteyi sürdürmek preterm yenidoğan bakımının önemli bileşenidir (178, 179). Isı dengesini sağlamak için doğumhane ve diğer tüm hasta bakım odalarının kışın %30, yazın %50 nem ile 22-26°C arası ısıda tutulmalı, doğumdan sonra yenidoğan hızlıca kurulanmalı, ısı kaybını önlemek için yenidoğanın başı şapka ile örtülmeli, ısı düzenini korumak için anne ile ten teması erken başlatılmalı ve anne ile temasının sağlanamadığı sürede yenidoğan vücut sıcaklığını sürdürmede zorluk yaşıyorsa bebek küvözde takip edilmelidir (180).

2.4.13. Sepsis

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 gününde enfeksiyona ait sistemik bulgular ve buna ek olarak kan kültüründe özgül bir etkenin üretildiği bir klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır.

İnsidansı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır, prematüre ve DDA bebeklerde daha sık görülür. Geç preterm sepsis açısından term infantlara göre üç kat daha yüksek bir riske sahiptir (7). Geç pretermilerin %30'unun yedi gün süresince antibiyotik tedavisi aldığı bildirilmiştir. Kanıtlanmış sepsisi baz alan bir çalışmada geç preterm bebeklerde erken ve geç başlangıçlı sepsis oranları sırasıyla %0.4 ve %0.6 olduğu bildirilmişken ülkemizde yapılan bir çalışmada geç preterm bebeklerde klinik erken ve geç başlangıçlı sepsis oranı sırasıyla %8.3 ve %9.7 olarak bulunmuştur (181, 182). Ayrıca yenidoğan döneminde tekrar hastaneye yatırılan geç prematüre bebeklerin %31'inde başlıca yatış tanısının enfeksiyon olduğu saptanmıştır (150).

Geç pretermelerde artan bu riski fagositik hücresel savunma mekanizmalarının yetersiz olmasının, cilt ve mukozal yüzeylerde sınırlı miktarda koruyucu endojen flora bulunmasının, maternal antikorların daha az geçmesinin, immün sistem immatüritesinin ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kalış sırasında invaziv prosedürlerin ve cihazların kullanımına sık maruz kalmanın oluşturduğu düşünülmektedir (183).

Neonatal sepsis klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı (yaşamın ilk üç günü), geç başlangıçlı (dört ile 30. günler arası) ve çok geç başlangıçlı sepsis (30. günden taburcu olana kadar) olmak üzere ikiye ayrılır (183, 184).

Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalarda kanıtlanmış sepsis tanımı kullanılırken, klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalarda klinik sepsis tanımı kullanılır.

Erken membran rüptürü, koryoamnionit; düşük APGAR skoru ve canlandırma uygulanması, sık kan alınması, entübasyon, mekanik ventilasyon, kateter/sonda takılması gibi invaziv girişimler; uzun süre parenteral beslenme; cerrahi girişim ihtiyacı sepsis riskini artıran faktörlerdir (185).

Yenidoğan sepsisinde bulgu ve semptomlar genellikle nonspesifiktir. Beslenme güçlüğü, huzursuzluk, vücut ısısı düzensizlikleri, hipotoni, letarji, solunum sıkıntısı bulguları, siyanoz ve apne, sarılık, hepatomegali, kusma, karında distansiyon, konvülsiyon, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, peteşi, purpura görülebilir.

Sepsis tanısı için altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Ancak kan kültüründe üreme olmaması tanıyı ekarte ettirmez. Bu nedenle tanı için klinik değerlendirme ve lökosit sayımı, total nötrofil sayımı, immatür polimorfonükleer lökositlerin matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) veya prokalsitonin gibi laboratuvar bulguları da kullanılmaktadır (182).

Sepsiste gerekli kültürler alındıktan sonra hızlıca geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapi başlanmalıdır. Antibiyoterapi ile birlikte destekleyici tedavi de önemli rol oynar. Destek tedavilerin başında beslenmenin enteral veya parenteral yolla sürdürülmesi gelmektedir. Bunun dışında elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmalı, uygun sıvı ve elektrolit tedavisi uygulanmalı, asidoz, hipovolemi ve şok önlenmelidir

(185). Tedavi başlangıcını izleyen 24-48 saatte belirti ve bulguların düzelme göstermesi, 48-72 saatte lökosit sayısı, İmmatür/Total Nötrofil oranı ve CRP düzeyinin normale dönmeye başlaması uygun yanıt alındığını gösterir. Ayırıcı tanıda, YDGT, apne, MAS, aspirasyon pnömonisi, RDS, PDA, NEK, hipoksik iskemik ensefalopati, İVK, konjenital kalp hastalıkları, hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik sorunlar ve doğumsal metabolik hastalıklar gibi yenidoğan dönemine özgü sorunlar düşünülmelidir.

2.4.14. Nörolojik Problemler

Geç prematüreler immatür bir merkezi sinir sistemine sahiptir, daha az girus ve sulkus bulunur. Otuz dört haftalık bir bebeğin beyin ağırlığı term bir bebeğinkinden %35 daha azdır. Sinir sisteminin myelinizasyonu gestasyonel haftaya göre farklılık göstermektedir. Gebeliğin son haftalarında sinir bağlantılarında, nörokimyasal ve enzimatik maturasyonda hızlanma izlenmektedir. Dolayısıyla sinir sistemine zarar verebilecek hipoksi, iskemi gibi herhangi bir olay bu gelişim evrelerine göre farklı sonuçlar yaratacaktır. Otopsi yapılan geç prematürelerde periventriküler lökomalazi, gri madde ve talamus hasarı küçük prematüre bebeklerinkine benzer patolojiler göstermektedir.

Preterm infantlarda; intraventriküler ve germinal matrikste kanama, beyin hasarının en önemli nedenidir. Geç preterm bebeklerde kranial USG rutin olarak uygulanmaması nedeniyle bu bebeklerde İVK'nın gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda germinal matriks-intraventriküler kanama (GM-IVK) insidansının, gestasyonel hafta ile ters orantılı olarak arttığı, grade 1 ve 2 germinal matriks hemorajisinin (GMH) 36. gestasyonel haftada %0,06, 35. haftada %0,2 ve 34. haftada %0,5 olduğu bildirilmiştir (186). Geç pretermelerde grade 3-4 GMH oranı ise %0,01 görülmüştür (37).

İntrakraniyal kanamanın geç pretermelerde termlere göre daha sık görülmesinin nedeni; immaturite kaynaklı germinal matriks yapısındaki frajilitenin artışı; serebral kan akışının hipoksi, iskemi, arterial kan alımından daha çok etkilenmesi ve venöz basıncın serebral otoregülasyonunun bozulmuş olmasıdır.

Klinikte sessiz, ani gelişen bilinç değişikliği, hipotoni, spontan aktivitede azalma, konvulziyon, anormal göz hareketleri, apne, hipoventilasyon ile prezente olur.

İntrakraniyal kanama olduktan sonra spesifik bir tedavi yoktur, destek tedavisi ile serebral perfüzyonun korunması ve komplikasyonların erken farkedilmesi önemlidir. İKK için alınacak en etkili önlem preterm doğumun engellenmesidir. Maternal intrauterin enfeksiyonun tanınması ve tedavisi, antenatal kortikosteroid uygulaması İVK riskini azaltır. Tokolitik tedavi, geç kordon klemplenmesi mortalite ve İVK riskini azaltır (187). Ayrıca hipotansiyon ve hipertansiyondan kaçınılması; metabolik anormaller (hiperosmolarite, hiperglisemi, hipoglisemi), asidoz, alkaloz açısından dikkatli olunması; bikarbonat tedavisinden kaçınılması ve postnatal birinci gün kan transfüzyonun kaçınılması İKK riskini azaltma açısından önemlidir.

2.4.15. Beslenme İntoleransı

Beslenmenin tolere edilmesi, emme-yutma koordinasyonundan başlayarak tüm sindirim fonksiyonlarını uygun olarak yapılabilmesi durumudur. Beslenme intoleransı, temelde sinir ve sindirim sistemlerinin immatüresine bağlıdır. Gebelik yaşı küçüldükçe beslenme intoleransının insidansında artış görülmektedir (188). Çalışmalarda geç preterm bebeklerin %27'sinin İV sıvı gerektiren bir klinik duruma sahip olduğu, 35. gestasyonel haftadaki bebeklerin %7,3'ünün beslenme intoleransı nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olduğu bildirilmiştir (7, 189). Ayrıca taburculuktan sonra geç pretermelerin %26'sının beslenme güçlüğü nedeniyle yeniden hastaneye yatırılması gerektiği ve geç prematüre

bebeklerin yeniden kabul edilme olasılığının %4,4 ile term bebeklerin iki katı olduğu görülmüştür (189).

Emme refleksi intrauterin 23. haftada başlayıp emme-yutma koordinasyonu ise 34. haftada gelişir. Geç prematüre bebeklerde emme-yutma koordinasyonu, özefagus peristaltizmi, mide sfinkter kontrolü ve bağırsak motilitesi henüz immatürdür (190). Düşük oromotor tonus ve koordinasyondaki zayıflık nedeniyle yeterli beslenemeyip gelişen hipoglisemi sonucu bebek çabuk yorulup uykuya dalmaktadır. Buna bağlı olarak geç pretermelerde beslenme intoleransı daha sıktır.

Tanı genellikle klinik bulgulara dayanarak konulur. Klinikte hastalarda kusma, apne, desaturasyon, batın distansiyonu, batında hassasiyet ve bağırsak anslarında belirginleşme, gastrik rezidüel sıvıda artış, mideden gelen sıvının safralı veya kanlı olması gibi bulgular görülebilir.

Beslenme intoleransı olan geç pretermelerin yönetimi, ebeveynleri bebeklerin uyku-uyanıklık döngüleri, beslenme ipuçları ve beslenirken postural stabilitenin desteklenmesi konusunda eğitmeyi içermelidir. Kalçaların fleksiyonda olmasını ve baş ve boynun gövde ile aynı hizada olmasını sağlamak anlamına gelen postural stabilite, beslenme başarısını artırır.

Taburculuk öncesi; hastanın emme davranışının gözlemlenmesi, anneye emzirme eğitimi verilip bebek uyumunun gözlemlenmesi ve en geç 48 saat içinde kontrol amacıyla hastaneye çağırılıp, tartı alımının kontrolü önerilir.

2.4.16. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit bağırsak mukozasının enflamasyonla ilişkili iskemik nekrozu ile karakterize olup, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen bebeklerde mortalite nedenleri arasında önemli bir yer tutan acil gastrointestinal bir klinik durumdur (191). Literatürde transfüzyon ilişkili NEK, hipoksi-iskemi ilişkili erken NEK, NEK dışında bir antite olup benzer bulgulara yol açabilen spontan intestinal perforasyon (SİP) gibi

tanımlarla çok farklı şekillerde yer almaktadır (192-194). SİP ise genelde aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, beslenme ile ilişkisiz, çoğunlukla yaşamın ilk haftasında görülen bağırsakta izole perforasyon ile karakterize ve enflamasyonun eşlik etmediği klinik tablodur (195). Etiyolojide daha çok PDA tedavisinde kullanılan indometazin ve dolaşım bozukluğu nedeniyle kullanılan hidrokortizonun birlikte uygulanması sorumlu tutulmaktadır. İnsidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır (196). Gebelik yaşı 35-36 haftayı geçince risk azalır. Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerde görülme sıklığı %6-10 olarak belirtilmiştir. Geç prematürelerde insidansına ait veriler kısıtlı olmakla birlikte 34 haftalık bebeklerde insidansı %0,09, 35 haftalık bebeklerde %0,02 olarak bildirilmiştir (197). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise sıklığı %4,8 olarak bildirilmiştir (52).

Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte prematüre bebeklerin bağırsaklarının immünolojik ve bariyer fonksiyonlarının immatür olması, mikrobial disbiyozis, enteral beslenmenin enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artışa yol açması, çeşitli faktörlerle tetiklenen artmış bir inflamatuvar yanıt patogeneze sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Nekrotizan enterokolit gelişimindeki en önemli risk faktörü prematürite olsa da özellikle geç preterm bebeklerde konjenital kalp hastalığı, kromozomal anomali, gastroşizis, sepsis, süt protein allerjisi, hipotiroidi, EMR, polistemi, İUGR, kan değişimi, enteral beslenme, maternal diyabet ve preeklamsinin bulunması, riski artıran diğer durumlardır (198).

Klinikte abdominal distansiyon, kusma, batında hassasiyet, gastrik rezidü, hematokezya, batında renk değişikliği veya krepitasyon, letarji, apne ve solunum sıkıntısı bulguları görülebilir. İlerleyen vakalarda barsak perforasyonu, peritonit ve şok görülebilir. Klinik bulgular erken dönemde sepsisle karışabilir. Laboratuvar parametrelerinde lökositoz, nötropeni, anemi, trombositopeni, koagülasyon bozukluğu, metabolik asidoz gibi

nonspesifik bulgular görülebilir. Ayakta direkt batın grafisinde ilk evrelerde ileus, bağırsak duvarında ödem gibi özgül olmayan bulgular görülürken ilerleyen evrelerde pnömotozis intestinalis, portal vende hava (pyopnömo flebitis), batında serbest hava görünümü ortaya çıkar. Abdominal USG, NEK tanısında, sıvı koleksiyonlarını göstermede daha hassastır ve doppler ile barsak duvar kalınlığı, peristaltizmi ve perfüzyonu gösterilebildiği için tanıda grafiye göre daha yardımcıdır.

Tanı klinik olarak şüphelenilen olgularda radyolojik ve laboratuvar bulgularına dayanarak konur. Kesin tanısı intestinal örnekte histolojik olarak inflamasyon, enfarkt ve nekrozun gösterilmesidir, ancak tanı yöntemi olarak patoloji kullanılmaz.

Tedavide beslenmeye ara verilmesi, gastrik dekompresyon, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması, antibiyotik tedavisi önemlidir. İntestinal perforasyon ve medikal tedaviye rağmen progrese olan geniş ve irreversible nekrozun görüldüğü durumlarda cerrahi tedavi düşünülmelidir (199).

Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite %10-30 arasındadır. Hayatta kalan hastalarda kısa barsak sendromu, barsak striktürü, nörogelişimsel bozukluklar gelişebilmektedir. Bu nedenle prematüre doğumların önlenmesi, anne sütüyle beslenme, minimal enteral beslenme olarak adlandırılan düşük volümlerle ve yavaş artırımlarla yapılan beslenme NEK sıklığının azaltılmasında önemli rol oynamaktadır.

2.5. Geç Pretermelerde Rehospitalizasyon

Geç prematüre bebeklerin morbiditeleri nedeniyle, hem hastanede yatış süreleri hem de taburculuk sonrası özellikle yaşamın ilk yılında hastaneye yeniden yatış oranları term bebeklere kıyasla iki-üç kat daha fazladır (200-202). Çalışmalarda hastaneden 48 saatten önce taburcu olan geç preterm bebeklerin %4,3'ünün hastaneye yeniden başvurup ya yatırıldığı ya da gözlem altında tutulduğu, taburculuktan sonraki ilk 28 gün içinde zamanında doğmuş bebeklere göre hastane bakımına ihtiyaç duyma olasılıklarının 1,5 kat, yeniden kabul edilme olasılıklarının 1,8 kat daha

fazla olduğu, "sağlıklı" geç pretermilerin %4,8'ininse hastaneye tekrar yatırıldığını görülmüştür (9, 19, 150). Bu bebeklerde en sık yatış nedenlerini dehidratasyon, beslenme problemleri, sarılık, solunum sıkıntısı, apne ve enfeksiyonlar, özellikle ikinci haftadan sonraki yatışları çoğunlukla solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır (201, 203-205). Ülkemizde ise geç prematürelerin yeniden hastaneye yatış oranının %4,4-15 arasında olduğu, en sık yeniden hastaneye başvuru nedeninin beslenme problemleri ve sarılık olduğu bildirilmiştir (52, 206).

2.6. Geç Pretermlerde Doğum Ağırlığının Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi

Geç preterm ve SGA (LP SGA) olarak doğan bebeklerde klinik spektrumu prematürite komplikasyonları ve SGA sorunlarının birleşimi oluşturur. Bu iki faktörün birleşimi bileşenlerin primer etkilerinin kuvvetlenmesine yol açmaktadır (207, 208). Bu nedenle SGA bebekler, özellikle prematüre ise, gestasyonel haftasına göre normal (AGA) bebeklere kıyasla daha yüksek morbidite riskine sahiptir (12, 209-211). Bu bebekler morbiditede artış ve artan hastalık eğilimlerine ek olarak, term AGA bebeklere göre yaşamın ilk aylarında 44 kat, ilk yılda ise 22 kat daha yüksek mortalite riskine sahiptir (212, 213).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada geç preterm AGA bebeklerde neonatal mortalite oranı %0,78 saptanmışken LP SGA ve geç preterm LGA (LP LGA) bebeklerde bu oran sırasıyla %4,42 ve %1,04'tür (213).

Geç preterm SGA bebekleri etkileyen morbidite spektrumu hakkında literatür verileri kısıtlı olup, mevcut olanlar ya küçük bir gruptan oluşan retrospektif verilerdir ya da bir bütün olarak geç prematüre bebeklere odaklanmıştır (214, 215).

Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmada SGA geç prematürlerin AGA bebeklere göre anlamlı düzeyde daha yüksek morbidite riski altında olduğu, geç preterm SGA bebeklerin %87,5'unda hastaneden taburcu edilmeden

önce hipoglisemi, solunum problemleri, hiperbilirübinemi, hipotermi , beslenme güçlüğü ve nekrotizan enterokolit gibi morbiditelerden en az biri gelişirken AGA bebeklerde bu oran %45,2 olarak bildirilmiş ve morbidite riskinin gebelik yaşıyla önemli ölçüde ters orantılı olarak arttığı görülmüştür (12, 214).

Geç preterm LGA bebeklerle ilgili morbidite ve rehospitalizasyonla ilgili literatürde veri bulunmamaktadır.

2.7. Geç Pretermelerde Doğum Ağırlığının Rehospitalizasyon Üzerine Etkisi

Geç preterm bebeklerde doğum ağırlığının rehospitalizasyona etkisi üzerine literatür verileri kısıtlı olup çalışmalar gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı düşük bebekler üzerine yoğunlaşmıştır.

Çalışmalarda doğumda gebelik yaşı ve doğum ağırlığındaki küçük artışların bile yaşamın ilk yılında yeniden hastaneye yatış sayısını azalttığını açıkça göstermektedir (10).

Bu konuda geç pretermelerde yapılan çalışmalarda doğum sonrası yaşamın ilk ayına kadar hastaneye yeniden kabul oranının gestasyon haftasına göre küçük bebeklerde %19,4 oranında olduğu görülmüş ve bu oranın AGA bebeklere göre iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (12).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar ve Çalışma Formu

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2019-2022 yılları arasında 34^{0/7}- 36^{6/7} gestasyonel hafta arası canlı doğan yenidoğanların erken dönem morbiditelerinin ve düzeltilmiş bir yaşa kadarki hastane yeniden yatışlarının doğum ağırlığıyla ilişkisinin incelendiği tek merkezli retrospektif bir kohort çalışmadır.

3.2. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada geç pretermelerde erken dönem morbiditeler ve rehospitalizasyon sıklığının belirlenmesi ve morbiditeler ile rehospitalizasyona doğum ağırlığının (SGA/AGA/LGA olmanın) etkisinin araştırılması amaçlandı.

3.3. Etik Kurul

Çalışmamız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafınca değerlendirilmiş olup KAEK-94 sayılı ve 08.02.2023 tarihli etik kurul onayı verilmiştir.

3.4. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 34^{0/7}- 36^{6/7} gestasyonel haftalar arasında doğmuş olmak,
- Retrospektif verilere eksiksiz ulaşılması,
- Rehospitalizasyon sorgulaması için çalışmaya katılmayı kabul etmek olarak belirlendi.

3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Çoğul gebelik,
- Multiple konjenital anomalilerin eşlik etmesi,
- Gestasyon haftasının < 34 hafta veya ≥ 37 hafta olması,
- Hasta verilerine ulaşamaması olarak belirlendi.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında 34^{0/7}-36^{6/7} gestasyonel haftalarda canlı doğan bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden veya annesinin yanından taburcu edilenler olarak kategorize edildi ve bebekler hastane veri tabanından (MİAMED) belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm geç preterm bebekler Fenton 2013 eğrileri kullanılarak gestasyon haftasına göre; doğum ağırlığı 10. persentil altında olanlar geç preterm SGA (LP SGA), 10 ile 90 persentil arasında olanlar geç preterm AGA (LP AGA) ve 90 persentil üzerinde olanlar geç preterm LGA (LP LGA) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Antenatal steroid uygulama durumuna göre anneler antenatal steroid uygulanmayanlar, tam kür antenatal steroid uygulananlar ve eksik kür antenatal steroid uygulananlar şeklinde kategorize edildi.

Demografik veri olarak maternal yaş, gravite, parite, GH, doğum ağırlığı ve persentili, bebeğin cinsiyeti, doğum şekli, doğum salonu canlandırma gereksinimi, kord pH'ı, EMR, preterm doğum eylemi, koryoamniyonit, preeklampsi/eklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), beşinci dakika APGAR skoru ve antenatal steroid uygulaması kaydedildi. Klinik verilerden yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatış gereksinimi, surfaktan uygulaması, invaziv/non-invaziv ve oksijen destek süresi ile toplam solunumsal destek ihtiyacı süresi, toplam yatış süresi ve düzeltilmiş bir yaşa kadar olan rehospitalizasyon sayısı, zamanı ve nedeni, morbiditelerden YDGT, RDS, apne, MAS, PPHT, PTX, pnömoni, BPD, solunumsal destek ihtiyacı varlığı; hipoglisemi, polisitemi, sarılık ve varsa fototerapi süresi ve hipotermi, erken ve geç sepsis gelişimi; GM-İVK, periventriküler lökomalazi (PVL), asfiksi ve nöbet, intravenöz sıvı veya total parenteral nütrisyon ihtiyacı, beslenme intoleransı, NEK/SİP ve total oral zamanı kaydedildi.

Bu bebeklerin demografik verileri ile hastanede yattıkları sürede aldıkları tanı ve uygulanan tedaviler hastane bilişim sisteminden ve kadın hastalıkları ve doğum kliniği ile çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği

hekimlerinin epikrizlerinden retrospektif elde edildi. Hastane veri tabanından bu hastalara telefon ile ulaşılarak çalışmaya katılmayı kabul edenlerde düzeltilmiş bir yaşa kadar olan rehospitalizasyon verileri sorgulandı.

Hasta veri kayıt formu oluşturularak hasta dosyalarından ve aileden alınan veriler hasta çalışma formuna kaydedildi. Veri kayıt formu ekte sunulmuştur (Ek 1).

3.6. Çalışma Değişkenlerinin Tanımlanması

Geç preterm bebek: 34^{0/7}-36^{6/7} GH arasında doğan bebekler geç preterm bebek olarak tanımlandı.

Gestasyon haftası: Annenin son adet tarihi biliniyorsa Nagele formülüne göre (son adet tarihi + yedi gün- üç ay), son adet tarihi bilinmiyorsa ultrasonografik bulgulara göre belirlendi.

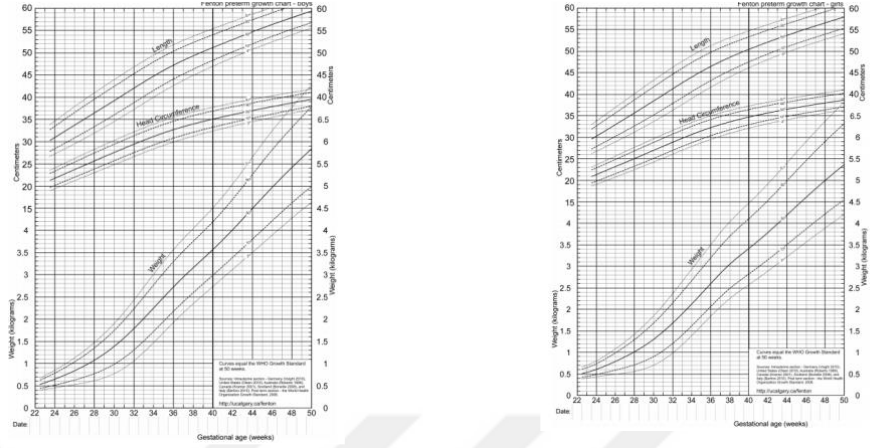
Doğum ağırlığı: Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı olmayan tüm bebekler doğumhanede, yoğun bakım yatışı ihtiyacı olup yoğun bakım ünitesine devredilen bebekler yoğun bakım ünitesinde tartıldı.

SGA (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı, small for gestational age): Fenton eğrilerine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10 persentilin altında olan bebekler SGA kabul edildi (Şekil 3.1.).

AGA (Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı, appropriate for gestational age): Fenton eğrilerine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 10-90 persentil olan bebekler AGA kabul edildi (Şekil 3.1.).

LGA (Gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı, large for gestational age): Fenton eğrilerine göre gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 90 persentilin üzerinde olan bebekler LGA olarak kabul edildi (Şekil 3.1.).

Şekil 3.1: Kız ve Erkek Bebek Fenton Büyüme Eğrileri



Doğum şekli: Normal spontan vajinal doğum (NSVY) ve C/S olarak ikiye ayrıldı.

APGAR skorlaması: AAP'ın genişletilmiş Apgar skorlamasına göre yapıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1: APGAR Skorlaması

Apgar skorlaması			
Bulgu	0	1	2
Görünüm (Appearance)	Mor veya soluk	Gövde pembe, extremite mor	Tamamen pembe
Kalp hızı (Pulse)	Yok	<100/dk	>100/dk
Refleks yanıt (Grimace)	Yok	Yüz buruşturma	Öksürük-hapşırık-güçlü ağlama
Tonus (Activity)	Yok(tüm vücut ekstansiyonda)	Alt ekstremiteelerde fleksiyon	Aktif hareketli
Solunum (Respiration)	Yok	Düzensiz/çene atma	Düzenli-ağlıyor.

Erken Membran Rüptürü: 37. gestasyon haftasından önce amniyotik membranların yırtılması ve sıvının gelişinden 18 saatten fazla süre geçmesine rağmen doğumun henüz gerçekleşmemiş olması EMR olarak kabul edildi.

Yenidoğanın Geçici Takipnesi: Doğumdan sonra ilk birkaç saat içinde başlayan takipne, inlemeli solunum, siyanoz, retraksiyon gibi

solunum sıkıntısı bulguları olan yenidoğanlara klinik ve akciğer grafisi kullanılarak tanı konuldu.

Respiratuar Distres Sendromu: Doğum sonrası erken dönemde surfaktan eksikliği ve akciğer immatüritesine bağlı olarak inlemeli solunum, taşikardi, takipne, siyanoz gibi bulguların eşlik ettiği hastalarda klinik ve akciğer grafisi bulguları ile tanı konuldu.

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

Bronkopulmoner Displazi: En az 28 gün $\geq$ %21 O₂ gereksinimi ve postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında ek O₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi olması olarak tanımlandı.

Hipoglisemi: Hipoglisemi değerlendirmesi ilk 24 saatte AAP tarafından belirlenen takip çizelgesine göre yapıldı (Tablo 3.2.). Yirmi dördüncü saatten sonra ise Pediatrik Endokrin Derneği'nin önerileri ile 24-48 saat arasındaki bebeklerde 50 mg/dl ve 48 saati dolduranlarda ise 60 mg/dl sınırı eşik değer olarak baz alındı (151).

Tablo 3.2: Amerikan Pediatri Akademisi İlk 24 Saatte Hipoglisemi Yaklaşımı (146)

GEÇ PRETERM (34-36 ^{6/7} HAFTA) ve SGA (0-24 saatte taranacak), DAB, LGA $\geq$ 34 haftalık (0-12 saatte taranacak)			
SEMPTOMATİK ve < 40 mg/dl → IV glikoz			
ASEMPTOMATİK			
YAŞAMIN İLK 4 SAATİ 1 SAAT içinde İLK BESLENME İlk beslenmeden 30 dakika sonra kan şekeri bak		YAŞAMIN 4-24 SAATİ Devamlı 2 - 3 SAATTE bir besleme sağlanacak Her beslenmeden önce kan şekeri bak	
İlk kan şekeri < 25 mg/dl Besle 1 saat içinde kontrol et		Kan şekeri < 35 mg/dl Besle 1 saat içinde kontrol et	
< 25 mg/dl ↓ IV glikoz	25 - 40 mg/dl ↓ Tekrar besle/gerekirse IV glikoz	< 35 mg/dl ↓ IV glikoz	35 - 45 mg/dl ↓ Tekrar besle/gerekirse IV glikoz

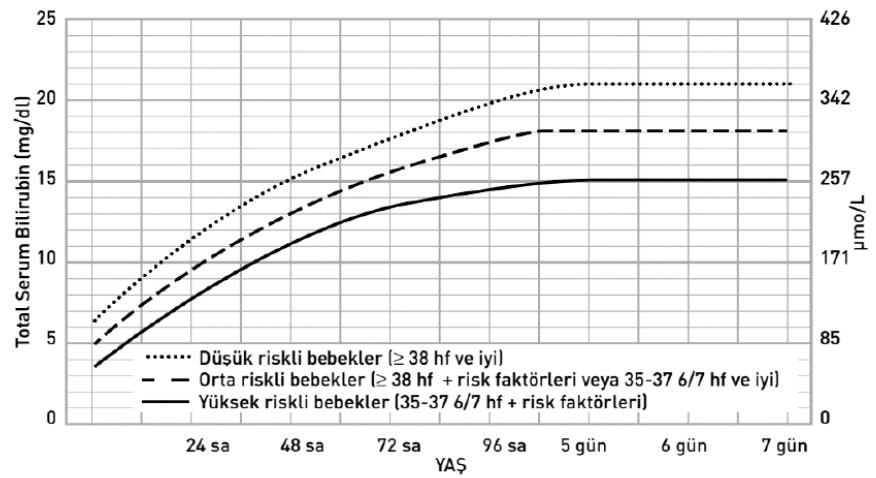
DAB: Diyabetik Anne Bebeği, IV: İntravenöz, SGA: Small for Gestational Age, LGA: Large for Gestational Age

Polisitemi: Venöz HCT değeri %65 ve üzerinde olanlar polisitemik kabul edildi.

Hiperbilirubinemi: Gestasyon haftası ve postnatal yaşa göre fototerapi ihtiyacı olanlar dahil edildi.

Fototerapi: Hastalar AAP tarafından belirlenen sınırlara göre değerlendirildi (Şekil 3.2. ve Tablo 3.3).

Şekil 3.2: 35 Hafta Üzeri Bebeklerde Fototerapi Sınırları



Tablo 3.3: 35 Hafta Altı Bebeklerde Fototerapi ve Kan Değişimi Sınırları

Doğum ağırlığı (g)	24-48 saat	49-72 saat	72. saatten sonra
< 1000	4 (10)*	5 (11)	6 (12)
1000-1499	5 (12)	7 (14)	8 (16)
1500 - 1999	7 (15)	9 (16)	10 (17)
≥ 2000	8 (17)	12 (18)	14 (19)

*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dl). Risk faktörü varsa bu değerlerin 2 birim altı kabul edilir. Risk faktörleri: İzomün hemolitik hastalık, G6PD eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin < 3 gr/dl (eğer ölçülürse) (29).

Hipotermi: Vücut ısısının herhangi bir zamanda 36 °C'nin altında olması olarak kabul edildi.

Erken sepsis: Yaşamın ilk üç gününde saptanan kültür kanıtlı sepsis olarak tanımlandı.

Geç sepsis: Yaşamın dört ile 30. günlerinde saptanan kültür kanıtlı sepsis olarak tanımlandı.

Germinal matriks/intraventiküler kanama: Tanısı transfontanel ultrasonografi ile konuldu.

Asfiksi: Asfiksi tanısı beşinci ve onuncu dakika Apgar skorunun beşin altında olması ve kord kan gazında pH'ın 7.0'ın altında veya baz açığının -12 mmol/l olması ile birlikte bebekte hipoksik-iskemik ensefalopati ile uyumlu santral sinir sistemi görüntülemesi ve çoklu organ yetmezliği bulgularının olması ile konuldu.

Beslenme intoleransı: Orogastrik beslenme veya intravenöz sıvı/total parenteral nütrisyon desteği gerektirmesi olarak tanımlandı.

Nekrotizan enterokolit: Batın distansiyonu, beslenmeyi tolere edememe, kusma gibi belirtilerde bebeklerde yapılan tetkiklerde gaitada gizli kan pozitifliği ya da görülebilen okkült kan varlığı, ayakta direk batın grafisinde barsak distansiyonu, barsak duvarında ödem, pnömatozis intestinalis veya serbest hava varlığından herhangi birinin olması olarak kabul edildi.

Rehospitalizasyon: Düzeltilmiş bir yaş olana kadar olan hastane yatışları kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Analiz:

Analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23.0 programı (Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı.

- Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan ve %25-%75 persentil (Q1-Q3) değerleri ile sunuldu.
- Sayısal veriler arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda ‘Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi)’, normal dağılıma uymadığı durumda iki grup için ‘Mann-Whitney U Testi’, ikiden fazla grup için ‘Kruskall Wallis Testi’ kullanıldı.
- Kategorik veriler arasındaki ilişkiler ise ‘Ki-Kare Testi’ ile analiz edilerek beklenen değeri beşten küçük hücre oranı %20’den düşük olduğunda ‘Pearson’s Chi-Square’, %20’den büyük olduğunda ‘Fisher’s Exact Test’ kullanıldı.
- P değerinin .05’ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, 1 Ocak 2019 ile 1 Ocak 2022 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 34^{0/7} - 36^{6/7} gestasyonel haftalar arası canlı doğan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 547 bebeğin verileri incelenmiştir.

Bebekler gebelik haftasına göre değerlendirildiğinde 120 bebeğin (%22) 34. GH, 163 bebeğin (%30) 35. GH ve 264 bebeğin (%48) 36. GH'de doğmuş olduğu görüldü. Bebekler gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı persentillerine göre kategorize edildiğinde 78 bebek (%14) SGA, 381 bebek (%70) AGA, 88 bebek (%16) LGA olarak doğmuştu.

Olguların demografik verileri incelendiğinde ortalama anne yaşı 29.4 ± 6.4 yıl, ortalama GH 35.2 ± 0.8 hafta ve ortalama doğum ağırlığı 2.682 ± 579 gram saptandı.

Çalışmaya dahil edilen 547 bebeğin 305'i (%56) erkek, 242'si (%44) kızdı. Bebeklerin doğum şekillerine bakıldığında 70 bebeğin (%13) normal spontan vajinal yolla, 477 bebeğin ise (%87) C/S ile doğduğu görüldü.

Doğum salonunda 46 bebeğin (%8,4) resüsitasyon ihtiyacı olmuştu. Bu bebeklerin tümüne (%8,4) PBV, yedi tanesine (%1,3) entübasyon ve bir tanesine ise (%0,2) kompresyon ve adrenalın uygulanmıştı. APGAR beşinci dakika skoru ortalaması dokuzdu.

Antenatal steroidin 120 bebekte (%22) tam kür, 93 bebekte (%17) eksik kür uygulandığı 334 bebekte (%61) ise antenatal steroid tedavisi uygulanmadığı görüldü. Hastalara ait demografik veriler tabloda verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan geç preterm bebeklerin demografik özellikleri		
	n (%)	Mean ± SD/ median (IQR)
Anne yaşı (yıl)		29.42 ± 6.44
Parite		2 (1-3)
Gestasyon haftası		35.2 ± 0.8
Doğum ağırlığı (gr)		2.682 ± 579
SGA	78 (%14)	
AGA	381 (%70)	
LGA	88 (%16)	
Cinsiyet		
Erkek	305 (%56)	
Kız	242 (%44)	
Doğum şekli		
NSVY	70 (%13)	
C/S	477 (%87)	
Doğum salonu canlandırma		
PBV	46 (%8,4)	
Entübasyon	7 (%1,3)	
Kompresyon	1 (%0,2)	
Adrenalin	1 (%0,2)	
APGAR beşinci dakika skoru		9 (9-10)
Kord pH		7.33 ± 0.07
Kord pH <7.2	30 (%6)	
Antenatal steroid		
Yok	334 (%61)	
Eksik kür	93 (%17)	
Tam kür	120 (%22)	
<i>SGA; gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, AGA; gestasyon yaşına uygun doğum ağırlığı, LGA; gestasyon haftasına göre yüksek doğum ağırlığı, NSVY; normal spontan vajinal yol, C/S; sezaryen, PBV; pozitif basınçlı ventilasyon.</i>		

Değerlendirdiğimiz bebeklerin maternal risk faktörleri incelendiğinde annelerin 321'inde (%59) preterm eylem, 97'sinde (%18) GDM, 72'sinde (%13) EMR, 67'sinde (%12) preeklampsisi bulunmaktaydı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Çalışmaya alınan geç preterm bebeklerin maternal risk faktörleri	
	n (%)
Gestasyonel diyabetes mellitus	97 (%18)
Erken membran rüptürü	72 (%13)
Preeklampsi	67 (%12)
Eklampsi	5 (%1)
Preterm eylem	321 (%59)
Koryoamniyonit	7 (%1)

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan olgularda gelişen solunumsal morbiditelerin dağılımı incelendiğinde en sık solunumsal morbidite olarak YDGT saptanmış olup çalışmamızda incelediğimiz geç preterm bebeklerin 173'ünde (%32) YDGT geliştiği, 44'üne (%8) pnömoni, 18'ine (%3) RDS tanısı konduğu ve 39 bebekte (%7) apne geliştiği görüldü. Solunum problemleri gelişen bebeklerin 28'ine (%5) ise surfaktan uygulanmıştı.

Hastanemiz YDYBÜ'de yatan geç preterm hastaların 222'sinde (%41) solunum desteği gereksinimi olduğu tespit edildi. Bu bebeklerin 203'ü (%37) sadece oksijen desteği almıştı. Oksijen tedavisi alan hastaların median oksijen ihtiyacı süresi 1 (1-2) gün olarak saptandı. Hastaların 57'sinde (%10) invaziv solunum desteği, 182'sinde (%33) non-invaziv solunum desteği ihtiyacı vardı. Median invaziv solunum desteği ihtiyacı süresi 3 (1-5,5) gün iken, non-invaziv solunum desteği ihtiyacı median süresi 1 (1-2) gün olarak görüldü. Solunum desteği alan bebeklerde median toplam solunum destek süresi ise 3 (2-5) gündü.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan bebeklerin solunumsal morbiditeleri ve solunum destek verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Çalışmaya alınan geç preterm bebeklerin solunumsal morbiditeleri ve solunum destek verileri		
	n (%)	Destek süresi (gün) median (IQR)
Yenidoğanın geçici takipnesi	173 (%32)	
Respiratuar distres sendromu	18 (%3)	
Pnömoni	44 (%8)	
Apne	39 (%7)	
Mekonyum aspirasyon sendromu	5 (%1)	
Pnömotoraks	5 (%1)	
Bronkopulmoner displazi	4 (%1)	
Persistan pulmoner hipertansiyon	1 (%0,2)	
Surfaktan ihtiyacı	28 (%5)	
İnvaziv solunum desteği	57 (%10)	3 (1-5)
Non-invaziv solunum desteği	182 (%33)	1 (1-2)
Oksijen	203 (%37)	1 (1-2)
Toplam solunum desteği	222 (%41)	3 (2-5)

Olgularda görülen diğer morbiditeler incelendiğinde 181 bebekte (%33) hipoglisemi, 165 bebekte (%30) sarılık, 199 bebekte (%36) beslenme intoleransı, 58 bebekte (%11) polisitemi, 25 bebekte (%5) hipotermi saptandı.

Çalışmaya alınan bebeklerin 250'sinde (%46) YDYBÜ gereksinimi gerektiren herhangi bir morbidite gelişmeden anne yanından taburcu olduğu, 297'sinde (%53) ise YDYBÜ yatışı gerektiği görülmüştür. Beş bebeğin YDYBÜ yatışı sırasında exitus olduğu saptandı ve olgulardaki toplam mortalite oranı %1 olarak izlendi.

Olgularda karşılaşılan solunum dışı morbiditelerin ve izlem verilerinin dağılımı aşağıda gösterilmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Çalışmaya alınan geç preterm bebeklerin solunum dışı morbidite ve izlem verileri	
	n (%) ya da median (IQR)
Beslenme intoleransı	199 (%36)
Hipoglisemi	181 (%33)
Hiperbilirubinemi	165 (%30)
Fototerapi süresi	1 (1-2)
Polisitemi	58 (%11)
Hipotermi	25 (%5)
Sepsis	
Erken sepsis	22 (%4)
Geç sepsis	15 (%3)
Nörolojik morbiditeler	
Nöbet	13 (%2)
GM-İVK	2 (%0,4)
PVL	8 (%2)
Asfiksi	4 (%1)
NEK/SİP	5 (%1)
İV sıvı/TPN ihtiyacı	181 (%33)
İV sıvı/TPN süresi (gün)	2 (1-5)
Total oral zamanı (gün)	3 (1-3)
Yatış süresi (gün)	3 (2-6)
Sonuç	
Anne yanı	250 (%46)
YDYBÜ taburcu	292 (%53)
YDYBÜ exitus	5 (%1)
<i>GM-İVK; germinal matrix-intraventricüler kanama, PVL; periventricüler lökomalazi, NEK; nekrotizan enterokolit, SİP; spontan intestinal perforasyon, İV; intravenöz, TPN; total parenteral nütrisyon, YDYBÜ; yenidoğan yoğun bakım.</i>	

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan geç preterm bebeklerin demografik özellikleri gestasyon haftalarına göre doğum ağırlığı persentilleri baz alınarak karşılaştırıldığında anne yaşı ortalaması, GDM ve preterm eylem varlığı, kord pH'ı, 7.2'nin altında saptanan kord pH'ı ve beşinci dakika APGAR skorlamasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0.001, p=0.001, p: 0.017, p: 0.001, p: 0.004, p: 0.000). Diğer demografik verilerde gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.5.).

Doğumda PBV uygulanma oranı LP SGA bebeklerde LP AGA ve LP LGA grubuna göre yüksek olmasına rağmen (%14) bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (LP AGA ve LP LGA’larda PBV oranı sırasıyla %7,3 ve %8).

Tablo 4.5: Geç preterm olguların doğum ağırlığına göre demografik verileri				
	LP-SGA (n: 78)	LP-AGA (n: 381)	LP-LGA (n: 88)	p
Anne yaşı (yıl)	27.1±5.5	29.5±6.5	30.7±6.2	0.001^a
Gestasyon haftası	35.3±0.79	35.2±0.79	35.2±0.80	0.728
Doğum ağırlığı (gr)	1900±263	2642±355	3547±429	0.000
Erkek cinsiyet	42 (%53,8)	209 (%54,9)	54 (%61,4)	0,506
Sezaryen doğum	69 (%88,5)	327 (%85,8)	81 (%92)	0.272
Doğum salonu canlandırma				0.27
PBV	11 (%14,1)	28 (%7,3)	7 (%8)	
Entübasyon	2 (%2,6)	4 (%1)	1 (%1,1)	
Kompresyon	0	1 (%0,3)	0	
Adrenalin	0	1 (%0,3)	0	
Kord Ph	7.31±0.08	7.33±0.06	7.30±0.06	0.001^b
Kord Ph <7.2	9 (%11,5)	13 (%3,4)	8 (%9,1)	0.004^c
EMR	7 (%9)	56 (%14,7)	9 (%10,2)	0.266
Koryoamniyonit	1 (%1,3)	6 (%1,6)	0	0.712
Eklampsi	0	4 (%1)	1 (%1,1)	1
Preeklampsi	13 (%16,7)	44 (%11,5)	10 (%11,4)	0.437
Preterm eylem	37 (%47,4)	223 (%58,5)	61 (%69,3)	0.017^d
GDM	10 (%12,8)	47 (%12,3)	40 (%45,5)	0.000^e
APGAR 5. dakika skoru	9 (8-9)	10 (9-10)	9 (8-9)	0.000^f
Antenatal steroid				0.673
Yok	43 (%55,1)	240 (%63)	51 (%58)	
Eksik kür	16 (%20,5)	62 (%16,3)	15 (%17)	
Tam kür	19 (%24,4)	79 (%20,7)	22 (25)	
<i>PBV; pozitif basınçlı ventilasyon, EMR; erken membran rüptürü, GDM; gestasyonel diyabetes mellitus.</i>				
<i>Veriler mean±SD veya n (%) olarak verildi, p değeri <0.05 ise anlamlı.</i>				

a: SGA’larda anne yaşı ortalaması AGA ve LGA bebeklere göre daha düşüktü (SGA-AGA p:0.003, SGA-LGA p:0.00, LGA-AGA p: 0,34).

b: LGA’larda ortalama kord pH’ı AGA bebeklere göre daha düşüktü (SGA-AGA p:0,12 ve SGA-LGA p: 0,57, LGA-AGA p:0.001).

c: SGA’larda kord ph’nın 7.2’nin altında görülme oranı AGA’lara göre daha yüksekti.

d: LGA’larda preterm eylem görülme oranı SGA bebeklere göre daha yüksekti.

e: LGA’larda GDM görülme oranı AGA ve SGA’lara göre daha yüksekti.

f: SGA ve LGA’ların AGA’lara göre APGAR beşinci dakika skoru daha düşük saptanırken SGA ile LGA’ların skorları arasında fark saptanmadı (SGA-AGA p:0.00, LGA-AGA p:0.00, SGA-LGA p:0.094)

Doğum ağırlığına göre olguların solunumsal morbiditelerin dağılımı incelendiğinde tüm gruplarda en sık solunumsal morbiditenin YDGT olduğu görülmüş olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmada apne, pnömoni, surfaktan ihtiyacı oranı, solunum destek sürelerinde de istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Geç preterm olguların doğum ağırlığına göre solunumsal morbiditeleri ve solunum destek verileri				
	LP-SGA (n: 78)	LP-AGA (n: 381)	LP-LGA (n: 88)	p
Yenidoğanın geçici takipnesi	30 (%38,5)	106 (%27,8)	37 (%42)	0.013^a
Respiratuar distres sendromu	4 (%5,1)	9 (%2,4)	5 (%5,7)	0.148
Apne	19 (%24,4)	14 (%3,7)	6 (%6,8)	0.000^b
Mekonyum aspirasyon sendromu	1 (%1,3)	3 (%0,8)	1 (%1,1)	0,479
Persistan pulmoner hipertansiyon	0	0	1 (%1,1)	0.303
Pnömotoraks	1 (%1,3)	3 (%0,8)	1 (%1,1)	0.479
Pnömoni	13 (%16,7)	24 (%6,3)	7 (%8)	0.009^c
Bronkopulmoner displazi	2 (%2,6)	2 (%0,5)	0	0.145
Surfaktan ihtiyacı	9 (%11,5)	14 (%3,7)	5 (%5,7)	0.020^d
İnvaziv solunum desteği	14 (%17,9)	26 (%6,8)	17 (%19,3)	0.13
İnvaziv solunum desteği süre (gün)	4 (1-7)	3(1-9)	2(1-4)	0.13
Non-invaziv solunum desteği süre (gün)	2 (1-3,2)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.037^e
Oksijen süre (gün)	2 (1-2)	1 (1-2)	2 (1-2)	0.019^f
Toplam solunum desteği süre (gün)	4 (3-7,2)	3 (2-5)	4 (3-7)	0.000^g
Veriler median (IQR) veya n (%) olarak verildi, <i>p</i> değeri <0.05 ise anlamlı.				

a: LGA’larda YDGT görülme oranı AGA bebeklere göre daha yüksekti.

b: SGA’larda apne görülme oranı AGA ve LGA’lara göre daha yüksekti.

c: SGA’larda pnömoni görülme oranı AGA bebeklere göre daha yüksekti.

d: SGA’larda surfaktan ihtiyacı AGA’lara göre daha yüksekti.

e: SGA ve LGA’larda noninvaziv solunum desteği süresi AGA bebeklere göre daha yüksekti (SGA-AGA p:0.000, LGA-AGA p:0.003, LGA-SGA p: 0,970).

f: SGA ve LGA’larda oksijen desteği süresi AGA bebeklere göre daha yüksekti (SGA-AGA p:0.000, LGA-AGA p:0.001, SGA-LGA p: 1,000).

g: SGA ve LGA’larda toplam solunum desteği süresi AGA’lara göre daha yüksek saptanırken SGA ve LGA bebekler arasında fark saptanmadı (SGA-AGA p:0.001, LGA-AGA p:0.000, SGA-LGA p: 1,000).

Gruplar arası diğer morbidite verileri karşılaştırıldığında hipoglisemi, polisitemi, tedavi gerektiren sarılık, hipotermi, beslenme intoleransı oranları ve ortalama İV sıvı/TPN süre, total oral zamanı ve yatış süresi açısından istatistiksel anlamlı farklılıklar olduğu görüldü.

Çalışmaya alınan bebeklerin doğum ağırlıklarına göre izlem verileri karşılaştırıldığında YDYBÜ yatış gereksinimi oranı SGA bebeklerde istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı. YDYBÜ’de yatış oranı en yüksek SGA bebeklerde görüldü. LGA bebeklerinde AGA’lara göre YDYBÜ gereksinimi daha yüksek saptandı. Mortalite oranları ise üç grup arasında benzerdi (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Geç preterm olguların doğum ağırlığına göre solunum dışı morbidite ve izlem verileri				
	LP-SGA (n: 78)	LP-AGA (n: 381)	LP-LGA (n: 88)	p
Hipoglisemi	48 (%61,5)	79 (%20,7)	54 (%61,4)	0.000^a
Polisitemi	17 (%21,8)	21 (%5,5)	20 (%22,7)	0.000^b
Hiperbilirübinemi	44 (%56,4)	84 (%22)	37 (%42)	0.000^c
Fototerapi süre (gün)	1.3±0.61	1.3±0.70	1.2±0.58	0.33
Hipotermi	8 (%10,3)	12 (%3,1)	5 (%5,7)	0.023^d
Sepsis				
Erken sepsis	3 (%3,8)	13 (%3,4)	6 (%6,8)	0.304
Geç sepsis	5 (%6,4)	7 (%1,8)	3 (%3,4)	0.056
Nörolojik morbiditeler				
Nöbet	3 (%3,8)	6 (%1,6)	4 (%4,5)	0.117
GM-İVK	0	2 (%0,5)	0	1
PVL	3 (%3,8)	3 (%0,8)	2 (%2,3)	0.061
Asfiksi	0	3 (%0,8)	1 (%1,1)	0.766
İV sıvı/TPN süre (gün)	4 (2-7)	2 (1-4)	2 (1-4.7)	0.001^e
Beslenme intoleransı	53 (%67,9)	108 (%28,3)	38 (%43,2)	0.000^f
NEK/SİP	1 (%1,3)	2 (%0,5)	2 (%2,3)	0.167
Total oral zamanı (gün)	7 (4-12)	4 (2-7)	5 (3-9)	0.000^g
Yatış süre (gün)	12 (8-18)	7 (4-12)	9 (6-16)	0.000^h
Sonuç				0.000ⁱ
Anne yanı	18 (%23,1)	202 (%53)	30 (%34,1)	
YDYBÜ taburcu	60 (%76,9)	179 (%47)	58 (%65,9)	
Mortalite	1 (%1,3)	3 (%0,8)	1 (%1,1)	0.47
<i>GM-İVK; germinal matrix-intraventriküler kanama, PVL; periventriküler lökomalazi, İV; intravenöz, TPN; total parenteral nütrisyon, NEK; nekrotizan enterokolit, SİP; spontan intestinal perforasyon, YDYBÜ; yenidoğan yoğun bakım.</i> Veriler mean±SD, median (IQR) veya n (%) olarak paylaşıldı, p değeri <0.05 ise anlamlı.				

- a: SGA ve LGA’larda hipoglisemi oranı AGA’lara göre daha yüksekti.
- b: SGA ve LGA’larda polisitemi oranı AGA bebeklere göre daha yüksekti.
- c: SGA ve LGA’larda hiperbilirubinemi oranı AGA’lara daha yüksekti.
- d: SGA’larda hipotermi oranı AGA’lara göre daha yüksekti.
- e: SGA’larda ortalama İV sıvı/TPN süresi AGA ve LGA bebeklere göre daha uzundu (SGA-AGA p: 0,000, SGA-LGA p: 0,001,AGA-LGA p: 0,016).
- f: SGA’larda beslenme intoleransı oranı AGA ve LGA bebeklere göre, LGA’larda da AGA bebeklere göre daha yüksekti.
- g: SGA’ların LGA bebeklere göre, ayrıca her ikisinin AGA bebeklere göre ortalama total oral beslenmeye geçiş süresi daha uzundu (SGA-AGA p:0.000, LGA-AGA p:0.007, SGA-LGA p:0.000)
- h: SGA ve LGA’ların hastane yatış süresi AGA’lara göre daha uzun olduğu saptanırken SGA ve LGA’lar arasında fark görülmedi (SGA-AGA p:0.000, LGA-AGA p:0.000, SGA-LGA p:0,029).
- i: SGA ve LGA bebeklerde YDYBÜ yatış oranı AGA bebeklere göre daha yüksek saptanırken SGA ve LGA bebekler arasında fark saptanmadı.

Çalışmamıza dahil edilen 547 geç preterm bebeğin 508’inin rehospitalizasyon verileri telefon ile öğrenildi. Bu bebeklerden 152’sinin (%29,9) düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalizasyon gereksinimi olmuştu. 152 bebeğin 108’i (%71,1) düzeltilmiş bir yaşa kadar bir kez hastane yatışına sahipken, kalan 44 bebek (%28,9) çoklu kez rehospitalize edilmişti. Birden fazla hastane yatışı olan hastaların ortalanca hastane yatış sayısı iki idi (min-max yatış:2-6).

Tüm yatışların 73’ü (%48) taburculuktan sonraki ilk haftada meydana geldi. Taburculuk sonrası bir hafta içindeki yatışların çoğu (%64,3) ise üç gün içinde gerçekleşti.

Geç prematürelerin yatış nedenleri arasında en sık karşımıza çıkan neden %41,4 oranı ile hiperbilirubinemiydi. Bunu sırasıyla %25,7 oranında enfeksiyonlar ve %15,1 ile cerrahi nedenler izlemekteydi.

Geç preterm olguların rehospitalizasyon verileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Geç preterm olguların düzeltilmiş bir yaşa kadar olan rehospitalizasyon verileri	
	n (%) ya da median (IQR)
Rehospitalizasyon	152 (%29,9)
Rehospitalizasyon zamanı (postnatal gün)	20 (6-123)
Taburculuk ile ilk rehospitalizasyon arasında geçen süre (gün)	10.5 (3-93)
≤ Üç gün	47 (%8.5)
≤ Yedi gün	73 (%13.3)
≤ Otuz gün	88 (%16)
Rehospitalizasyon nedeni	
Beslenme intoleransı	12 (%7,9)
Sarılık	63 (%41,4)
Solunumsal nedenler	3 (%2)
Enfeksiyon	39 (%25,7)
Hipotermi	0
Cerrahi nedenler	23 (%15,1)
Diğer	12 (%7,9)

Doğum ağırlığına göre rehospitalizasyon verileri karşılaştırmalı incelendiğinde düzeltilmiş bir yaşa kadar olan yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Median rehospitalizasyon zamanları gruplar arasında benzerdi. Taburculuk ile rehospitalizasyon arasında geçen süre LGA bebeklerde daha uzun olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Geç preterm olguların doğum ağırlığına göre rehospitalizasyon verileri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.9.).

Tablo 4.9: Geç preterm olguların doğum ağırlığına göre düzeltilmiş bir yaşa kadar olan rehospitalizasyon verileri				
	LP-SGA (n: 78)	LP-AGA (n: 381)	LP-LGA (n: 88)	p
Rehospitalizasyon	22 (%30,1)	104 (%29,3)	26 (%32,5)	0.851
Rehospitalizasyon zamanı (postnatal gün)	23 (11-120)	14 (6-112)	35 (6-210)	0.14
Taburculuk ile ilk rehospitalizasyon arasında geçen süre (gün)	8 (3-50)	9 (2-93)	23 (3-192)	0.55
Rehospitalizasyon nedeni				0.015^a
Beslenme intoleransı	6 (%27,3)	5 (%4,8)	1 (%3,8)	
Sarılık	4 (%18,2)	48 (%46,2)	11 (42,3)	
Solunumsal nedenler	2 (%9,1)	1 (%1)	0	
Enfeksiyon	4 (%18,2)	28 (%26,9)	7 (%26,9)	
Hipotermi	-	-	-	
Cerrahi nedenler	3 (%13,6)	16 (%15,4)	23 (%15,1)	
Diğer	3 (%13,6)	6 (%5,8)	12 (7,9)	
Veriler median (%25-%75) veya n (%) olarak paylaşıldı, p değeri <0.05 ise anlamlı.				

a: SGA'larda beslenme problemleri nedeniyle yatış oranı AGA bebeklere göre daha yüksek, sarılık nedeniyle yatış oranı AGA'lara göre daha düşük saptandı.

Doğum sonrası izlemde taburcu olana kadar anne yanında takip edilen geç preterm bebeklerle, YDYBÜ yatış gereksinimi olan bebeklerin demografik verileri karşılaştırıldığında YDYBÜ'de yatan bebeklerin gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, kord pH'ları, APGAR beşinci dakika skorları istatistiksel anlamlı düşük saptanırken (sırasıyla p: 0.000, p: 0.000, p: 0.000, p: 0.000) antenatal steroid uygulama oranları, C/S ile doğum oranı ve preterm eylem varlığı istatistiksel anlamlı daha yüksekti (sırasıyla p: 0.000, p: 0.021, p: 0,001). Diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Yoğun bakımda izlenen geç preterm ve anne yanında izlenen geç pretermilerin demografik verileri			
	YDYBÜ (n:297)	Anne Yanı (n:250)	p
Anne yaşı (yıl)	29.2±6.19	26.6±6.73	0.57
Gestasyon haftası	35±0.84	35.4±0.68	0.000
Doğum ağırlığı (gr)	2590±664.10	2791±437.36	0.000
Erkek cinsiyet	176 (%59,3)	129 (%51,6)	0.07
Sezaryen doğum	268 (%90,2)	209 (%83,6)	0.021
Doğum salonu canlandırma			0.000
PBV	46 (%15,5)	0	
Entübasyon	7 (%2,4)	0	
Kompresyon	1 (%0,3)	0	
Adrenalin	1 (%0,3)	0	
Kord Ph	7.31±0.08	7.35±0.05	0.000
Kord Ph < 7.2	26 (%8,8)	4 (%1,6)	0.000
EMR	43 (%14,5)	29 (%11,6)	0.32
Koryoamniyonit	7 (%2,4)	0	0.017
Eklampsi	2 (%0,7)	3 (%1,2)	0.66
Preeklampsi	43 (%14,5)	24 (%9,6)	0.083
Preterm eylem	193 (%65)	128 (%51,2)	0,001
GDM	61 (%20,5)	36 (%14,4)	0.061
APGAR beşinci dakika skoru	9 (8-9)	10 (9-10)	0.000
Antenatal steroid			0.000
Yok	165 (%55,6)	169 (%67,6)	
Eksik kür	47 (%15,8)	46 (%18,4)	
Tam kür	85 (%28,6)	35 (%14)	
<i>PBV; pozitif basınçlı ventilasyon, EMR; erken membran rüptürü, GDM; gestasyonel diyabetes mellitus. Veriler mean±SD veya n (%) olarak paylaşıldı. p değeri <0.05 ise anlamlı.</i>			

Düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalizasyon gereksinimi olan olgularla rehospitalize edilmeyen olguların demografik verileri karşılaştırmalı değerlendirildiğinde rehospitalize edilen bebeklerde APGAR beşinci dakika skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p:0.000). APGAR skoru dışında demografik verilerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Rehospitalizasyon gereken geç preterm ve rehospitalizasyon gerekmeyen geç pretermilerin demografik verileri			
	Rehospitalizasyon var (n:152)	Rehospitalizasyon yok (n:395)	p
Anne yaş (yıl)	29.8±6.60	29.3±6,37	0.37
Gestasyon haftası	35.1±0,83	35.3±0.79	0.076
Doğum ağırlığı (gr)	2669±627,16	2685±566,29	0.62
Erkek cinsiyet	91 (%59,9)	190 (%53,4)	0.17
Sezaryen doğum	133 (%87,5)	310 (%87,1)	0.89
Doğum salonu canlandırma PBV Entübasyon Kompresyon Adrenalin	18(%11,8) 3 (%2) 0 0	24 (%6,7) 4 (%1,1) 1 (%0,3) 1 (%0,3)	0.056
Kord pH <7.2	11 (%7,2)	18 (%5,1)	0.33
EMR	21 (%13,8)	46 (%12,9)	0.78
Koryoamniyonit	2 (%1,3)	5 (%1,4)	1
Preeklampsi	19 (%12,5)	42 (%11,8)	0.82
Eklampsi	1 (%0,7)	2 (%0,6)	1
Preterm eylem	95 (%62,5)	206 (%57,9)	0.33
GDM	27 (%17,8)	64 (%18)	0.95
APGAR beşinci dakika skoru	9 (8-10)	9 (9-10)	0.000
Antenatal steroid Yok Eksik kür Tam kür	91 (%59,9) 34 (%22,4) 27 (%17,8)	219 (%61,5) 52 (%14,6) 85 (%23,9)	0.059
PBV; pozitif basınçlı ventilasyon, EMR; erken membran rüptürü, GDM; gestasyonel diyabetes mellitus. Veriler mean±SD veya n (%) olarak paylaşıldı. p değeri <0.05 ise anlamlı.			

Rehospitalizasyon gereksinimi olan olgularla rehospitalize edilmeyen olguların solunumsal verileri karşılaştırıldığında pnömoni görülme oranı rehospitalizasyon öyküsü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanırken ve toplam solunumsal destek süresi rehospitalize olan grupta daha düşük saptandı (sırasıyla p:0.001 ve p:0.008). Diğer solunumsal klinik verilerin karşılaştırılmasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Rehospitalizasyon gereken ve gerekmeyen geç pretermilerin solunumsal morbiditeleri ve solunum destek verileri			
	Rehospitalizasyon var (n:152)	Rehospitalizasyon yok (n:395)	p
Yenidoğanın geçici takipnesi	54 (%35,5)	110 (%30,9)	0.30
Respiratuar distres sendromu	7 (%4,6)	10 (%2,8)	0.30
Apne	15 (%9,9)	23 (%6,5)	0.18
Mekonyum aspirasyon sendromu	1 (%0,7)	4 (%1,1)	1
Persistan pulmoner hipertansiyon	0	1 (%0,3)	1
Pnömotoraks	3 (%2)	2 (%0,6)	0.16
Pnömoni	22 (%14,5)	20 (%6)	0.001
Bronkopulmoner displazi	3 (%2)	1 (%0,3)	0.08
İnvaziv solunum desteği süre (gün)	3(1-72)	3(1-20)	0.07
Non-invaziv solunum desteği süre (gün)	1(1-32)	1(1-40)	0.30
Toplam solunum desteği süre (gün)	3(1-69)	3(1-89)	0.008
Veriler median (%25-%75) veya n (%) olarak verildi, <i>p</i> değeri <0.05 ise anlamlı.			

Rehospitalizasyon öyküsü olan ve olmayan bebeklerin diğer morbidite verileri incelendiğinde rehospitalize edilen hastalarda hipoglisemi, sarılık oranı ve yatış süresi rehospitalizasyon öyküsü olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek, İV sıvı/TPN süresi ise daha uzun saptandı (sırasıyla $p:0.039$, $p:0.005$, $p:0.001$, $p:0.01$ ve $p:0.006$). Diğer morbiditelerde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.13).

Tablo 4.13: Rehospitalizasyon gereken geç ve gerekmeyen geç pretermilerin solunum dışı morbidite verileri			
	Rehospitalizasyon var (n:152)	Rehospitalizasyon yok (n:395)	p
Hipoglisemi	60 (%39,5)	107 (%30,1)	0.039
Polisitemi	20 (%13,2)	36 (%10,1)	0.31
Hiperbilirubinemi	59 (%38,8)	94 (%26,4)	0.005
Nörolojik morbiditeler			
Nöbet	7 (%4,6)	6 (%1,7)	0.06
GM-İVK	2 (%1,3)	0	0.08
PVL	2 (%1,3)	6 (%1,7)	1
Asfiksi	2 (%1,3)	2 (%0,6)	0.58
İV sıvı/TPN süresi (gün)	4(1-76)	2(1-26)	0.001
Beslenme intoleransı	65 (%42,8)	123 (%34,6)	0.07
NEK/SİP	3 (%2)	2 (%0,6)	0.16
Total oral zamamı (gün)	1(1-91)	1(1-170)	0.01
Yatış süre (gün)	4(1-132)	3(1-136)	0.006
<i>GM-İVK</i> ; germinal matrix-intraventriküler kanama, <i>PVL</i> ; periventriküler lökomalazi, <i>İV</i> ; intravenöz, <i>TPN</i> ; total parenteral nütrisyon, <i>NEK</i> ; nekrotizan enterokolit, <i>SİP</i> ; spontan intestinal perforasyon Veriler median (%25-%75) veya n (%) olarak verildi, <i>p</i> değeri <0.05 ise anlamlı.			

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü, ACOG ve AAP tarafından son adet tarihinin ilk gününden itibaren otuz yedinci gebelik haftasını tamamlamadan doğan tüm canlı doğumlar prematüre doğum olarak tanımlanmıştır (1, 2). Prematür doğumlar neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli bir belirleyicisidir. Prematüre bebeklerde, gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça mortalite ve morbiditelerde artış saptanır.

Otuz yedinci gestasyonel haftadan kısa her gebelik haftası için morbiditenin iki kat arttığı ve geç preterm bebeklerin hastaneye yeniden yatış gereksinimlerinin term bebeklere kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (8, 9). Solunum sorunları, apne, hipoglisemi, sarılık, ısı düzensizlikleri, beslenme problemleri, hastaneye tekrar yatış ve ölüm geç preterm bebeklerde karşılaşılabilecek en önemli komplikasyonlardır (150).

Gestasyon haftasına benzer şekilde DDA bebeklerin normal kiloda doğanlara göre daha yüksek oranda hastanede yatış ve sağlık hizmeti kullanımına ihtiyaç duyduğu görülmüştür (10). Sadece DDA'lı bebeklerde değil, term doğup SGA veya LGA olan bebeklerde de morbidite riskinde, sağlık hizmetlerinden yararlanma oranı ve rehospitalizasyon olasılığında artış görülmüştür ancak bu konuda geç pretermle ilgili literatür verileri kısıtlıdır (11).

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde canlı doğan 547 geç preterm dahil edildi. Hastanemiz referans hastane olmasından dolayı takip edilen riskli gebelik sayısı fazlaydı. Buna bağlı C/S oranlarının artması beklenen bir sonuçtu. C/S doğumun preterm doğum için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada geç preterm doğumlarının %76,8'i C/S ile gerçekleşmektedir (216). Davidoff ve ark. 1992 ile 2002 yılları

arasında yaptığı bir çalışmada geç preterm doğumların C/S oranındaki artışla paralel olarak arttığı gösterilmiştir (33). Atasay ve ark. yaptığı bir çalışmada incelenen 174 geç preterm bebeğin sezaryen oranı %85, Kalyoncu ve ark. yaptığı çalışmada %87,5, Arayıcı ve ark. 426 geç preterm bebeği dahil ettiği bir çalışmada ise YDYBÜ yatışı olan bebeklerde %79, Helvacı ve ark. yaptığı çalışmada %80, Hakan ve ark. 257 geç preterm bebeği dahil ettiği çalışmada ise %86 olduğu belirtilmiştir. Literatürdeki bu oranlar çalışmamızda saptanan C/S oranı (%87,2) ile uyumluydu (28, 31, 52, 181, 217). Saptadığımız bu yüksek oranda obstetrik endikasyon dışında, olgularımızdaki ortalama paritenin iki olması nedeniyle mükerrer sezaryenler ile aile ve hekim isteğine bağlı C/S oranlarının yüksekliğinin de etkisi olduğu düşünüldü.

Gestasyonel haftaya göre doğum ağırlıkları baz alınarak ayrılan gruplar karşılaştırıldığında çalışmamızda C/S oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mallick ve ark. Kasım 2011 ile Haziran 2015 yılları arasında 72 LP SGA ve 166 LP AGA bebek ile yaptığı çalışmada gruplar arasında C/S oranı benzer saptanırken, Bartal ve ark. yaptığı çalışmada LP SGA bebeklerde LP AGA bebeklere göre C/S oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (12, 218).

Çakır ve ark. doğum sonrası YDYBÜ yatışı gereken geç preterm olgularda yatış gerekmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek C/S ile doğum oranı saptamıştır (219). Çalışmamızda da YDYBÜ gereksinimi olan bebeklerde C/S ile doğum oranını daha yüksek saptandı. Bu yüksek oranın hastanemizin üçüncü basamak hastane olması nedeniyle postnatal YDYBÜ kabulünü gerektiren riskli gebelik sayısının fazla olması ve C/S doğumun başta solunum yolu morbiditeleri olmak üzere YDYBÜ kabul oranında artışa sebep olabilecek morbiditelere yol açması ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ortalama kord pH 7.33 ± 0.07 saptandı ve olguların %6'sının kord pH'ı 7.2'nin altındaydı. Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflandırmada LP LGA'larda ortalama kord pH'ı LP AGA bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük, SGA'larda kord pH'ının 7.2'nin altında görülme oranı LP AGA'lara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. Rocha ve ark. geç preterm AGA ve SGA'ları incelediği çalışmasında gruplar arasında ortalama kord pH'ı ve 7.2'nin altında kord pH'ı varlığı açısından fark gözlenmedi (214). Çalışmamızda YDYBÜ yatış gereksinimi olan bebeklerde kord pH'ı istatistiksel olarak anlamlı daha düşük, 7.2'nin altında pH'a sahip bebek oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Bu durum YDYBÜ yatışı gereken olgularda eşlik eden solunumsal, kardiyak veya metabolik morbiditelerle açıklanabilmektedir.

Kitsommart ve ark. yaptığı çalışmada ve Atasay ve ark. yaptığı çalışmada geç preterm bebeklerde beşinci dakika APGAR skoru ortalaması dokuz olarak görülmüştür (28, 220). Hakan ve ark. çalışmasında geç pretermilerin beşinci dakika APGAR skoru ortalaması 9.1 ± 1.0 , Jaiswal ve ark. çalışmasında 8.49 ± 0.6 olarak, McLean ve Trotman çalışmalarında 8.66 ± 1.2 olarak saptanmıştır (217, 221, 222). Bu çalışmada ise beşinci dakika APGAR skoru ortalaması dokuz ile literatür verileriyle benzer olarak bulundu. Gruplar arasında ise LP SGA ve LP LGA'ların LP AGA'lara göre beşinci dakika APGAR skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanırken LP SGA ile LP LGA'ların skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Kreko ve ark. LP IUGR ve LP AGA'ları incelediği çalışmada beşinci dakika APGAR skorunun yedinin altında saptanma oranı gruplar arasında benzer görülmüştür (223). Geç pretermelerde Bortal ve ark. çalışmasında beşinci dakika APGAR skorunun beşin altında görülme oranı LP SGA ve LP AGA gruplar arasında benzerdi (217). Çalışmamızda YDYBÜ'de yatan bebeklerde ortalama APGAR skoru yatış gerektirmeyenlere göre daha düşük saptandı. Çakır ve ark. yaptığı çalışmada geç preterm bebeklerde beşinci dakika APGAR skoru

ortalaması 8.7 ± 1.48 olarak saptanmış olup YDYBÜ’de yatış gereksinimi olan bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı daha düşük APGAR skoru olduğu görülmüştür (218). Çalışmamızın sonuçları bu açıdan literatürle uyumluydu. Bu durumun YDYBÜ yatışı gerektiren riskli gebelik oranının yüksek olması ve YDYBÜ’de yatan bebeklerde daha fazla C/S doğum görülmesine bağlı olarak kullanılan ilaçların plasentayı geçerek fetüsü etkilemesi ile APGAR skorunu düşürmesi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Gestasyonel diyabetes mellitus; gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez gebelik sürecinde fark edilen çeşitli derecelerdeki glukoz intoleransıdır. GDM’nin gebelik sırasında asemptomatik olsa da anne ve bebekte komplikasyon oranlarını artırdığı bilinmektedir. Hem prematüritenin hem de GDM’nin solunum morbitideteleri açısından bağımsız risk faktörü olduğu bilinmektedir (224, 225). GDM ile ilgili literatür verilerine bakıldığında Bartal ve ark. geç pretermelerde yaptığı çalışmasında GDM sıklığı %8,5, Mallick ve ark. çalışmasında %28,2, Fung ve ark. çalışmasında ise %14,3 olarak saptanmıştır (12, 218, 226). Ülkemizde yapılan çalışmalarda geç pretermelerde saptanan gestasyonel diyabet oranlarını Çakır ve ark. %14,3, Helvacı ve ark. %6,7, Çığrı %13,6 bulmuştur (181, 219, 227). Çalışmamızda gestasyonel diyabet %17,7 oranında saptanmıştır ve çalışmamızdaki bu oran, GDM’nin literatür verileri ile benzerlik göstermektedir. Ek olarak doğum ağırlığı persentillerine göre GDM varlığı gruplar arası karşılaştırıldığında LP LGA bebeklerde maternal GDM görülme sıklığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç GDM’li anne bebeklerinde maternal hiperglisemiye bağlı glukozun fetusa geçerek fetal pankreastan insülin salınımını uyarması ve fetal hiperinsülineminin anabolizan etkiyle glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini artırarak dokularda büyüme ve gelişmeye neden olması dolayısıyla beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda LP SGA ve LP AGA bebeklerde maternal GDM görülme oranı benzer saptanmıştır. Daha önce geç preterm SGA ve AGA bebeklerde yapılan çalışmalar

incelendiğinde Bartal ve ark. çalışmasında LP AGA bebeklerde LP SGA bebeklere göre GDM görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek iken Mallick ve ark. çalışmasında bizim çalışmamıza benzer şekilde maternal GDM oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (12, 218).

Çalışmamızda YDYBÜ ihtiyacı olan ve olmayan bebeklerde maternal GDM varlığı karşılaştırıldığında her ne kadar YDYBÜ’de yatan bebeklerde maternal GDM görülme oranı yüksek saptanmış olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlılık yaratmadı. Çakır ve ark. çalışmasında da YDYBÜ’de yatan ve yatmayan geç preterm bebekler arasında maternal GDM görülme oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (219). Dimitriou ve ark. geç preterm bebeklerde morbiditenin belirleyicilerini incelediği çalışmasında maternal diyabet geç pretermelerde doğum esnasında YDYBÜ yatış olasılığını artırmıştır ancak hesaplanan OR değeri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (OR 1.10, %95 GA 0.49-2.51, p=NS) (228). Aviram ve ark. GDM’li annelerin geç preterm bebeklerini değerlendirdiği bir çalışmada YDYBÜ kabul oranı maternal GDM olan ve olmayan bebekler arasında benzer bulundu (229). Çalışmamızdaki sonuçlar literatürle bu açıdan uyumlu sonuçlandı.

Anne yaşı ve SGA doğum arasındaki ilişki ile ilgili literatürde tutarlı veri bulunmamakla birlikte 2013 yılında Khalil ve ark. yaptığı bir çalışmada SGA doğum ile anne yaşı arasında ‘U’ şeklinde bir ilişki saptanmıştır. Buna göre 30 yaş altı ve 40 yaş üstü kadınlarda SGA doğum riski artmaktadır (230). Palatnik ve ark. çalışmasında 30 yaş ve üzeri tüm nullipar kadınlarda SGA bebek sahibi olma sıklığı 20-29 yaş arası nullipar kadınlara göre, 40 yaş ve üzeri hem nullipar hem de multipar kadınlarda SGA bebek sahibi olma sıklığı 20-29 yaş arası kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (231). İleri anne yaşı ve SGA arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net ortaya konulamamakla birlikte olası karıştırıcı

faktörler kronik HT, diyabet ve artmış anöploidi riskidir. Bununla beraber bu faktörler için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile bağımsız anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bazı yazarlar ileri anne yaşı ile ilişkili artmış SGA riskinin olası bir nedeni olarak azalmış oksijen değişimini ortaya atmışlardır (232, 233). Bununla beraber Spinillo ve ark. AGA ve SGA doğumları karşılaştırdıkları çalışmada ileri anne yaşı ve SGA doğum arasında korelasyon bulamamıştır (234). Benzer şekilde Lang ve ark. yaptıkları çalışmada da SGA doğum ve ileri anne yaşı arasında ilişki gösterilememiştir (235). Sharma ve ark. yaptığı bir çalışmada düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve SGA dahil olmak üzere olumsuz bebek sonuçlarının oranları genç yaş anne gruplarında istatistiksel anlamlı derecede daha yüksekti (236). Weng ve ark. çalışmasında da SGA doğum ile anne yaşı arasında anlamlı bir korelasyon olup SGA riski genç yaşlarda daha yüksek saptanmıştı (237). Bartal ve ark. yaptıkları çalışmada LP SGA’larda LP AGA’lara göre anne yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha düşük bulundu (218). Çalışmamızda da benzer şekilde LP SGA’larda anne yaşı ortalaması LP AGA ve LP LGA bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı.

Çalışmamızda anne yaşı ortalaması 29.4 ± 6.4 olarak saptandı. Daha önce geç pretermelerde yapılan çalışmalar incelendiğinde Dimitriou ve ark. çalışmasında ortalama anne yaşı 30.4 ± 6.1 , Özlü ve ark. çalışmasında 29.8 ± 6.0 , Atasay ve ark. çalışmasında 29.3 ± 5.3 olarak görüldü (28, 228, 238). Anne yaşı ve doğum sırasında YDYBÜ yatışı ile ilgili incelemede çalışmamızda YDYBÜ yatışı olan ve olmayan bebekler arasında anne yaşı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Çakır ve ark. çalışmasında da benzer şekilde YDYBÜ’de yatan ve yatmayan bebekler arasında anne yaşı benzerdi (219). Çalışmamızda düzeltilmiş bir yaşa kadar yatış öyküsü olan ve olmayanlar arasında anne yaşı ortalaması benzerdi. Moyer ve ark. çalışmasında ilk 28 gün içinde yeniden hastane yatışı olan ve olmayan bebeklerin ortalama anne yaşı arasında istatistiksel olarak fark yoktu

(239). Escobar ve ark. yaptığı çalışmada da YDYBÜ'den taburcu olduktan sonraki 15 ile 182 gün arasındaki yatışlara anne yaşının etkisi saptanmamıştır (205).

Spontan erken doğum, erken doğumların önde gelen sebeplerindendir. Tüm erken doğumların üçte ikisinin spontan erken doğum olduğu tahmin edilmektedir (240). Bannerman ve ark. geç pretermelerde yaptığı çalışmada spontan preterm eylem oranı %53 görülmüştür (241). Çalışmamızda da literatür verilerine benzer şekilde preterm eylem oranı %58 saptanmıştır.

Doğum ağırlığının spontan erken doğuma etkisi üzerine Zijl ve ark. yaptığı bir çalışmada LGA olmanın 25. gebelik haftasından itibaren spontan erken doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (242). Lackman ve ark. yaptığı çalışmada fetal büyüme standartları uygulandığında, gestasyon haftasına göre büyük fetüslerde spontan erken doğum riskinde anlamlı bir artış görülmüştür (90-97p ve >97p için sırasıyla odds ratio 1,2 ve 1,9) (243). Benzer şekilde Morken ve ark. da 34-36. gebelik haftalarında beklenen doğum ağırlığının üzerinde olan bebeklerde spontan erken doğum riskinin arttığını bulmuşlardır (244). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak LP LGA'larda spontan preterm eylem görülme oranı LP SGA bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti. Bu sonuçlar, hayvan modellerinde uterus distansiyonu ile artan spontan preterm doğum arasında bir korelasyon olduğunu gösteren önceki raporlarla uyumludur (245). Bu nedenle, artan fetal büyüme ve spontan preterm doğumla ilgili bulgularımız, miyometriyumun aşırı gerilmesine bağlı, beklenen bir doğum mekanizması olduğunu düşündürebilir.

Geç prematüre bebeklerde solunum yetmezliği önemli sorunlardan biridir. Geç prematüre bebekler doğduklarında, akciğer gelişimleri sakküler-alveolar dönem arasında olup tam gelişmemiştir. Akciğerdeki bu fizyolojik yetersizlikler geç preterm bebeklerdeki

solunum sıkıntısında rol oynayabilir. YDGT, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısının sık karşılaşılan nedenleri arasında yer almaktadır. Genellikle term ve geç preterm yenidoğanlarda gelişen YDGT'ye yol açan asıl mekanizmanın fetal akciğer sıvısının rezorbsiyonundaki gecikme olduğu düşünülmektedir. Patofizyolojisinde inaktive/immatür amilorid duyarlı sodyum kanalları, elektif C/S doğum veya makat geliş nedeniyle uterus kontraksiyonları ile fetal boyun hareketinin transpulmoner basıncı artırıcı etkisinden faydalanılamaması ve surfaktan fonksiyonunun azalması yer alır (60, 61). Singapur'da yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında 34. gestasyonel haftada doğan bebeklerde YDGT sıklığı %23, 35-36. gestasyonel haftada doğanlarda %8 olarak bulunmuştur (246). Shapiro-Mendoza ve ark. yaptığı çalışmada geç prematüre bebeklerdeki YDGT sıklığı %16,8, Araújo ve ark. yaptığı çalışmada %25,9 olarak bildirilmiştir (19, 247). Ülkemizde geç pretermelerde YDGT sıklığını Binarbaşı ve ark. %20, Çığrı %40, 2, Çakır ve ark. %22,4 olarak bildirmiştir (30, 219, 227). Çalışmamızda ise geç prematüre bebeklerdeki YDGT sıklığı %31,6 oranında olup literatür ile uyumluydu.

Bartal ve ark. çalışmasında SGA ve AGA geç pretermeler arasında YDGT oranları açısından fark yoktu (218). Rocha ve ark. IUGR ve AGA geç pretermeleri karşılaştırdığı çalışmasında da YDGT oranları her iki grupta benzerdi (214). Çalışmamızda LP LGA bebeklerde YDGT görülme oranı LP AGA bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanırken literatürle uyumlu olarak LP AGA ve LP SGA bebekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Literatürde LP LGA bebeklerde YDGT oranı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır ancak yapılan çalışmalarda GDM'de maternal hiperglisemiye sekonder fetal hiperinsülineminin surfaktan sekresyonunu inhibe ettiği ve ciddi solunum yetmezliğinde majör rol oynadığı gösterilmiş olup çalışmamızdaki bu sonucun LGA bebeklerde maternal diyabet oranının yüksek olmasıyla ilişkili olabileceği düşünüldü (248, 249).

Geç preterm bebeklerin, beyin sapı ve solunum merkezlerinin immatüritesi ve solunumun kontrolünün tam sağlanamaması nedeniyle prematüre apnesi riski altında olduğu kabul edilmektedir (48). Literatürdeki çalışmalar apne sıklığının geç prematürelerde %4-12 arasında değiştiğini göstermektedir (1, 7, 93, 94, 247). Ülkemizde yapılan çalışmalarda geç prematürelerde apne sıklığını Hakan ve ark. %4,6, Binarbaşı ve ark. %3,6 olarak bildirmişlerdir (30, 217). Çalışmamızda apne oranı %7,1 olup literatürle benzer bulunmuştur.

Mevcut klinik çalışmalarla geç pretermilerin fizyolojik, nöroanatomik, nörokimyasal ve nörofizyolojik verilerle birlikte, solunum ve kalp hızının kontrolü ve uyku dahil olmak üzere otonom beyin sapı matüritesi açısından term bebekler ile ileri prematüreler arasında ortada bir konuma sahip olduğu bilinmektedir (250, 251). Bununla birlikte solunum kontrolünün sağlanmasının hem postmenstrüel hem de postnatal yaşa bağlı olduğu, prematüre apnesinin varlığının ve şiddetinin postmenstrüel yaş ve doğum ağırlığının azalmasıyla giderek arttığı gösterilmiştir. Hunt'tun prematürelerde yaptığı çalışmada geç prematürelerde apne prevalansı %10 iken doğum ağırlığının 1500 gramın altına düşmesiyle prevalansın %60'a çıktığı görülmüştür (251). Mallick ve ark. geç pretermeleri incelediği çalışmasında LP SGA'larda LP AGA'lara göre apne sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (12). Çalışmamızda da literatür verileriyle uyumlu olarak LP SGA bebeklerde apne görülme oranı LP AGA ve LP LGA bebeklere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

Akciğer gelişiminin immatür olmasından kaynaklanan fizyolojik eksiklikler ve immün sistemdeki yetersiz fonksiyonlar geç pretermelerde enfeksiyonlara yatkınlığı arttırmaktadır. Bu bebeklerde solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilatör gereksiniminin olması gelişimini tamamlayamamış akciğer üzerinde hasara yol açarak pnömoni riskini ayrıca artırır. Literatürde geç pretermelerde pnömoni sıklığını Mekic ve ark. %19,4, Araujo ve ark. %4,2 olarak bildirmiştir

(247, 252). Ülkemizden Özlü ve ark. pnömoni sıklığını geç pretermiler arasında %7,7 olarak, Hakan ve ark. %10,1, Kalyoncu ve ark. %13,3 olarak bildirmişlerdir (52, 217, 238). Çalışmamızda pnömoni oranı %8 olarak saptanmış olup literatürde bildirilen sıklıkla benzerdir.

Doğum ağırlığına göre pnömoni oranlarını karşılaştırdığımızda LP SGA bebeklerde pnömoni sıklığını LP AGA bebeklere göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptadık. Literatürde geç pretermelerde doğum ağırlığının pnömoni insidansına etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Geçmiş çalışmalarda SGA fetüslerde, aynı gebelik çağındaki AGA bebeklere kıyasla kronik intrauterin stres yoluyla pulmoner olgunlaşmanın hızlandığı kabul ediliyordu (238). Daha yakın zamanlarda ise bu görüşe hem preterm hem de term SGA bebeklerin, gestasyonel yaş, cinsiyet ve ırk açısından uygun eşleştirilmiş bebeklerle karşılaştırıldığında solunum yetmezliği açısından daha yüksek risk altında olduğunu gösteren çalışmalarla karşı çıkmıştır (253, 254). Bu sonuçlar SGA bebeklerin, nedeni belirlenemeyen bozulmuş pulmoner gaz alışverişine bağlanmıştır (253). Retrospektif raporlarda, geç prematüre SGA yenidoğanlarda da solunum komplikasyonları ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Örneğin Sharma ve ark. geç preterm SGA bebeklerde RDS riskinde azalma olduğunu belirtmekle birlikte her iki grupta ventilatörde geçirilen toplam gün sayısının benzer olması nedeniyle "stresli" akciğerin avantajının geçici olduğunu düşünmüşlerdir (255). Turitz ve Gyamfi-Bannerman prematürelerde kompozit solunum sonuçları oranının SGA ve AGA bebekler arasında benzer olduğunu bildirmiştir ancak bu kohortun sadece küçük bir kısmı geç preterm SGA bebekten oluşmaktadır (256). Bartal ve ark. geç pretermelerde SGA olmanın acil hafif solunum desteği ihtiyacında bir miktar koruyucu etkiye sahip olabileceğini, ancak daha güçlü solunum desteği ihtiyacında (yaşamın ilk 72 saatinde nazal kanül, CPAP veya mekanik ventilasyon uygulanması gibi) bu bebeklerin LP AGA

yenidoğanlardan farkı olmadığını göstermiştir (218). Mallick ve ark. ise geç preterm SGA ve AGA bebekler arasında RDS açısından benzer sonuçlar bulmakla birlikte LP SGA’larda surfaktan gerektiren respiratuar morbidite/ventilasyon/CPAP veya oksijen tedavisi oranlarını LP AGA’lara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bildirmişlerdir (12). Bu çalışmada da literatür verileriyle benzer şekilde RDS açısından gruplar arasında farklılık saptanmadı ancak LP SGA’larda solunum morbiditeleri nedeniyle surfaktan ihtiyacı ve hem LP SGA’larda hem de LP LGA’larda non-invaziv solunum desteği süresi, oksijen destek süresi ve toplam solunumsal destek süresi LP AGA’lara kıyasla daha yüksek saptandı.

Geç prematürelerde karaciğer glikojen-yağ depoları az, hepatik enzim sistemleri, hormonal regülasyon ve salınımları tam gelişmemiş olup perinatal stres, hipoksi, hipotermi ve beslenme sorunları bu bebeklerde hipoglisemiye yol açabilir (48, 148). Wang ve ark. yaptıkları çalışmada geç prematürelerde hipoglisemi görülme sıklığını %15,6, Araújo ve ark. %20,3, Lockyear ve ark. %7, Mekic ve ark. %26,6, Jaiswal ve ark. %8 olarak bildirmişlerdir (7, 221, 247, 252, 257). Bu çalışmaların tamamında çalışmamızdan farklı olarak hipoglisemi kan glukozunun 40 mg/dl’nin altında olması olarak tanımlanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hipoglisemi sıklığı Özlü ve ark. çalışmasında %10,3 (hipoglisemi eşik değeri 47 mg/dl), Arayıcı ve ark. %10 (hipoglisemi eşik değeri 40 mg/dl), Çığrı % 16,9 (hipoglisemi eşik değeri 47 mg/dl), Hakan ve ark. %7 (hipoglisemi eşik değeri 47 mg/dl), Binarbaşı ve ark. %6,4 (hipoglisemi eşik değeri 47 mg/dl), Çelik ve ark. ise %14,5 (hipoglisemi eşik değeri 40 mg/dl) olarak bildirilmiştir (30, 31, 206, 217, 227, 238). Çalışmamızda ise hipoglisemi sıklığı %33,1 olarak bulunmuş olup literatüre göre daha yüksek bir oran saptanmıştır. Bu yüksek oranın çalışmada hipoglisemi eşığının AAP ve PES’in referansları doğrultusunda diğer çalışmalara kıyasla daha düşük tutulmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Doğum ağırlığı ve hipoglisemi ilişkisiyle ilgili geçmiş çalışmalar incelendiğinde Bartal ve ark. çalışmasında SGA geç pretermelerde hipoglisemi riski AGA'lara göre daha yüksekti (218). Mallick ve ark. çalışmasında da hipoglisemi oranı LP SGA bebeklerde istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (%30,6 ya karşılık %7,8) (12). Rocha ve ark. geç preterm IUGR ve AGA bebekleri karşılaştırdıkları bir çalışmada eşik değer 40 mg/dl olarak tanımlanmış olup hipoglisemi oranı LP IUGR bebeklerde LP AGA'lara göre daha yüksek saptanmıştır (%24'e karşılık %6) (214). Benzer şekilde Kreko ve ark. çalışmasında da LP IUGR bebeklerde LP AGA bebeklere göre hipoglisemi sıklığı daha yüksek saptanmıştır (%10'a karşılık %1,4) (223). Bizim çalışmamızda da geç preterm SGA ve LGA kohortunda LP AGA bebeklere göre hipoglisemiyle istatistiksel olarak anlamlı daha fazla karşılaşılmış olup SGA bebeklerin hipoglisemi riskinin daha yüksek olduğunu belirten önceki raporlarla uyumludur. SGA bebeklerde beslenme problemleriyle daha fazla karşılaşılması, glikojen depolarının daha az olması ve perinatal strese maruziyetleri nedeniyle bu bebeklerde hipoglisemiyle daha sık karşılaşılması beklenen bir sonuçtu. LP LGA bebeklerde LP AGA bebeklere göre yüksek saptanan hipoglisemi oranını ise bu bebeklerde GDM'ye diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptanması ve sonuç olarak fetal hiperinsülinizmin beklenen etkisi olarak yorumlandı. Ayrıca hem LP SGA hem de LP LGA'larda LP AGA'lara göre daha yüksek polisitemi oranı eritrositlerdeki artışın glukoz tüketimini artırarak, azalmış plazma hacmi nedeniyle hücrelere glukoz taşınmasını güçleştirerek hipoglisemi gelişimine katkıda bulunabileceği geçmiş literatür raporlarına dayanarak düşünüldü (258, 259).

Polisitemi ile ilgili literatür verileri incelendiğinde ülkemizde geç pretermelerde sıklığını Arayıcı ve ark. %12,9, Binarbaşı ve ark. %4,1, Çığrı %4, Say ise %18 olarak bildirmiştir (30, 31, 227, 260). Çalışmamızda polisitemi oranı 10,6 olarak saptanmış olup literatür verileri ile benzer oranda sonuçlanmıştır. Doğum ağırlığı ve polisitemi

ilişkisi üzerine literatürde Gidi ve ark. 28-36. gestasyonel haftalarda doğan SGA ve AGA'ların neonatal sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmada SGA bebeklerde AGA bebeklere göre polisitemi oranı daha yüksek saptanmıştır (261). Kreko ve ark. çalışmasında geç preterm IUGR bebeklerde AGA'lara göre polisitemi oranı daha yüksek saptanmış olmasına rağmen bu fark anlamlı değildi (223). Colella ve ark. 2018 yılında yayımladığı raporda SGA bebeklerde polisitemi gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirilmiştir (262). Bu çalışmada da LP SGA ve LP LGA bebeklerde LP AGA bebeklere göre daha yüksek oranda polisitemi saptanmıştır. LGA bebeklerde AGA'lara göre daha fazla oranda saptanan polisiteminin ise bu bebeklerde GDM oranının daha yüksek olması ve artan insülinin ekstremitelerde hematopoezi uyarması ile ilişkilendirildi (248). Nitekim bu konuda yapılan çalışmalar maternal diyabetin intrauterin kronik hipoksi riskiyle ilişkili olduğunu ve bu yenidoğanlarda yüksek eritropoietin düzeyleri ve yüksek oranda polisitemi saptandığını bildirmiştir (154). Ayrıca perinatal asfiksi ve akut fetal hipoksinin polisiteminin önemli nedenlerinden biri olduğu ve akut intrauterin hipoksinin kanın plasentadan fetüse kaymasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir (263). Philip ve ark. plasental rezidüel hacimleri ve neonatal sonuçları incelemiş, fetal distres ve düşük APGAR skorlarının düşük rezidüel plasental hacimlerle ilişkili olduğunu saptamıştır (264).

Geç pretermelerde kısa eritrosit ömrü, yetersiz hepatik atılım, yetersiz UDP-glukuronil transferaz enzim aktivitesi, artmış enterohepatik sirkülasyon nedeniyle bilirubin yükü artmıştır. Ayrıca beslenme güçlüğüne sahip geç preterm bebeklerde azalmış bağırsak motilitesi de artmış bilirubin yüküne katkıda bulunmaktadır (1, 28). Geçmiş literatür çalışmalarında geç preterm bebeklerde sarılık oranını Wang ve ark. %54,4, Dimitriou ve ark. %25,2, Mitha ve ark. %26,9 olarak, fototerapi gerektiren sarılık oranını Araújo ve ark. %35,9, Mekic ve ark. %44,8 olarak bildirilmiştir (7, 228, 247, 252, 265). Ülkemizden Bulut ve ark. çalışmasına göre hastaneye yatan geç pretermelerin

%48,1’inde hiperbilirubinemi gelişmektedir (266). Atasay ve ark. geç pretermelerde %37,5 oranı ile en yaygın neonatal problem olarak indirek hiperbilirubinemi saptamıştır (28). Özlü ve ark. sarılık oranını %44,6 olarak, Çığrı %43 olarak, Helvacı ve ark. %44, Çelik ve ark. %42,9 olarak bildirmişlerdir (181, 206, 227, 238). Çalışmamızda geç pretermelerde sarılık oranı %30,2 saptanmış olup literatür verilerine göre daha düşük saptanmıştır. Bu durumun çalışmadaki ortalama yatış süresinin literatüre göre daha kısa olmasıyla ilişkili olabilir.

Geçmiş çalışmalar, LP SGA yenidoğanlarda AGA’lara göre hiperbilirubinemi riskinin ve fototerapi tedavisi ihtiyacının arttığını bildirmişlerdir. Mallick ve ark. çalışmasında LP SGA’larda LP AGA bebeklere göre sarılık oranı istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır (%41,7’ye karşılık %17,7) (12). Mitha ve ark. geç preterm bebeklerden oluşan kohortta yaptıkları bir çalışmada SGA ve LGA bebeklerde AGA’lara göre sarılık riski artmış izlendi (265). Bartal ve ark. çalışmasında LP SGA’larda LP AGA’lara göre sarılık oranının daha düşük olduğu görülmüş olup SGA olmanın sarılık riskini azalttığı saptanmış, bu durum SGA bebeklerin daha yüksek oranda formüle mama ile beslenmeye sahip olabileceğine bağlanmıştır (218). Bizim çalışmamızda da LP SGA ve LP LGA bebeklerde tedavi gerektiren hiperbilirubinemi görülme oranı LP AGA’lara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, SGA yenidoğanlarda beslenme problemlerinin daha fazla olması ve AGA’ya göre başarılı emzirmenin sağlanmasının zorluğu ile ilişkili olabilir. Ayrıca her iki grupta da polisiteminin daha sık olmasının artmış bilirubin yükü nedeniyle sarılık riskini arttırdığı düşünüldü.

Geç prematürelerde vücut ağırlığına kıyasla geniş yüzey alanı, immatür ısı yalıtımı ve düşük miktarda hem kahverengi hem de beyaz yağ dokusuna sahip olmaları nedeniyle hipotermi sık görülür. Önemli sayıda LP, doğumda hastaneye yatış sırasında ısı instabilitesi ve soğuk stresi yaşar. Wang ve ark. geç pretermelerde hipotermi oranını %10,

Binarbaşı ve ark. %14,5, Hakan ve ark. ise %6,6 olarak bildirmiştir (7, 30, 217). Çalışmamızda geç preterm bebeklerde hipotermi oranı %4,6 saptanmış olup bu oran literatür verileriyle kıyaslandığında düşüktür. Bu durumun doğum salonu yönetimi ve transport güvenliğine, küvöz ve bebek ısıısının sürekli takibine, bakım ve hizmet kalitesine, kliniğimizde sık ve etkin uygulanan kanguru bakımına bağlı olabileceği düşünüldü.

Geç pretermelerde doğum ağırlığı-hipotermi ilişkisi ile ilgili literatürde Bartal ve ark. çalışmasında LP SGA'larda hipotermi görülme oranı LP AGA'lara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti (%12,2'ye karşılık %8,8) (218). Mallick ve ark. çalışmasında da LP SGA bebeklerde LP AGA'lara göre daha yüksek hipotermi oranı saptanmıştır (%33,3'e karşılık %9) (12). Bu çalışmada da LP SGA bebeklerde LP AGA bebeklere göre hipotermi oranı daha yüksek saptandı (%10,3'e karşılık %3,1). SGA olmanın geniş yüzey alanı/vücut kütle oranı, azalmış deri altı yağ, yüksek vücut su içeriği ve immatür cilt ile ilişkili olması ve buharlaşma yoluyla su ve ısı kaybının artması beklenen bir durumdur (267-269).

Geç preterm bebekler zayıf emme-yutma koordinasyonuna sahiptirler ve beslenme güçlüğü oranı bu bebeklerde yüksektir. Çabuk uykuya dalabilmekte ve emmeyi kolaylıkla bırakabilmektedirler. Ayrıca LP bebeklerde intestinal immatürite nedeniyle motilite ve gastrik boşalma da gecikmekte ve bu durum sonuçta beslenme intoleransına yol açmaktadır (270). Wang ve ark. geç prematürlerin %32,2'sinde beslenme intoleransı geliştiğini bildirmiştir (7). Teune ve ark. bu oranı %34, Dimitriou ve ark. %14,8, Lubow ve ark. %36 olarak raporlamışlardır (37, 228, 271). Ülkemizden Kalyoncu ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada geç pretermelerde beslenme intoleransı %25,8 sıklıkta görülmüştür (52). Binarbaşı ve ark. çalışmasında beslenme intoleransı sıklığı %19,1, Atasay ve ark. çalışmasında %20, Özlü ve ark. çalışmasında %26,6, Çığrı çalışmasında %70,2 oranında görülmüştür

(28, 30, 227, 238). Çalışmamızda ise geç prematüre bebeklerde beslenme intoleransı sıklığı %36 bulundu. Literatürde Helvacı ve ark. yaptığı çalışmada hastanede yatan geç prematüre bebeklerin tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ortalama 7.71 ± 4.2 gün olarak, Özlü ve ark. çalışmasında 5.7 ± 5.0 gün, Say'ın yaptığı çalışmada ise beş gün olarak saptandı (181, 238, 260). Bizim çalışmamızda total oral zamanı ortalama 3.7 gün olup literatürden daha kısa sürede saptandı.

Bartal ve ark. çalışmasında LP SGA'larda LP AGA bebeklere göre daha yüksek oranda beslenme intoleransı saptandı (%47,2'ye karşılık %36,9) (218). Mallick ve ark. da LP SGA'larda LP AGA'lara göre daha yüksek oranda beslenme güçlüğü yaşandığını raporladı (%80,6'ya karşılık %36,2). Aynı çalışmada ortalama TPN süresi ve tam enteral beslenmeye geçiş süresi LP SGA'larda LP AGA'lara göre daha uzun saptandı (12). Bizim çalışmamızda LP SGA bebeklerde LP LGA ve LP AGA bebeklere göre, LP LGA bebeklerde de LP AGA bebeklere göre beslenme intoleransı daha yüksek saptandı (sırasıyla %67,9, %28,3 ve %43,2). Bu konuda LP LGA bebeklerle ilgili daha önce yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte bulgularımız LP SGA bebeklerde beslenme intoleransının daha fazla görülmesiyle ilgili literatür verileriyle uyumlu sonuçlandı. Benzer şekilde LP SGA bebeklerde LP AGA ve LP LGA'lara göre TPN/İV sıvı süresi daha uzun saptandı. Total oral beslenme zamanı da LP SGA ve LP LGA bebeklerde LP AGA'lara göre anlamlı daha uzun saptandı. Bulgularımız LP SGA bebeklerde beslenme problemleriyle daha sık karşılaşıldığını gösteren literatür verileri tutarlıydı. Bulgularımızın daha önce 32 GH'nin altındaki SGA bebeklerde yapılan çalışmalarda bildirildiği şekilde, bu bebeklerde plasental yetmezlik nedeniyle splanknik bölgede kan akışının bozulması ve bozulmuş enteral fonksiyonun değişik derecelerde beslenme toleransı ile kendini göstermesine bağlı olduğunu, ayrıca SGA bebeklerde eşlik eden morbiditelerin beslenme intoleransına katkıda bulunduğunu düşünüyoruz (272-274).

Geç pretermelerde hastanede yatış sürelerinin doğum şekli, GH, yatış süresince karşılaşılan morbiditeler gibi birden fazla faktörle ilişkili olduğu söylenebilir. Melamed ve ark. çalışmasında geç prematüre bebeklerin ortalama hastane yatış süresi 5.9 ± 5.8 gün, Kitsommart ve ark. yaptığı bir çalışmada bu oranı 8.2 ± 11.4 gün, Lorenzo ve ark. 9.4 ± 7.7 gün olarak bildirmişlerdir (220, 275, 276). Ülkemizden Kalyoncu ve ark. yaptığı bir çalışmada 7.8 ± 6.9 gün, Binarbaşı ve ark. 6.6 ± 5 gün, Arayıcı ve ark. 8.1 ± 5.5 gün, Özlü ve ark. 10.5 ± 8.1 gün, Helvacı ve ark. yaptığı bir çalışmada 8.8 ± 5.3 gün, Hakan ve ark. 8.5 ± 5.2 gün olarak bildirmişlerdir (30, 31, 52, 181, 217, 238). Çalışmamızda geç pretermelerde ortalama hastanede yatış süresi 3 (2-6) gün olarak saptanmış olup bu sürenin literatüre kıyasla daha kısa olduğu görüldü.

Doğum ağırlığı ve hastane yatışı ile ilgili literatürde Mallick ve ark. yaptığı çalışmada LP SGA’larda ortalama hastane yatış süresi LP AGA bebeklere göre daha yüksekti (11.7 ± 10 güne karşılık 2.6 ± 5.3 gün) (12). Sharma ve ark. çalışmasında 35 ve 36. gestasyonel haftalık SGA bebekler AGA bebeklerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha uzun hastanede kalış süresine sahipti (OR 1.21, %95 GA 1.1–1.35 p: 0.0002) (255). Rocha ve ark. da LP IUGR bebeklerde LP AGA bebeklere göre daha uzun ortalama hastane yatış süresi bildirdi (5.92 ± 7.71 güne karşılık 1.28 ± 2.28 gün) (214). Bizim çalışmamızda da hastanede kalış süresi LP SGA ve LP LGA bebeklerde LP AGA’lara göre daha uzun olarak saptandı. Bu sonuç geç preterm SGA ve AGA grupları arasında daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte literatürde LP LGA bebeklerin hastane yatış süresi ile ilgili veri bulunmamaktadır. Hastanede kalış süresi morbiditenin ciddiyetini yansıtır. Çalışmamızda LP SGA ve LGA bebeklerin LP AGA bebeklere göre anlamlı derecede daha uzun hastanede kalış süresine sahip olduğu sonucu AGA bebeklerle karşılaştırıldığında geç prematüre SGA ve LGA bebeklerin karşılaştığı tıbbi sorunların daha kompleks ve ciddi olması ile açıklanabilir.

Escobar ve ark. tüm gestasyonel yaş grupları arasında yeniden hastaneye yatış oranının en yüksek olduğu grubun geç prematüreler olduğunu bildirmişlerdir (204). Escobar ve ark. yaptığı diğer bir çalışmada geç pretermelerde taburculuktan sonraki altı ay içinde rehospitalizasyon oranı 36 haftalık bebeklerde %7,3, 35 haftalık bebeklerde %6,8, 34 haftalık bebeklerde %9,1 olarak bildirilmiştir, bir başka çalışmalarında ise doğumdan sonraki iki hafta içinde geç pretermelerin %4,4'ünün yeniden yatırıldığını raporlamışlardır (203, 205). Shapiro-Mendoza ve ark. doğumda 2000 gr üzerinde olan, YDYBÜ'de dört günden az yatan ve önemli sağlık problemi bulunmayan geç pretermelerle yaptığı bir çalışmada doğumdan sonraki ilk 28 gün içinde "sağlıklı" geç pretermelerin %4,8'inin hastaneye tekrar kabul edildiğini bildirmişlerdir (19). Luna ve ark. tarafından İspanya'da yapılan bir çalışmada geç pretermelerde 30 gün içinde %9, bir yıl içinde %22 yeniden hastane yatışı olduğu bulunmuştur (277). Oddie ve ark. İngiltere'deki araştırmasında ilk 28 gün içinde yeniden hastaneye yatış oranı 35 ile 37 haftalar arası gebeliklerde %6,3 idi (278). Moyer ve ark. yaptığı bir çalışmada, çalışma döneminde doğan 1861 geç prematüre bebekten 67'si (%3,6) doğumdan sonraki 28 gün içinde yeniden hastaneye yatırılmıştı (239). Tomashek ve ark. çalışmasında ise geç pretermelerde ilk 28 gün içinde rehospitalizasyon oranı %3,5'tu (150). Amsalu ve ark. geç prematüre bebekler'in %5,9'unun 30 gün içinde yeniden yattığını saptadı (279). Jaiswal ve ark. geç pretermelerin %9,9'unun yaşamın ilk yedi gününde yeniden hastaneye yatırıldığını bildirdi (221). McLaurin ve ark. ise geç pretermelerin %3,8'inin doğumdan sonraki iki hafta içinde, %15,7'sinin bir yıl içinde yatırıldığını raporlamıştır (202). Ülkemizde Özlü ve ark. yaptığı bir çalışmada doğumdan sonraki 15 gün içinde geç pretermelerde yeniden hastaneye yatış oranı %10,8 oranında bulunmuştur (238). Bizim çalışmamızda geç preterm bebeklerde ilk bir ay içinde hastane yatış oranı %16, düzeltilmiş bir yaşa kadar yeniden yatış oranı ise %29,9 olarak saptandı.

Tüm yenidoğanlar içinde yenidoğan yoğun bakım hizmetlerinden sayıca en çok faydalanan grubu geç prematüreler oluşturur. Bu büyük grubun hastanede kalış süresi getirdiği ekonomik yük açısından da önemlidir (87).

Teorik olarak taburculuk kararı, bebeğin sağlık durumu ve ebeveynlerin bebeğin bakımına hazır olma durumuna göre verilir. Ancak hastanenin üçüncü basamak bir sağlık kuruluşu olması nedeniyle bölgeden riskli gebelik sevkinin fazla olması, ünitenin kalabalık olması, çalışan personel sayısının yetersiz olması erken taburculuk kararı alınmasına yol açabilir. AAP ve ACOG'a göre "postpartum erken taburculuk", herhangi bir komplikasyonun olmadığı durumlarda anne ve bebeğinin vajinal doğumdan 48 saat sonra, C/S doğumdan 96 saat sonra taburcu edilmesi olarak tanımlanırken, anne ve bebeğinin vajinal doğumdan 24 saat sonra taburcu edilmesi ise "çok erken taburculuk" olarak tanımlanmaktadır (280). AAP erken postnatal taburculuğun 38-42. gebelik haftasında doğmuş, gebelik yaşına göre uygun doğum ağırlığında olan sağlıklı tekil bebeklerle sınırlandırılmasını önermektedir ancak pratikte geç prematüre bebekler de erken taburcu edilebilmektedir (280). Pratikteki bu uygulamalar geç prematüre bebekleri YDYBÜ'den taburcu olduktan sonra çeşitli problemlerle tekrar hastaneye başvuru ve yatış riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Shapiro-Mendoza ve ark. erken taburcu olan sağlıklı tekil geç prematürelerde neonatal morbiditenin arttığını göstermişlerdir (19). Çalışmamızda literatüre göre yüksek saptanan rehospitalizasyon oranına takip süresinin uzunluğu dışında, her ne kadar ortalama yatış süresi üç gün olarak saptanmış olsa da özellikle YDYBÜ yatışı gerekmeyen sağlıklı bebeklerin daha erken taburcu edilmesinin de etkisi olabileceğini düşünüyoruz.

Geç prematürelerde yeniden yatışların en yaygın nedenleri çalışmalar arasında farklılık göstermekle birlikte sarılık, enfeksiyonlar, beslenme problemleri ve solunum yolu hastalıkları sık karşılaşılan yatış

sebeplerini oluşturmaktadır (212, 281). Escobar ve ark. çalışmasında en sık hastaneye yatış nedeninin sarılık ve beslenme problemleri olduğunu göstermiştir (204). Shapiro-Mendoza ve ark. yaptığı bir çalışmada geç prematüre bebeklerde ilk hafta tekrar hastaneye yatışların en sık nedenleri olarak sarılık ve beslenme sorunlarını, ikinci haftadan sonra ise solunum yolu hastalıkları ve diğer enfeksiyonları sık görülen sorunlar olarak bildirmişlerdir (19, 150). Oddie ve ark. çalışmasında ise ilginç bir şekilde enfeksiyon, yeniden kabulün önde gelen nedeniydi ancak araştırmacılar bunu İngiltere'deki sarılık tedavisine yönelik farklı yaklaşıma bağlamışlardı (278). Luna ve ark. çalışmasında ise sarılık ve bronşiyolit sırasıyla 30 gün ve bir yıllık tekrar yatıştaki ana tanılardı (277). Kanada'da büyük nüfusa dayalı bir kohort çalışmasında, Isayama ve ark. 75.364 LP'yi incelemiş ve LP'lerin yenidoğan döneminde en sık başvuru tanısının sarılık olduğunu, yenidoğan döneminden sonra alt solunum yolu hastalıkları, mide bağırsak sorunları veya enfeksiyonlar olduğunu bildirmişlerdir (282). McLaurin ve ark. ilk iki hafta içinde sarılık, ikinci haftadan sonraki yatışlarda ise RSV'ye bağlı bronşiyolit başta olmak üzere respiratuar ve sindirim bozukluklarının en sık sebepler olduğunu raporlamıştır (202). Moyer ve ark. çalışmasında yeniden yatışların en sık nedeni sarılıktı, sarılığı beslenme sorunları ve enfeksiyon takip etmekteydi (239). Tomashek ve ark. çalışmasında ise yenidoğan döneminde en sık yatış nedeni olarak sarılık ve enfeksiyonlar saptanmıştır (150). Amsalu ve ark. çalışmasında da 30 günlük yeniden yatışın başlıca sebebi sarılıktı, bunu enfeksiyonlar, hipotermi ve solunum komplikasyonları takip etmekteydi (279). Jaiswal ve ark. çalışmasında ilk yedi günde en sık yatış sebebi sarılıktı, daha sonra sırayla enfeksiyonlar ve vücut ağırlığının %10'dan fazlasının kaybı takip etmekteydi (221). Ülkemizden Kalyoncu ve ark. yaptığı çalışmada taburculuk sonrası tekrar yatışın en sık endikasyonlarını beslenme güçlüğü ve sarılık oluşturmaktaydı (52). Özlü ve ark. çalışmasında da en sık yeniden başvuru ve yatış sebebi olarak sarılık saptanmıştır (238). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak

düzeltilmiş bir yaşa kadar olan rehospitalizasyon sebepleri arasında en sık sarılık saptanmıştır. Bu bulgular şaşırtıcı değildir, çünkü klinik deneyimler bu bebeklerin genellikle yaşamın ilk iki gününde iyi durumda olduklarını ancak sonraki günlerde yorgunluk yaşadıklarını göstermekte ve bunun aslında daha sonra beslenme güçlüğü ve/veya sarılık geliştirme riski altında olabilecek asemptomatik bebeklerin taburcu edilmesine yol açabileceğini bildiren geçmiş literatür verilerini desteklemektedir (204). Sarılığı başta bronşiolit olmak üzere enfeksiyonlar, cerrahi nedenler ve beslenme intoleransı takip etmiştir.

Escobar ve ark. doğumda YDYBÜ'de dört günden daha kısa kalış süresine sahip geç preterm bebeklerin rehospitalizasyon riskinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (204). Shapiro-Mendoza ve ark. da doğumda YDYBÜ'de dört günden az kalmanın yeniden yatış için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (19). McLaurin ve ark. ise doğumda YDYBÜ yatışı dört gün ve üzeri olanların daha yüksek yeniden hastaneye yatış oranlarına sahip olduğunu saptamıştır. Aynı çalışmada geç taburcu (dört günden fazla YDYBÜ yatışı) edilen geç prematüre bebeklerin büyük bir kısmı, erken taburcu (dört günden az YDYBÜ yatışı) edilenlere göre uzun vadede (doğumdan sonraki 15 gün ile bir yıl arası) tekrar hastaneye yatmayı gerektirdi (%13,1'e karşılık %10; $p = 0,064$). Bununla birlikte, erken taburcu olan geç prematüre bebeklerin, geç taburcu olanlarla karşılaştırıldığında kısa vadede (doğumdan sonraki ilk 15 gün) yeniden hastaneye yatma oranı (%5,3'e karşı %3,1; $P = 0,027$) daha yüksekti (202). Shin ve ark. çalışmasında da bir yıl içinde rehospitalizasyon gereksinimi olan geç pretermelerde doğumda YDYBÜ'de yatış süresinin rehospitalize edilmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (283). Amsalu ve ark. çalışmasında doğumda hastanede kalış süresi ile ilk 30 gün içindeki rehospitalizasyon arasında ilişki saptanmamıştır (279). Moyer ve ark. çalışmasında YDYBÜ'de kalış süresindeki her ilave gün, doğum sonrası ilk 28 günde yeniden yatış için önemli ölçüde azalmış olasılık oranı (OR) ile ilişkilendirilmiştir (239). Bizim çalışmamızda da McLaurin ve ark. ile

Shin ve ark. çalışmasına benzer şekilde düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalize edilen bebeklerde doğumda YDYBÜ'de kalış süresi rehospitalize edilmeyenlere göre daha yüksek saptandı. Çalışmamızda rehospitalize olanlarda daha uzun saptanan doğumdaki yatış süresinin YDYBÜ'de uzun yatışa eşlik eden morbiditelerin yeniden hastane yatışını artırabilecek kronik sorunlara yol açmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda rehospitalize edilen bebeklerde doğumdaki yatış esnasında pnömoni, hipoglisemi ve sarılık oranları daha yüksek, İV sıvı/TPN süresi daha uzun, beşinci dakika APGAR skoru daha düşük saptandı ancak bu konuda literatürde herhangi bir veri bulunmamakla birlikte hastanemizin riskli gebelikleri kabul eden üçüncü basamak hastane olması ve bu bebeklerin YDYBÜ yatışı sırasında daha sık morbiditeler yaşaması, eşlik eden morbiditeleri nedeniyle düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalizasyon gereksiniminin daha fazla olmasına yol açtığı düşünüldü.

Doğum ağırlığının rehospitalizasyon üzerine etkisiyle ilgili literatürde Mallick ve ark. yaptığı çalışmada doğumdan sonraki bir ay içinde LP SGA'ların rehospitalizasyon oranı LP AGA'lara göre daha yüksek saptandı (%19,4'e karşılık %8,4) (12). Amsalu ve ark. çalışmasında doğum sonrası 30 gün içindeki yatışlarda çok düşük doğum ağırlıklı LP'ler daha az rehospitalize edilmiş ve düşük doğum ağırlığının koruyucu etkisinin, doğumda hastanede kalış süresinin çok düşük ağırlıklı bebeklerde daha uzun olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (279). Shin ve ark. çalışmasında ise doğumdan sonraki bir yıl içinde rehospitalizasyon oranları açısından LP SGA bebeklerle LP AGA bebekler arasında anlamlı farklılık saptanmadı (%12,5'a karşılık %8,8) (283). Escobar ve ark. da belirli bir gestasyonel hafta için 25p altında olmanın doğumdan sonraki ilk iki hafta içinde yeniden hastaneye yatmayı öngörmediğini saptamıştır (204). Bizim çalışmamızda da doğum ağırlıklarına göre LP SGA, AGA ve LGA bebekler kıyaslandığında rehospitalizasyon oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bulgularımız bu yönüyle literatür verilerine

benzemektedir.

Doğum ağırlığının rehospitalizasyon nedenlerine etkisiyle ilgili geç pretermelerde çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda rehospitalizasyon nedenleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Beslenme intoleransı nedeniyle rehospitalize edilen LP SGA bebeklerin oranı LP AGA'lara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı. SGA bebeklerde bozulmuş ve immatür enteral fonksiyonun beslenme toleransı ile kendini göstermesi nedeniyle doğum sonrası YDYBÜ yatışında olduğu gibi rehospitalizasyon nedeni olarak da beslenme intoleransının diğer gruplara kıyasla daha yüksek saptanması beklenen bir bulgudur (272-274).

Mallick ve ark. çalışmasında LP SGA'larda fototerapi gerektiren sarılık nedeniyle yatış oranı daha düşük saptanmıştır (12). Bizim çalışmamızda da sarılık tanısıyla rehospitalize edilen LP SGA bebeklerin oranı LP AGA'lara göre daha düşük saptandı. Bu bulgunun LP SGA bebeklerin doğumda ortanca hastanede yatış süresinin 8.5 (4-13) gün ile diğer gruplardan daha uzun saptanmasına bağlı olduğunu, geç prematüre bebeklerin doğumdan sonraki beşinci ve yedinci günler arası pik yapan bilirubin değerlerini göz önünde bulundurarak, düşünmekteyiz.

LP SGA bebeklerde LP AGA ve LP LGA bebeklere göre apne gibi solunumsal problemlere bağlı yatış oranı daha yüksek oranda saptanmakla birlikte gruplar arasında farklılık görülmedi. Bu bulgunun literatürde Sharma ve ark. tarafından bildirilen geç preterm SGA bebeklerdeki "stresli" akciğerin avantajının geçici olduğu görüşüyle desteklendiğini düşünmekteyiz (255).

Geç prematüre bebeklerin immatüriteleri nedeniyle, ektrauterin çevreye karşı sınırlı kompensatuar yanıtları vardır. Zamanında doğan bebeklerle karşılaştırıldığında, geç prematüre

bebeklerin solunum sıkıntısı, hipoglisemi, beslenme güçlüğü, sarılık, hastanede kalış süresinin uzaması, yeniden hastaneye yatış ve ölüm gibi komplikasyonlara yakalanma olasılığı daha yüksektir. McIntire ve Leveno 34, 35 ve 36. gebelik haftalarında doğan geç prematüre bebeklerin ölüm oranlarının sırasıyla 1000 canlı doğumda 1,1; 1,5 ve 0,5, Kitsommart ve ark. geç preterm bebeklerde %0,8, Shapiro-Mendoza ve Lackritz. %0,71 olarak bildirmiştir (197, 220, 284). Ülkemizden Bulut ve ark. %1, Çakır ve ark. %2,7, Çıgır 34, 35 ve 36. gebelik haftalarında doğan geç prematüre bebeklerin ölüm oranlarının sırasıyla 100 canlı doğumda 1,3; 1,1 ve 1,2 olarak bildirmişlerdir (219, 227, 266). Çalışmamızda mortalite oranı %0,9 olarak görülmüş olup literatür verilerine benzerdir.

Geç pretermelerde doğum ağırlığının mortalite oranlarına etkisiyle ilgili literatür verileri kısıtlıdır. LP SGA olarak doğan bebeklerin, artan morbidite eğilimlerine ek olarak, term AGA doğan geç prematüre bebeklere göre yaşamın ilk aylarında 44 kat, ilk yılda ise 22 kat daha yüksek ölüm riski altında olduğu bildirilmiştir (212). Pulver ve ark.nın ABD’de yaptıkları bir çalışmada geç preterm SGA ve LGA olmanın neonatal morbidite açısından ek risk oluşturduğu bildirilmiştir (213). Mallick ve ark. çalışmasında LP SGA ve LP AGA bebekler arasında mortalite oranlarına bakıldığında LP SGA’larda daha yüksek ölüm oranı saptanmakla birlikte farklılık saptanmamıştı (12). Bizim çalışmamızda mortalite açısından bakıldığında LP SGA ve LP LGA’larda mortalite oranı LP AGA bebeklere göre daha yüksek olmakla birlikte gruplar arasında farklılık yoktu.

Sonuç olarak, son yıllarda artan doğum oranları ile geç preterm bebekler ciddi bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Çalışmamız 34^{0/7}- 36^{6/7} gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde ülkemiz koşullarında da çok sayıda morbidite geliştiğini geçmiş literatür verileri ile uyumlu olarak desteklemektedir. Bu bebeklerin sarılık, beslenme intoleransı, hipoglisemi, solunum sıkıntısı gibi gelişebilecek problemler

açısından değerlendirilmeleri önemlidir. Doğum ağırlığının geç pretermelerde karşılaşılan morbiditelerde farklılıklara yol açtığı görülmektedir. Bulgularımız doğum ağırlığı gestasyon haftasına uygun olmayan geç preterm bebeklerin morbidite spektrumunu ve bu durumunun geç pretermelerde zaten var olan immatüriteye ek olarak yarattığı çifte tehlikenin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca çalışma popülasyonumuzda saptadığımız, özellikle taburculuk sonrası erken dönemde olmak üzere, yüksek yeniden hastaneye yatış oranları ve doğum ağırlığına göre farklılaşan rehospitalizasyon tanıları riskli konumda olan bu bebeklerin, taburculuk sonrası erken kontroller ve düzenli aralıklarla takibinin yeniden hastane yatışını azaltabileceğini umuyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya 78'i (%14,3) SGA, 381'i (%69,7) AGA, 88'i (%16) LGA olmak üzere toplam 547 geç preterm bebek alındı.
2. Olguların ortalama doğum ağırlığı 2.682 ± 579 gram, ortalama GH 35.2 ± 0.8 haftaydı. Yetmiş bebeğin (%12,8) normal spontan vajinal yolla, 477 bebeğin ise (% 87,2) C/S ile doğduğu görüldü.
3. Antenatal steroid dozu 120 (%21,9) bebekte tam kür, 93 (%17) bebekte eksik kür uygulanmışken 334 (%61,1) bebekte ise antenatal steroid tedavisi uygulanmamıştı.
4. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 297 olguda gelişen solunumsal morbiditelerin dağılımı incelendiğinde 173 (%31,6) bebek ile en sık YDGT saptanmış olup olguların 44'üne (%8) pnömoni, 18'ine (%3,3) RDS tanısı konduğu ve 39 bebekte (%7,1) apne geliştiği görüldü.
5. Doğum sonrası YDYBÜ'de yatan hastaların 222'sinde (%40,5) solunum desteği gereksinimi olduğu tespit edildi. Bu bebeklerin 203'ünde (%37,1) sadece oksijen desteği, 57'sinde (%10,4) invaziv solunum desteği, 182'sinde (%33,2) ise non-invaziv solunum desteği ihtiyacı gelişmişti.
6. Olgularda görülen diğer morbiditeler incelendiğinde 199 bebekte (%36) beslenme intoleransı, 181 bebekte (%33,1) hipoglisemi, 165 bebekte (%30,2) sarılık, 58 bebekte (%10,6) polisitemi, 25 bebekte (%4,6) hipotermi saptandı.
7. Çalışmaya alınan bebeklerin 250'sinin (%45,7) YDYBÜ gereksinimi gerektiren herhangi bir morbidite geliştirmeden anne tarafından taburcu olduğu, 297'sinin (%53,4) ise YDYBÜ'ye yatırıldığı görüldü. Olgulardaki toplam mortalite oranı %0,9 saptandı.
8. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan geç preterm bebekler doğum ağırlığı persentilleri baz alınarak karşılaştırıldığında anne yaşı, GDM ve preterm eylem varlığı, kord pH'ı, 7.2'nin altında

saptanan kord pH'ı ve beşinci dakika APGAR skorlamasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.001$, $p=0.001$, $p: 0.017$, $p: 0.001$, $p: 0.004$, $p: 0.000$). SGA'larda anne yaşı ortalaması AGA ve LGA bebeklere göre daha düşüktü. LGA'larda ortalama kord pH'ı AGA bebeklere göre daha düşüktü. SGA'larda kord pH'ının 7.2'nin altında görülme oranı AGA'lara göre daha yüksekti. LGA'larda preterm eylem görülme oranı SGA bebeklere göre daha yüksekti. LGA'larda GDM görülme oranı AGA ve SGA'lara göre daha yüksekti. SGA veya LGA'ların AGA'lara göre APGAR beşinci dakika skoru daha düşüktü.

9. Doğum ağırlığına göre olguların solunumsal morbiditelerin dağılımı incelendiğinde tüm gruplarda en sık solunumsal morbiditenin YDGT olduğu görüldü ve oranlar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlandı. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmada apne, pnömoni, surfaktan ihtiyacı oranı, solunumsal destek süresinde de istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. LGA'larda YDGT görülme oranı AGA bebeklere göre, SGA'larda apne görülme oranı AGA ve LGA'lara göre, SGA'larda pnömoni görülme oranı AGA bebeklere göre daha yüksekti. SGA ve LGA'larda noninvaziv solunum desteği süresi, oksijen desteği süresi ve toplam solunum desteği süresi AGA bebeklere göre daha yüksekti.

10. Gruplar arası diğer morbidite verileri karşılaştırıldığında hipoglisemi, polisitemi, tedavi gerektiren sarılık, hipotermi, beslenme intoleransı oranları ve ortalama İV sıvı/TPN süre, total oral zamanı, yatış süresi ve YDYBÜ yatış gereksinimi açısından farklılıklar olduğu görüldü. SGA ve LGA'larda hipoglisemi, polisitemi ve hiperbilirubinemi görülme oranı AGA'lara göre daha yüksekti. SGA'larda hipotermi görülme oranı AGA'lara göre daha yüksek saptandı. SGA'larda İV sıvı/TPN süresi AGA ve LGA bebeklere göre daha uzundu. SGA'larda beslenme intoleransı oranı AGA ve LGA bebeklere göre, LGA'larda da AGA bebeklere göre daha yüksekti. SGA'ların LGA bebeklere göre, ayrıca her ikisinin de AGA bebeklere göre ortalama total oral beslenmeye geçiş süresi daha uzundu. SGA ve

LGA'ların hastane yatış süresi AGA'lara göre daha uzun, YDYBÜ yatış oranı ise AGA bebeklere göre daha yüksekti.

11. Çalışmamıza dahil edilen 547 geç preterm bebeğin 508'inin rehospitalizasyon verileri incelendiğinde 152 hastanın (%29,9) düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalizasyon gereksinimi olmuştu. 152 bebeğin 108'i (%71,1) düzeltilmiş bir yaşa kadar bir kez hastane yatışına sahipken, kalan 44 bebek (%28,9) çoklu kez rehospitalize edilmişti.

12. Tüm yatışların 73'ü (%48) taburculuktan sonraki ilk haftada meydana geldi. Taburculuk sonrası bir hafta içindeki yatışların çoğu (%64,3) ise üç gün içinde gerçekleşti.

13. Geç prematürelerin yatış nedenleri arasında en sık karşımıza çıkan neden %41,4 oranı ile hiperbilirübinemiydi. Bunu sırasıyla %25,7 oranında enfeksiyonlar ve %15,1 ile cerrahi nedenler izledi.

14. Doğum ağırlığına göre rehospitalizasyon verileri karşılaştırmalı incelendiğinde düzeltilmiş bir yaşa kadar olan yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ancak rehospitalizasyon nedeni gruplar arasında farklıydı. SGA'larda beslenme problemleri nedeniyle yatış oranı AGA bebeklere göre daha yüksek, sarılık nedeniyle yatış oranı ise AGA'lara göre daha düşük saptandı.

15. Doğum sonrası izlemde taburcu olana kadar anne yanında takip edilen geç preterm bebeklerle, YDYBÜ yatış gereksinimi olan bebeklerin demografik verileri karşılaştırıldığında YDYBÜ'de yatan bebeklerin gestasyon haftaları, doğum ağırlıkları, kord pH'ları, APGAR beşinci dakika skorları istatistiksel anlamlı düşük saptanırken (sırasıyla p: 0.000, p: 0.000, p: 0.000, p: 0.000) antenatal steroid uygulama oranları, sezaryenle doğum oranı ve preterm eylem varlığı istatistiksel anlamlı daha yüksekti (sırasıyla p: 0.000, p: 0.021, p: 0,001).

16. Düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalizasyon gereksinimi olan olgularla rehospitalize edilmeyen olguların demografik verileri karşılaştırıldığında rehospitalize edilen bebeklerde APGAR beşinci

dakika skoru istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p:0.000).

17. Rehospitalizasyon gereksinimi olan olgularla rehospitalize edilmeyen olguların solunumsal verileri karşılaştırıldığında pnömoni görülme oranı ve toplam solunumsal destek süresi rehospitalizasyon öyküsü olan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek saptandı (sırasıyla p:0.001 ve p:0.008).

18. Rehospitalizasyon öyküsü olan ve olmayan bebeklerin diğer morbidite verileri incelendiğinde rehospitalize edilen hastalarda hipoglisemi, sarılık oranı ve yatış süresi rehospitalizasyon öyküsü olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek, İV sıvı/TPN süresi ve total oral beslenme zamanı ise daha uzun saptandı (sırasıyla p:0.039, p:0.005, p:0.001, p:0.01 ve p:0.006).

7. ÖZET

Geç Pretermelerde Doğum Ağırlığının Erken Dönem

Morbiditeler ve Rehospitalizasyon Üzerine Etkisi

Prematür doğumlar neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicisidir. Geç preterm bebekler diğer prematüre gruplara göre doğum ağırlıklarının ve aktivitelerinin daha iyi olması nedeniyle matür oldukları düşünülse de immatür iteleri nedeniyle artmış mortalite, morbidite ve yeniden yatış oranlarına sahiptirler. Literatürde geç pretermelerde doğum ağırlığının morbidite ve rehospitalizasyon üzerine etkisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. Var olan çalışmalar gestasyon haftasına göre küçük (SGA) bebekler üzerine yoğunlaşmış olup gestasyon haftasına göre büyük (LGA) bebeklerle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, hastanemizde 34^{0/7}-36^{6/7} gestasyonel haftalarda canlı doğan bebeklerin erken dönem morbiditelerinin ve rehospitalizasyon oranının saptanması, morbidite ve rehospitalizasyona doğum ağırlığının etkisinin belirlenmesi amaçlandı. 01.01.2019-01.01.2022 tarihleri arasında hastanemizde doğan hastaların dosyaları, hastane elektronik veri sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya 78'i (%14,3) SGA, 381'i (%69,7) AGA, 88'i (%16) LGA olmak üzere toplam 547 bebek alındı. Bu bebeklerin 173'ünde (%31,6) yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), 44'ünde (%8) pnömoni, 18'inde (%3,3) respiratuar distres sendromu, 39'unda (%7,1) apne, 199'unda (%36) beslenme intoleransı, 181'inde (%33,1) hipoglisemi, 165'inde (%30,2) sarılık, 58'inde (%10,6) polisitemi ve 25'inde (%4,6) hipotermi saptandı. Doğum ağırlığına göre morbidite verileri incelendiğinde SGA'larda AGA'lara göre hipotermi ve pnömoni görülme oranı daha yüksek saptandı. SGA'larda AGA ve LGA'lara göre apne ve beslenme intoleransı oranı daha yüksekti, ortalama İV sıvı/TPN süresi ve total enteral beslenmeye geçiş süresi daha uzundu.

SGA ve LGA’larda AGA bebeklere göre hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi insidansı ve YDYBÜ yatış oranı daha yüksekti; oksijen, non-invaziv solunum desteği, toplam solunum desteği ve hastane yatış süresi daha uzundu. LGA’larda AGA bebeklere göre YDGT ve beslenme intoleransı oranı daha yüksek, ortalama total oral beslenmeye geçiş süresi daha uzundu. Telefon ile rehospitalizasyon verilerine ulaşılabilen 508 bebeğin 152’sinin (%29,9) düzeltilmiş bir yaşa kadar rehospitalizasyon gereksinimi olmuştu. Yatış nedenleri arasında %41,4 oranı ile hiperbilirubinemi, %25,7 oranıyla enfeksiyonlar ve %15,1 ile cerrahi nedenler en sık yatış tanılarını oluşturmuştu. Doğum ağırlığına göre rehospitalizasyon verileri incelendiğinde düzeltilmiş bir yaşa kadar olan yatış oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu ancak rehospitalizasyon nedeni gruplar arasında farklılık göstermekteydi. SGA’larda AGA’lara göre beslenme problemleri nedeniyle yatış oranı daha yüksek, sarılık nedeniyle yatış oranı ise daha düşük saptandı.

Sonuç olarak geç preterm’ler hem erken dönemde hem de ilk bir yaşta çeşitli morbiditeler ile karşı karşıyadır. Bu çalışmada geç preterm SGA olmanın yanında geç preterm LGA olmak da artmış morbidite oranları ile ilişkiliydi.

Anahtar Kelimeler; Geç preterm, doğum ağırlığı, morbidite, rehospitalizasyon

8. ABSTRACT

The Effect of Birth Weight on Early Morbidities and Rehospitalization in Late Preterms

Premature births are the most important determinant of neonatal mortality and morbidity. Although late preterm babies are thought to be mature due to their better birth weight and activity compared to other premature groups, they have increased mortality, morbidity and readmission rates due to their immaturity. There is limited data in the literature regarding the effect of birth weight on morbidity and rehospitalization in late preterms. Existing studies have focused on small for gestational age (SGA) babies, and there are no studies on large for gestational age (LGA) babies.

This study aimed to determine the early morbidity and rehospitalization rate of live-born babies at 34^{0/7}-36^{6/7} gestational weeks in our hospital and to determine the effect of birth weight on morbidity and rehospitalization. The files of patients born in our hospital between 01.01.2019 and 01.01.2022 were retrospectively examined through the hospital electronic data system.

A total of 547 babies, 78 (%14.3) SGA, 381 (%69.7) AGA and 88 (%16) LGA were included in the study. Transient tachypnea of the newborn (TTN) occurred in 173 of these babies (%31.6), pneumonia in 44 (%8), respiratory distress syndrome in 18 (%3.3), apnea in 39 (%7.1), feeding intolerance in 199 (%36), hypoglycemia in 181 (%33.1), jaundice in 165 (%30.2), polycythemia in 58 (%10.6) and hypothermia in 25 (%4,6) was detected. When morbidity data were examined according to birth weight, the incidence of hypothermia and pneumonia was found to be higher in SGA than in AGA. The rate of apnea and feeding intolerance was higher in SGAs than in AGAs and LGAs, and the average IV fluid/TPN duration and time to transition to

total enteral nutrition were longer. The incidence of hypoglycemia, polycythemia, hyperbilirubinemia, and NICU admission rate were higher in SGA and LGAs than in AGA babies; oxygen, non-invasive respiratory support, total respiratory support and hospital stay were longer. The rate of TTN and feeding intolerance was higher in LGAs compared to AGA babies, and the average time to transition to total oral feeding was longer. Of the 508 babies whose rehospitalization data could be accessed by phone, 152 (%29.9) required rehospitalization up to a corrected age. Among the reasons for hospitalization, the most common hospitalization diagnoses were hyperbilirubinemia with a rate of %41.4, infections with a rate of %25.7 and surgical reasons with a rate of %15.1. When rehospitalization data were examined according to birth weight, there was no significant difference between the groups in terms of hospitalization rates up to one corrected age, but the reason for rehospitalization differed between the groups. The rate of hospitalization due to nutritional problems was found to be higher in SGA patients than in AGA patients, and the rate of hospitalization due to jaundice was lower.

As a result, late preterm infants face various morbidities both in the early period and in the first year of life. In this study, in addition to being late preterm SGA, being late preterm LGA was also associated with increased morbidity rates.

Keywords; Late preterm, birth weight, morbidity, rehospitalization

9. KAYNAKLAR

1. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Fetus Co, Newborn. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401.
2. Raju TN. Epidemiology of late preterm (near-term) births. *Clinics in perinatology*. 2006;33(4):751-63.
3. Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet Child & Adolescent Health*. 2022;6(2):106-15.
4. Bird TM, Bronstein JM, Hall RW, Lowery CL, Nugent R, Mays GP. Late preterm infants: birth outcomes and health care utilization in the first year. *Pediatrics*. 2010;126(2):e311-e9.
5. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
6. Stewart DL, Barfield WD, Cummings JJ, Adams-Chapman IS, Aucott SW, Goldsmith JP, et al. Updates on an at-risk population: late-preterm and early-term infants. *Pediatrics*. 2019;144(5).
7. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):372-6.
8. Williams JE, Pugh Y. The late preterm: a population at risk. *Critical Care Nursing Clinics*. 2018;30(4):431-43.
9. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaii SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2021;34(16):2717-30.
10. Cuevas KD, Silver DR, Brooten D, Youngblut JM, Bobo CM. Hospital charges at birth and frequency of rehospitalizations and acute care visits over the first year of life: A comparison by gestational age and birth weight. *The American journal of nursing*. 2005;105(7):56.
11. Dietz PM, Rizzo JH, England LJ, Callaghan WM, Vesco KK, Bruce FC, et al. Health care utilization in the first year of life among small-and large-for-gestational age term infants. *Maternal and child health journal*. 2013;17:1016-24.
12. Mallick AK, Venkatnarayan K, Thapar RK, Tewari VV, Shaw SC. Morbidity patterns of late preterm babies born small for gestation. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2019;86:578-83.
13. Engle WA. Age terminology during the perinatal period. *Pediatrics*. 2004;114(5):1362-4.
14. Clark SL, Fleischman AR. Term pregnancy: time for a redefinition. *Clinics in perinatology*. 2011;38(3):557-64.
15. Drillien CM. The incidence of mental and physical handicaps in school age children of very low birth weight. II. *Pediatrics*. 1967;39(2):238-47.

16. Quinn J-A, 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.
17. Bakewell-Sachs S. Near-term/late preterm infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2007;7(2):67-71.
18. Raju TN, editor *Developmental physiology of late and moderate prematurity. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2012: Elsevier.
19. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S, editors. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among “healthy,” late preterm newborns. *Seminars in perinatology*; 2006: Elsevier.
20. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *The lancet*. 2015;385(9966):430-40.
21. Harrison MS, Goldenberg RL, editors. *Global burden of prematurity. Seminars in fetal and neonatal medicine*; 2016: Elsevier.
22. Walani SR. Global burden of preterm birth. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;150(1):31-3.
23. Cao G, Liu J, Liu M. Global, regional, and national incidence and mortality of neonatal preterm birth, 1990-2019. *JAMA pediatrics*. 2022;176(8):787-96.
24. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ. *Births: Provisional data for 2021*. 2022.
25. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews T. *Births: final data for 2015*. 2017.
26. Martin JA, Osterman MJ. *Exploring the Decline in the Singleton Preterm Birth Rate in the United States, 2019–2020*. 2021.
27. Delnord M, Zeitlin J, editors. *Epidemiology of late preterm and early term births—An international perspective. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2019: Elsevier.
28. ATASAY B, OKULU E, MÜNGAN AKIN İ, ÇANDIR O, ARSAN S, TÜRMEEN T. Geç prematüre yeni doğanların erken klinik sonuçları. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2010;4(1):30-5.
29. Binarbaşı P AY, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. . Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(1):17-22.
30. Arayıcı S. ŞGK, Say B. , Dizdar E. A. , Uraş N. , Canpolat F. E. , Oğuz Ş. S. Late Preterm Neonates and Causes of Admission to the Neonatal Intensive Care Unit. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016;10(1):22-6.
31. Joseph K, Demissie K, Kramer MS, editors. *Obstetric intervention, stillbirth, and preterm birth. Seminars in perinatology*; 2002: Elsevier.
32. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al., editors. Changes in the gestational age distribution among US singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Seminars in perinatology*; 2006: Elsevier.
33. Gyamfi-Bannerman C. Late preterm birth: management dilemmas. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2012;39(1):35-45.
34. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, et al. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223-e32.

35. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(2 Part 1):253-60.
36. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, Van Kaam AH, Van Wassenae AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011;205(4):374. e1-. e9.
37. Nakayama DK. Management of the surgical newborn: Physiological foundations and practical considerations. *Journal of Pediatric Urology*. 2010;6(3):232-8.
38. Machado JS, Ferreira TS, Lima RCG, Vieira VC, Medeiros DSd. Premature birth: topics in physiology and pharmacological characteristics. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2021;67:150-5.
39. Davis RP, Mychaliska GB, editors. Neonatal pulmonary physiology. *Seminars in pediatric surgery*; 2013: Elsevier.
40. Atik A, Harding R, De Matteo R, Kondos-Devcic D, Cheong J, Doyle LW, et al. Caffeine for apnea of prematurity: Effects on the developing brain. *Neurotoxicology*. 2017;58:94-102.
41. Grijalva J, Vakili K, editors. Neonatal liver physiology. *Seminars in pediatric surgery*; 2013: Elsevier.
42. Riviere D, McKinlay CJ, Bloomfield FH. Adaptation for life after birth: a review of neonatal physiology. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2017;18(2):59-67.
43. Sulemanji M, Vakili K, editors. Neonatal renal physiology. *Seminars in pediatric surgery*; 2013: Elsevier.
44. McGreal EP, Hearne K, Spiller OB. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology*. 2012;217(2):176-86.
45. Mukhopadhyay D, Weaver L, Tobin R, Henderson S, Beeram M, Newell-Rogers MK, et al. Intrauterine growth restriction and prematurity influence regulatory T cell development in newborns. *Journal of Pediatric Surgery*. 2014;49(5):727-32.
46. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2010;304(4):419.
47. Sahni R, Polin RA. Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. *Clinics in perinatology*. 2013;40(4):645-63.
48. Jain L, Eaton DC, editors. Summary Points. *Seminars in Perinatology*; 2006.
49. Rubaltelli F, Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. *Acta paediatrica*. 1998;87(12):1261-8.
50. TELATAR B, NARTER F, BİNARBAŞI P, AĞZIKURU T, Yasemin A. Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Türk Pediatri Arşivi*. 2013;48(1):17-22.
51. Kalyoncu Ö, Aygün C, Çetinoğlu E, Küçüköyük S. Neonatal morbidity and mortality of late-preterm babies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2010;23(7):607-12.

52. Sinha SK, Donn SM, editors. Fetal-to-neonatal maladaptation. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2006: Elsevier.
53. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics in review*. 2008;29(11):e59-e65.
54. McCray Jr P, Bettencourt J, Bastacky J. Developing bronchopulmonary epithelium of the human fetus secretes fluid. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1992;262(3):L270-L9.
55. Guglani L, Ryan RM, Lakshminrusimha S. Risk factors and management of transient tachypnea of the newborn. *Pediatric health*. 2009;3(3):251-60.
56. Venkatesh VC, Katzberg HD. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 1997;273(1):L227-L33.
57. Liebler JM, Borok Z, Zhou XLB, Sandoval AJ, Kim K-J, Crandall ED. Alveolar epithelial type I cells express β 2-adrenergic receptors and G-protein receptor kinase 2. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2004;52(6):759-67.
58. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): A role for polymorphisms in the β -adrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Paediatrica*. 2008;97(10):1346-50.
59. Isik D, Bas A, Demirel N, Kavurt S, Aydemir O, Kavurt A, et al. Increased asymmetric dimethylarginine levels in severe transient tachypnea of the newborn. *Journal Of Perinatology*. 2016;36(6):459-62.
60. Li Y, Marcoux MO, Gineste M, Vanpee M, Zelenina M, Casper C. Expression of water and ion transporters in tracheal aspirates from neonates with respiratory distress. *Acta Paediatrica*. 2009;98(11):1729-37.
61. Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology. European Respiratory Journal*. 1999;14(1):155-9.
62. Kolås T, Saugstad OD, Daltveit AK, Nilsen ST, Øian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;195(6):1538-43.
63. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *American journal of perinatology*. 2008;25(02):075-8.
64. Birnkrant DJ, Picone C, Markowitz W, El Khwad M, Shen WH, Tafari N. Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma. *Pediatric pulmonology*. 2006;41(10):978-84.
65. Jha K, Nassar GN, Makker K. Transient tachypnea of the newborn. 2019.
66. Ferda Ö, Ali T, YILDIZDAŞ HY. Geç Prematüre Doğan Bebeklerin Sorunları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017;26(4):521-39.
67. Sharma D, Farahbakhsh N. Role of chest ultrasound in neonatal lung disease: a review of current evidences. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2019;32(2):310-6.
68. Palacio M, Bonet-Carne E, Cobo T, Perez-Moreno A, Sabrià J, Richter J, et al. Prediction of neonatal respiratory morbidity by quantitative ultrasound lung texture analysis: a multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2017;217(2):196. e1-. e14.

69. Liu J, Chen X-X, Li X-W, Chen S-W, Wang Y, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose transient tachypnea of the newborn. *Chest*. 2016;149(5):1269-75.
70. Raimondi F, Yousef N, Rodriguez Fanjul J, De Luca D, Corsini I, Shankar-Aguilera S, et al. A multicenter lung ultrasound study on transient tachypnea of the neonate. *Neonatology*. 2019;115(3):263-8.
71. Kassab M, Khriesat WM, Anabrees J. Diuretics for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(11).
72. Wiswell TE, Rawlings JS, Smith FR, Goo ED. Effect of furosemide on the clinical course of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics*. 1985;75(5):908-10.
73. Kassab M, Khriesat WM, Bawadi H, Anabrees J. Furosemide for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6).
74. Kao B, Stewart de Ramirez S, Belfort M, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *Journal of Perinatology*. 2008;28(3):205-10.
75. Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *The Journal of pediatrics*. 2011;159(3):398-403. e1.
76. Kim M-J, Yoo J-H, Jung J-A, Byun S-Y. The effects of inhaled albuterol in transient tachypnea of the newborn. *Allergy, asthma & immunology research*. 2014;6(2):126-30.
77. Moresco L, Bruschetti M, Macchi M, Calevo MG. Salbutamol for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021(2).
78. Moresco L, Calevo MG, Baldi F, Cohen A, Bruschetti M. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(5).
79. Vaisbourd Y, Abu-Raya B, Zangen S, Arnon S, Riskin A, Shoris I, et al. Inhaled corticosteroids in transient tachypnea of the newborn: A randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(8):1043-50.
80. Guzoglu N, Uras N, Aksoy HT, Eras Z, Oguz SS, Dilmen U. Dopamine treatment does not need speed recovery of newborns from transient tachypnea. *J Perinat Med*. 2016;44(4):477-80.
81. Stroustrup A, Trasande L, Holzman IR. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr*. 2012;160(1):38-43.e1.
82. ACOG committee opinion no. 559: Cesarean delivery on maternal request. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):904-7.
83. Ozden Omaygenc D, Dogu T, Omaygenc MO, Ozmen F, Albayrak MD, Babur Guler G, et al. Type of anesthesia affects neonatal wellbeing and frequency of transient tachypnea in elective cesarean sections. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(5):568-72.
84. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care*. 2003;48(3):279-86; discussion 86-7.

85. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, 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.
86. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):488-92.
87. Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2004(4):77-83.
88. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33(4):803-30; abstract viii-ix.
89. Roth-Kleiner M, Wagner BP, Bachmann D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near-term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly*. 2003;133(19-20):283-8.
90. Agrons GA, Courtney SE, Stocker JT, Markowitz RI. From the archives of the AFIP: Lung disease in premature neonates: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2005;25(4):1047-73.
91. Ozkan H, Erdeve Ö, Kutman G. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Türk Pediatri Arşivi*. 2019;53:45-54.
92. Arnon S, Dolfen T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34--36 weeks of gestation: should it be arrested? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(3):252-6.
93. Henderson-Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Paediatr J*. 1981;17(4):273-6.
94. Martin RJ, Abu-Shaweesh JM, Baird TM. Apnoea of prematurity. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S377-82.
95. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur J Pediatr*. 2011;170(9):1097-105.
96. Kondamudi NP, Krata L, Wilt AS. Infant Apnea. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.
97. Eichenwald EC. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1).
98. Erickson G, Dobson NR, Hunt CE. Immature control of breathing and apnea of prematurity: the known and unknown. *J Perinatol*. 2021;41(9):2111-23.
99. Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(12):Cd000139.
100. Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol*. 2008;28 Suppl 3:S3-7.
101. Whitfield JM, Charsha DS, Chiruvolu A. Prevention of meconium aspiration syndrome: an update and the Baylor experience. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009;22(2):128-31.
102. Lee J, Romero R, Lee KA, Kim EN, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, et al. Meconium aspiration syndrome: a role for fetal systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(3):366.e1-9.
103. Walsh MC, Fanaroff JM. Meconium stained fluid: approach to the mother and the baby. *Clin Perinatol*. 2007;34(4):653-65, viii.

104. Yoder BA, Kirsch EA, Barth WH, Gordon MC. Changing obstetric practices associated with decreasing incidence of meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol.* 2002;99(5 Pt 1):731-9.
105. Kalra VK, Lee HC, Sie L, Ratnasiri AW, Underwood MA, Lakshminrusimha S. Change in neonatal resuscitation guidelines and trends in incidence of meconium aspiration syndrome in California. *J Perinatol.* 2020;40(1):46-55.
106. Yurdakök M. Meconium aspiration syndrome: do we know? *Turk J Pediatr.* 2011;53(2):121-9.
107. Haakonsen Lindenskov PH, Castellheim A, Saugstad OD, Mollnes TE. Meconium aspiration syndrome: possible pathophysiological mechanisms and future potential therapies. *Neonatology.* 2015;107(3):225-30.
108. Liu J, Cao HY, Fu W. Lung ultrasonography to diagnose meconium aspiration syndrome of the newborn. *J Int Med Res.* 2016;44(6):1534-42.
109. De Luca D, van Kaam AH, Tingay DG, Courtney SE, Danhaive O, Carnielli VP, et al. The Montreux definition of neonatal ARDS: biological and clinical background behind the description of a new entity. *Lancet Respir Med.* 2017;5(8):657-66.
110. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015;132(18 Suppl 2):S543-60.
111. Kumar A, Kumar P, Basu S. Endotracheal suctioning for prevention of meconium aspiration syndrome: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2019;178(12):1825-32.
112. Dargaville PA. Respiratory support in meconium aspiration syndrome: a practical guide. *Int J Pediatr.* 2012;2012:965159.
113. Konduri GG, Sokol GM, Van Meurs KP, Singer J, Ambalavanan N, Lee T, et al. Impact of early surfactant and inhaled nitric oxide therapies on outcomes in term/late preterm neonates with moderate hypoxic respiratory failure. *J Perinatol.* 2013;33(12):944-9.
114. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA. Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):Cd004945.
115. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):390-6.
116. Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr.* 2020;8:342.
117. Hilgendorff A, Apitz C, Bonnet D, Hansmann G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart.* 2016;102 Suppl 2:ii49-56.
118. Puthiyachirakkal M, Mhanna MJ. Pathophysiology, management, and outcome of persistent pulmonary hypertension of the newborn: a clinical review. *Front Pediatr.* 2013;1:23.

119. Singh Y, Lakshminrusimha S. Pathophysiology and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Clin Perinatol.* 2021;48(3):595-618.
120. Singh Y. Commentary: Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children. *Front Pediatr.* 2018;6:76.
121. Chandrasekharan P, Nrusimha A, Rawat M, Lakshminrusimha S. Using Paralytic as Part of Premedication for Elective Intubation of Premature Neonates May Result in Transient Impairment of Ventilation. *Am J Perinatol.* 2018;35(11):1127-30.
122. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neoreviews.* 2015;16(12):e680-e92.
123. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014;38(2):78-91.
124. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1291-335.
125. Lipkin PH, Davidson D, Spivak L, Straube R, Rhines J, Chang CT. Neurodevelopmental and medical outcomes of persistent pulmonary hypertension in term newborns treated with nitric oxide. *J Pediatr.* 2002;140(3):306-10.
126. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):Cd000399.
127. Chernick V, Avery ME. SPONTANEOUS ALVEOLAR RUPTURE AT BIRTH. *Pediatrics.* 1963;32:816-24.
128. Wiswell TE, Tuggle JM, Turner BS. Meconium aspiration syndrome: have we made a difference? *Pediatrics.* 1990;85(5):715-21.
129. Wiswell TE, Henley MA. Intratracheal suctioning, systemic infection, and the meconium aspiration syndrome. *Pediatrics.* 1992;89(2):203-6.
130. Madansky DL, Lawson EE, Chernick V, Taeusch HW, Jr. Pneumothorax and other forms of pulmonary air leak in newborns. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(4):729-37.
131. Yu VY, Liew SW, Robertson NR. Pneumothorax in the newborn. Changing pattern. *Arch Dis Child.* 1975;50(6):449-53.
132. Raimondi F, Rodriguez Fanjul J, Aversa S, Chirico G, Yousef N, De Luca D, et al. Lung Ultrasound for Diagnosing Pneumothorax in the Critically Ill Neonate. *J Pediatr.* 2016;175:74-8.e1.
133. Salhab WA, Perlman JM. Severe fetal acidemia and subsequent neonatal encephalopathy in the larger premature infant. *Pediatr Neurol.* 2005;32(1):25-9.
134. Stoll BJ. The global impact of neonatal infection. *Clin Perinatol.* 1997;24(1):1-21.
135. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F211-9.
136. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(4):206-13.
137. Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, Olsen MA, Fraser VJ. Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):1283-9.
138. Mathur NB, Garg K, Kumar S. Respiratory distress in neonates with special reference to pneumonia. *Indian Pediatr.* 2002;39(6):529-37.

139. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D, Hope PL, Dobson SR, Isaacs D. Neonatal pneumonia. *Arch Dis Child*. 1990;65(2):207-11.
140. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr*. 1995;127(4):640-4.
141. Diseases ACoI. Red Book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, editors: American Academy of Pediatrics; 2018.
142. Edwards MS. Antibacterial therapy in pregnancy and neonates. *Clin Perinatol*. 1997;24(1):251-66.
143. Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276(7):357-68.
144. Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjörs G, Gagliardi L, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr*. 2017;106(3):366-74.
145. Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-9.
146. Dalgıç N, Ergenekon E, Soysal S, Koç E, Atalay Y, Gücüyener K. Transient neonatal hypoglycemia--long-term effects on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2002;15(3):319-24.
147. Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33(4):853-70; abstract ix-x.
148. Burchell A, Gibb L, Waddell ID, Giles M, Hume R. The ontogeny of human hepatic microsomal glucose-6-phosphatase proteins. *Clin Chem*. 1990;36(9):1633-7.
149. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):61-8.
150. Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, Hussain K, et al. Recommendations from the Pediatric Endocrine Society for Evaluation and Management of Persistent Hypoglycemia in Neonates, Infants, and Children. *J Pediatr*. 2015;167(2):238-45.
151. Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW, et al. Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr*. 2015;166(6):1520-5.e1.
152. Schimmel MS, Bromiker R, Soll RF. Neonatal polycythemia: is partial exchange transfusion justified? *Clinics in perinatology*. 2004;31(3):545-53.
153. Sarkar S, Rosenkrantz TS, editors. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2008: Elsevier.
154. Özalkaya E, Topçuoğlu S, Yildirim E, Gürsoy T, Ovalı F, Karatekin G. Yenidoğan polisitemisinde kısmi kan değişimi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2012;47(1):22-7.
155. Werner EJ. Neonatal polycythemia and hyperviscosity. *Clinics in perinatology*. 1995;22(3):693-710.
156. Taeusch HW, Ballard RA. Avery's Diseases of the Newborn. (No Title). 2005.

157. Rosenkrantz TS, editor Polycythemia and hyperviscosity in the newborn. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2003: Copyright© 2003 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
158. Çetin H. Yenidoğan bebeklerde önemli bir hematolojik sorun: Polisitemi. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2006;13(3):36-42.
159. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Skrzypczak PS, Raye JR. Cerebral metabolism in the newborn lamb with polycythemia. Pediatric research. 1988;23(3):329-33.
160. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Knox I, Zalneraitis EL, Porte PJ, Skrzypczak PE, et al. Regulation of cerebral glucose metabolism in normal and polycythemic newborn lambs. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 1992;12(5):856-65.
161. Murphy Jr DJ, Reller MD, Meyer RA, Kaplan S. Effects of neonatal polycythemia and partial exchange transfusion on cardiac function: an echocardiographic study. Pediatrics. 1985;76(6):909-13.
162. Black VD, Rumack CM, Lubchenco LO, Koops BL. Gastrointestinal injury in polycythemic term infants. Pediatrics. 1985;76(2):225-31.
163. Hansen T, Bratlid D. Physiology of neonatal unconjugated hyperbilirubinemia. Care of Jaundiced Neonate New York: McGraw-Hill. 2012:65-95.
164. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. Clinics in perinatology. 2006;33(4):839-52.
165. Bhutani VK. Kernicterus as a 'never-event': A newborn safety standard? The Indian Journal of Pediatrics. 2005;72:53-6.
166. Kinney HC, editor The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. Seminars in perinatology; 2006: Elsevier.
167. Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, Folkerth RD, Kinney HC. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? Clinics in perinatology. 2006;33(4):915-33.
168. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. The Pediatric infectious disease journal. 2003;22(3):244-50.
169. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. Pediatrics. 2004;113(4):775-80.
170. Maisels MJ. Neonatal jaundice. Pediatr Rev. 2006;27(12):443-54.
171. Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, Hammerman C, Vilei MT, Rubaltelli FF, et al. Neonatal bilirubin production-conjugation imbalance: effect of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2005;90(2):F123-F7.
172. Watchko J, Maisels M. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2003;88(6):F455-F8.
173. Bhutani VK. Late preterm births: Major cause of prematurity and adverse outcomes of neonatal hyperbilirubinemia. Indian pediatrics. 2012;49(9):704.
174. Maisels M, Baltz R, Bhutani V, Pediatrics AAo. Clinical Practice Guideline, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of the newborn 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316.

175. Addendum to Jaundice in newborn babies under 28 days. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
Copyright © National Institute for Health and Care Excellence, 2016.; 2016.
176. Kennedy N, Gondwe L, Morley D. Temperature monitoring with ThermoSpots in Malawi. *Lancet*. 2000;355(9212):1364.
177. Knobel RB, Wimmer JE, Holbert D. Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room. *Journal of Perinatology*. 2005;25(5):304-8.
178. Watkinson M. Temperature control of premature infants in the delivery room. *Clinics in perinatology*. 2006;33(1):43-53.
179. Organization WH. Thermal protection of the newborn: a practical guide. World Health Organization; 1997.
180. HELVACI H, BOZGÜL A, ONURSAL HELVACI Y, TATLI GÜNEŞ B, ORBATU D, GÜNEŞ S. Geç preterm bebeklerde Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatışı gerektiren erken neonatal sorunlar. *Journal of Dr Behcet Uz Children's Hospital*. 2014;4(1).
181. Cohen-Wolkowicz M, Moran C, Benjamin DK, Cotten CM, Clark RH, Benjamin Jr DK, et al. Early and late onset sepsis in late preterm infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2009;28(12):1052.
182. Lott JW. State of the science: neonatal bacterial infection in the early 21st century. *The Journal of perinatal & neonatal nursing*. 2006;20(1):62-70.
183. Benjamin DK, Stoll BJ. Infection in late preterm infants. *Clinics in perinatology*. 2006;33(4):871-82.
184. CengİZ AB. Yenidoğan sepsisi. *Çocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2009;3(4):174-81.
185. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. 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):529-34.
186. Pinto Cardoso G, Houivet E, Marchand-Martin L, Kayem G, Sentilhes L, Ancel PY, et al. Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants. *JAMA Netw Open*. 2018;1(5):e182355.
187. Fanaro S. Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25 Suppl 4:54-6.
188. Vachharajani AJ, Dawson JG. Short-term outcomes of late preterms: an institutional experience. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(4):383-8.
189. Neu J. Gastrointestinal maturation and feeding. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):77-80.
190. Wu SF, Caplan M, Lin HC. Necrotizing enterocolitis: old problem with new hope. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(3):158-63.
191. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019;14(12):e0226679.
192. 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(1):7-14.

193. Surmeli Onay O, 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(4):561-70.
194. Neu J, Modi N, Caplan M. Necrotizing enterocolitis comes in different forms: Historical perspectives and defining the disease. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2018;23(6):370-3.
195. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, Aziz K, Yoon W, Lee SK. Incidence and timing of presentation of necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):e298-304.
196. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):35-41.
197. Wertheimer F, Arcinue R, Niklas V. Necrotizing Enterocolitis: Enhancing Awareness for the General Practitioner. *Pediatr Rev*. 2019;40(10):517-27.
198. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis--Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(4):174-9.
199. Engle WA, Kominiarek MA. Late preterm infants, early term infants, and timing of elective deliveries. *Clin Perinatol*. 2008;35(2):325-41, vi.
200. Pulver LS, Denney JM, Silver RM, Young PC. Morbidity and discharge timing of late preterm newborns. *Clin Pediatr (Phila)*. 2010;49(11):1061-7.
201. McLaurin KK, Hall CB, Jackson EA, Owens OV, Mahadevia PJ. Persistence of morbidity and cost differences between late-preterm and term infants during the first year of life. *Pediatrics*. 2009;123(2):653-9.
202. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):125-31.
203. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 1999;104(1):e2.
204. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):28-33.
205. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(5):459-62.
206. Katz J, Lee AC, Kozuki N, Lawn JE, Cousens S, Blencowe H, et al. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet*. 2013;382(9890):417-25.
207. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clin Perinatol*. 2004;31(3):453-73.
208. Doctor BA, O'Riordan MA, Kirchner HL, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(3):652-9.

209. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics*. 1990;86(5):707-13.
210. Dashe JS, McIntire DD, Lucas MJ, Leveno KJ. Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000;96(3):321-7.
211. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):305-17.
212. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1072-7.
213. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:231842.
214. Khan KA, Petrou S, Dritsaki M, Johnson SJ, Manktelow B, Draper ES, et al. Economic costs associated with moderate and late preterm birth: a prospective population-based study. *Bjog*. 2015;122(11):1495-505.
215. Reddy UM, Ko CW, Raju TN, Willinger M. Delivery indications at late-preterm gestations and infant mortality rates in the United States. *Pediatrics*. 2009;124(1):234-40.
216. Hakan N OE, Kırılı U, Aytekin A, Cengiz N, Aydın M. Geç Preterm Bebeklerde Erken Neonatal Dönem Sorunları: Tek Merkez Deneyimi. *Fırat Tıp Dergisi*. 2020;25(2):73-8.
217. Fishel Bartal M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(19):3208-13.
218. ÇAKIR SÇ, DORUM BA, KÖKSAL N, ÖZKAN H, COŞKUN M, ÖZCAN N. Geç Pretermilerin Erken Dönem Sorunları The Problems of Late Preterm Infants in Neonatal Period. *Güncel Pediatri*. 2018;16(1):2-18.
219. Kitsommart R, Janes M, Mahajan V, Rahman A, Seidlitz W, Wilson J, et al. Outcomes of late-preterm infants: a retrospective, single-center, Canadian study. *Clin Pediatr (Phila)*. 2009;48(8):844-50.
220. Jaiswal A, Murki S, Gaddam P, Reddy A. Early neonatal morbidities in late preterm infants. *Indian Pediatr*. 2011;48(8):607-11.
221. McLean N, Trotman H. Outcome of Late Preterm Infants at the University Hospital of the West Indies. *Am J Perinatol*. 2016;33(14):1365-70.
222. Kreko E, Kola E, Sadikaj F, Dardha B, Tushe E. Neonatal Morbidity in Late Preterm Infants Associated with Intrauterine Growth Restriction. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(21):3592-5.
223. Catalano PM, Sacks DA. Timing of indicated late preterm and early-term birth in chronic medical complications: diabetes. *Semin Perinatol*. 2011;35(5):297-301.
224. Vignoles P, Gire C, Mancini J, Bretelle F, Boubli L, Janky E, et al. Gestational diabetes: a strong independent risk factor for severe neonatal respiratory failure after 34 weeks. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5):1099-104.
225. Fung GP, Chan LM, Ho YC, To WK, Chan HB, Lao TT. Does gestational diabetes mellitus affect respiratory outcome in late-preterm infants? *Early Hum Dev*. 2014;90(9):527-30.

226. ÇİĞRİ E. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen geç preterm bebeklerin maternal risk faktörlerine bağlı morbiditelerinin değerlendirilmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2021;18(2):792-9.
227. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Vervenioti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2010;86(9):587-91.
228. Aviram A, Guy L, Ashwal E, Hirsch L, Yogev Y, Hadar E. Pregnancy outcome in pregnancies complicated with gestational diabetes mellitus and late preterm birth. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;113:198-203.
229. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(6):634-43.
230. Palatnik A, De Cicco S, Zhang L, Simpson P, Hibbard J, Egede LE. The Association between Advanced Maternal Age and Diagnosis of Small for Gestational Age. *Am J Perinatol*. 2020;37(1):37-43.
231. Naeye RL. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1983;61(2):210-6.
232. Kajanoja P, Widholm O. Pregnancy and delivery in women aged 40 and over. *Obstet Gynecol*. 1978;51(1):47-51.
233. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Nicola S, Colonna L, Iasci A. Maternal high-risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. *Early Hum Dev*. 1994;38(1):35-43.
234. Lang JM, Cohen A, Lieberman E. Risk factors for small-for-gestational-age birth in a preterm population. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(5):1374-8.
235. Sharma V, Katz J, Mullany LC, Khatry SK, LeClerq SC, Shrestha SR, et al. Young maternal age and the risk of neonatal mortality in rural Nepal. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(9):828-35.
236. Weng YH, Yang CY, Chiu YW. Risk Assessment of Adverse Birth Outcomes in Relation to Maternal Age. *PLoS One*. 2014;9(12):e114843.
237. Özlü F TA, Yapıcıoğlu H, Büyükkurt S. . Geç prematüre doğan bebeklerin postnatal ilk 15 günde karşılaştıkları sorunların değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2017;60:39-45.
238. Moyer LB, Goyal NK, Meinen-Derr J, Ward LP, Rust CL, Wexelblatt SL, et al. Factors associated with readmission in late-preterm infants: a matched case-control study. *Hosp Pediatr*. 2014;4(5):298-304.
239. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(12):773-82.
240. Gyamfi-Bannerman C, Fuchs KM, Young OM, Hoffman MK. Nonspontaneous late preterm birth: etiology and outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):456.e1-6.
241. van Zijl MD, Oudijk MA, Ravelli ACJ, Mol BWJ, Pajkrt E, Kazemier BM. Large-for-gestational-age fetuses have an increased risk for spontaneous preterm birth. *J Perinatol*. 2019;39(8):1050-6.
242. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):946-53.

243. Morken NH, Källen K, Jacobsson B. Fetal growth and onset of delivery: a nationwide population-based study of preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(1):154-61.
244. Adams Waldorf KM, Singh N, Mohan AR, Young RC, Ngo L, Das A, et al. Uterine overdistention induces preterm labor mediated by inflammation: observations in pregnant women and nonhuman primates. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):830.e1-.e19.
245. Visruthan NK, Agarwal P, Sriram B, Rajadurai VS. Neonatal Outcome of the Late Preterm Infant (34 to 36 Weeks): The Singapore Story. *Ann Acad Med Singap.* 2015;44(7):235-43.
246. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(3):259-66.
247. Marwah GS, O'Brien J, Gewolb IH. Effect of acute glucose depletion following glucose excess on surfactant phospholipid synthesis in developing fetal lung. *Exp Lung Res.* 1999;25(4):291-302.
248. Yildiz Atar H, Baatz JE, Ryan RM. Molecular Mechanisms of Maternal Diabetes Effects on Fetal and Neonatal Surfactant. *Children (Basel).* 2021;8(4).
249. Darnall RA, Ariagno RL, Kinney HC. The late preterm infant and the control of breathing, sleep, and brainstem development: a review. *Clin Perinatol.* 2006;33(4):883-914; abstract x.
250. Hunt CE. Ontogeny of autonomic regulation in late preterm infants born at 34-37 weeks postmenstrual age. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):73-6.
251. Mekic N, Selimovic A, Cosickic A, Mehmedovic M, Hadzic D, Zulic E, et al. Predictors of adverse short-term outcomes in late preterm infants. *BMC Pediatr.* 2023;23(1):298.
252. Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics.* 1995;95(4):534-8.
253. Minior VK, Divon MY. Fetal growth restriction at term: myth or reality? *Obstet Gynecol.* 1998;92(1):57-60.
254. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr.* 2004;4:9.
255. Turitz AL, Gyamfi-Bannerman C. Comparison of Respiratory Outcomes between Preterm Small-For-Gestational-Age and Appropriate-For-Gestational-Age Infants. *Am J Perinatol.* 2017;34(3):283-8.
256. Lockyear C, Coe K, Greenberg RG, Clark RH, Aleem S. Trends in morbidities of late preterm infants in the neonatal intensive care unit. *J Perinatol.* 2023;43(11):1379-84.
257. Rozance PJ, Hay WW, Jr. Describing hypoglycemia--definition or operational threshold? *Early Hum Dev.* 2010;86(5):275-80.
258. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol.* 2000;24(2):136-49.
259. Say B. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatırılan Orta ve Geç Prematüre Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi.* 2019;33(1):21-6.

260. Gidi NW, Goldenberg RL, Nigussie AK, McClure E, Mekasha A, Worku B, et al. Comparison of neonatal outcomes of small for gestational age and appropriate for gestational age preterm infants born at 28-36 weeks of gestation: a multicentre study in Ethiopia. *BMJ Paediatr Open*. 2020;4(1):e000740.
261. Colella M, Frérot A, Novais ARB, Baud O. Neonatal and Long-Term Consequences of Fetal Growth Restriction. *Curr Pediatr Rev*. 2018;14(4):212-8.
262. O W, Omori K, Emmanouilides GC, Phelps DL. Placenta to lamb fetus transfusion in utero during acute hypoxia. *Am J Obstet Gynecol*. 1975;122(3):316-22.
263. Philip AG, Yee AB, Rosy M, Surti N, Tsamtsouris A, Ingall D. Placental transfusion as an intrauterine phenomenon in deliveries complicated by foetal distress. *Br Med J*. 1969;2(5648):11-3.
264. Mitha A, Chen R, Altman M, Johansson S, Stephansson O, Bolk J. Neonatal Morbidities in Infants Born Late Preterm at 35-36 Weeks of Gestation: A Swedish Nationwide Population-based Study. *J Pediatr*. 2021;233:43-50.e5.
265. Bulut C, Gürsoy T, Ovalı F. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants. *Balkan Med J*. 2016;33(2):198-203.
266. Pinheiro JM, Boynton S, Furdon SA, Dugan R, Reu-Donlon C. Use of chemical warming packs during delivery room resuscitation is associated with decreased rates of hypothermia in very low-birth-weight neonates. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(5):357-62.
267. Yu YH, Wang L, Huang L, Wang LL, Huang XY, Fan XF, et al. Association between admission hypothermia and outcomes in very low birth weight infants in China: a multicentre prospective study. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):321.
268. Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ, Walenkamp MJE, de Bruin C, Hokken-Koelega ACS, et al. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr Rev*. 2018;39(6):851-94.
269. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants - Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7(1):36-44.
270. Lubow JM, How HY, Habli M, Maxwell R, Sibai BM. Indications for delivery and short-term neonatal outcomes in late preterm as compared with term births. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):e30-3.
271. Bozzetti V, Tagliabue PE, Visser GH, van Bel F, Gazzolo D. Feeding issues in IUGR preterm infants. *Early Hum Dev*. 2013;89 Suppl 2:S21-3.
272. Bozzetti V, Paterlini G, DeLorenzo P, Meroni V, Gazzolo D, Van Bel F, et al. Feeding tolerance of preterm infants appropriate for gestational age (AGA) as compared to those small for gestational age (SGA). *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(16):1610-5.
273. Dogra S, Mukhopadhyay K, Narang A. Feed intolerance and necrotizing enterocolitis in preterm small-for-gestational age neonates with normal umbilical artery Doppler flow. *J Trop Pediatr*. 2012;58(6):513-6.
274. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous, singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol*. 2009;114(2 Pt 1):253-60.
275. Lorenzo M, Laupacis M, Hopman WM, Ahmad I, Khurshid F. Morbidity in Late Preterm Birth: A Retrospective Cohort Study Assessing the Role of Immaturity versus Antecedent Factors. *Neonatology*. 2021;118(3):317-24.

276. Sánchez Luna M, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Elola FJ. Spanish population-study shows that healthy late preterm infants had worse outcomes one year after discharge than term-born infants. *Acta Paediatr.* 2018.
277. Oddie SJ, Hammal D, Richmond S, Parker L. Early discharge and readmission to hospital in the first month of life in the Northern Region of the UK during 1998: a case cohort study. *Arch Dis Child.* 2005;90(2):119-24.
278. Amsalu R, Oltman SP, Baer RJ, Medvedev MM, Rogers EE, Jelliffe-Pawlowski L. Incidence, Risk Factors, and Reasons for 30-Day Hospital Readmission Among Healthy Late Preterm Infants. *Hosp Pediatr.* 2022;12(7):639-49.
279. Benitz WE. Hospital stay for healthy term newborn infants. *Pediatrics.* 2015;135(5):948-53.
280. Jain S, Cheng J. Emergency department visits and rehospitalizations in late preterm infants. *Clin Perinatol.* 2006;33(4):935-45; abstract xi.
281. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health Services Use by Late Preterm and Term Infants From Infancy to Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(1).
282. Shin JS, Kim YB, Lee YH, Shim GH, Chey MJ. Comparisons of Clinical Characteristics Affecting Readmission between Late Preterm Infants and Moderate Preterm Infants or Full-Term Infants. *Neonatal Medicine.* 2016;23(4).
283. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):120-5.

10. EKLER

Ek 1. Hasta Veri Kayıt Formu

DEMOGRAFİK VERİLER Anne yaşı: Gravite/Parite: GH: DA: SGA / AGA / LGA Cinsiyet: K / E Doğum şekli: Doğumda resüsitasyon: PBV Entübasyon Kompresyon Adrenalin Kord pH:	ANTENATAL/NATAL RİSK FAKTÖRLERİ PPROM: PRETERM DOĞUM EYLEMİ: Koryoamniyonit: Preeklampsi/Eklampsi: GDM: 5. dk APGAR: Antenatal steroid: Yok / var /tam kür/eksik kür	RESPİRATUVAR MORBİDİTELER TTN: RDS: APNE: MAS: PPHT: PNX: PNÖMONİ: BPD:
SOLUNUMSAL DESTEK Surfaktan: MV SÜRE: NIMV SÜRE: Oksijen Süre: Toplam Süre:	METABOLİK SORUNLAR Hipoglisemi: Polisitemi (hct >65): Sarılık: Fototerapi (süre): Hipotermi/Isı instabilitesi	ENFEKSİYÖZ SORUNLAR Erken sepsis Geç sepsis NÖROLOJİK SORUNLAR GM-IVK PVL Asfiksi: Nöbet:

BESLENME SORUNLARI: IV SIVI/TPN SÜRE: Beslenme intoleransı: NEC/SİP Total oral zamanı:	Rehospitalizasyon: var yok Rehospitalizasyon zamanı: Rehospitalizasyon nedeni: Beslenme Problemleri
YATIŞ SÜRE:	Hiperbilirubinemi Solunumsal Sorunlar (Apne) Enfeksiyon: Hipotermi: Cerrahi nedenler: Diğer (açık yazılacak)
Taburculuk zamanı ile aradaki süre:	
<1 hafta önce taburculuk: var yok	
GRUP: SONUÇ: ANNE YANI İZLEM	TABURCU EX

