



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**GEÇ PRETERM BEBEKLERDE OKSİJEN TEDAVİSİNİN
YÖNETİMİNDE OKSİJEN HİSTOGRAM
İZLEMİNİN ETKİSİ**

Dr. Zeynep Berat CANTENUR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**GEÇ PRETERM BEBEKLERDE OKSİJEN TEDAVİSİNİN
YÖNETİMİNDE OKSİJEN HİSTOGRAM
İZLEMİNİN ETKİSİ**

Dr. Zeynep Berat CANTENUR

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şerife Suna OĞUZ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince üstün bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bilgi ve becerisi ile bana her zaman örnek olan, tez çalışmamın tüm basamaklarında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, bana her zaman vakit ayıran çok değerli hocam ve tez danışmanım aynı zamanda ailemden biri olarak gördüğüm Prof. Dr. Şerife Suna Oğuz'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi, birikim ve pratik becerilerini benimle paylaşan, yardımlarıyla tezime önemli ölçüde katkıda bulunan yenidoğan yoğun bakım ünitesinin çok değerli hocaları, uzmanları ve yan dal asistanlarına,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan, tüm Ankara Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana bilim dalı'nda ki birbirinden değerli hocalarıma ve beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Bu zorlu asistanlık sürecini birlikte geçirdiğimiz, her konuda her zaman yanımda olan sevgili arkadaşlarıma,

Hayatımın her anında varlıklarıyla, sevgileriyle, her türlü destekleriyle yanımda olan beni yetiştirip bu günlere getiren annem Ayten Cantenur, babam Miraç Cantenur'a ve tüm hayatım boyunca bana rehberlik eden, destek olan abim Murat Cantenur'a,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Zeynep Berat Cantenur

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	v
TABLolar	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. GEÇ PRETERM BEBEK	3
2.1.1. Geç Preterm Bebek Tanımı	3
2.1.2. Geç Preterm Doğum Sıklığı.....	3
2.1.3. Geç Preterm Doğum İlişkili Risk Faktörleri.....	3
2.1.4. Geç Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite	4
2.2. OKSİJEN TEDAVİSİ	5
2.2.1. Oksijen Fizyolojisinin Temel İlkeleri	6
2.2.1.1. Aerobik metabolizma	6
2.2.1.2. Oksidatif stres ve antioksidan sistem	7
2.2.1.3. Fetal neonatal geçiş döneminde oksijenin etkileri	9
2.2.1.4. Postnatal dönemde oksijenin etkileri	12
2.3. OKSİJEN TEDAVİSİNDE İZLEM.....	15
2.3.1. Oksijen Tedavisinde İnvaziv ve Noninvaziv İzlem.....	15
2.3.2. Oksijen Tedavisi Takibinde Histogram İzlemi.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	17
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	18
3.3. ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER	19
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	20
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA.....	32

6. SONUÇLAR.....	36
7. KAYNAKLAR.....	40
8. ÖZGEÇMİŞ.....	47
9. EKLER.....	48
Ek-1: ETİK KURUL ONAM FORMU	48
Ek-2: HASTA TAKİP FORMU	52



KISALTMALAR

$\cdot$OH	: Hidroksil radikali
$^1\text{O}_2$	: Singlet oksijen
8-OhdG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanin
ark.	: Arkadaşları
ATP	: Adenozin Trifosfat
AWHONN	: Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ENS	: Erken neonatal sepsis
FADH	: Flavın Adenin Dinükleotit
FiO_2	: Fraction of inspired oxygen
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
MV	: Mekanik ventilasyon
NCPAP	: Nazal Sürekli Pozitif Hava Yolu basıncı
NICHHD	: National Institute of Child Health and Human Development; Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Enstitüsü
NIMV	: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon
NO	: Nitrik oksit
O_2^-	: Süperoksit radikali
OS	: Oksidatif stres
PaO_2	: Arteriyel kısmi oksijen basıncı
PCO_2	: Parsiyel arteriyel kısmi karbondioksit basıncı
PO_2	: Parsiyel oksijen basıncı
RDS	: Respiratuar distress sendromu
RNT	: Reaktif nitrojen türleri
ROP	: Prematüre retinopatisi
ROS	: Serbest oksijen radikali
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SpO_2	: Hemoglobin Oksijen Doygunluğu, arteriyel oksijen saturasyonu
YGT	: Yenidoğan geçici takipnesi
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Oksidatif fosforilasyon.....	7
Şekil 2:	Çalışma grubu akış şeması.....	18
Şekil 3:	Hastaların birincil tanı dağılımları	23
Şekil 4:	İlk 24 saatlik sürekli SpO ₂ ölçümlerinin oksijen histogram gruplarına göre dağılımları.....	24
Şekil 5:	Tanı gruplarına göre hastaların hipoksemi değerleri	27



TABLÖLAR

Tablo 1:	Annelere ait klinik ve demografik özellikler.....	21
Tablo 2:	Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri	22
Tablo 3:	İlk 24 saatlik sürekli SpO ₂ ölçümlerinin oksijenizasyon durumuna (hipoksemi, normoksemi, hiperoksemi) ve oksijen histogram gruplarına göre dağılımları.....	23
Tablo 4:	Hastaların ilk 24 saatlik kalp hızı histogram değerleri.....	24
Tablo 5:	Gebelik haftalarına göre (34 ^{0/6} , 35 ^{0/6} , 36 ^{0/6} hafta) hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranları	25
Tablo 6:	Gebelik haftalarına göre ilk 24 saate SpO ₂ ölçümlerinin oksijen histogram gruplarına dağılımı	25
Tablo 7:	Gebelik haftası 34 ^{0/6} , 35 ^{0/6} , 36 ^{0/6} olan hastaların kalp hızı değerlerinin histogram gruplarına göre dağılımı.....	26
Tablo 8:	Tanı gruplarına göre hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranlarının karşılaştırılması.....	27
Tablo 9:	Tanılara göre oksijen histogram aralıklarındaki oranların karşılaştırılması	28
Tablo 10:	Solunum desteği almayan hastalar ile solunum desteği alan hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranlarının karşılaştırılması	29
Tablo 11:	Solunum desteği almayan ve alan hastaların oksijen histogram gruplarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 12:	Tanı gruplarına göre hastaların solunum desteği yöntemlerinin dağılımları	30
Tablo 13:	Solunum sıkıntısı, YGT, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü tanı grubunda olan hastaların hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması	31

ÖZET

Amaç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen tedavisi, tek başına ya da diğer solunum desteği tedavileri ile birlikte sık kullanılmaktadır. Oksijen tedavisinin faydaları ve zararları arasındaki denge hedef oksijen değerlerinin tanımlanması ve doğru izlem yöntemlerinin uygulanması ile mümkündür. Çalışmanın amacı, yatış gereken, SpO₂ izlemi (Arteriyel oksijen satürasyon, SpO₂) yapılan, geç preterm bebeklerde postnatal 24 saat süresince supoptimal SpO₂ aralığında geçirilen süreyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezde prospektif gözlemsel klinik çalışma olarak, Eylül 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında 34^{0/7}-36^{6/7} hafta doğan ve yatması gereken geç preterm (n=100) dahil edildi. Hastalar Masimo Radical-7 Pulse CO-Oximeter® nabız oksimetresi ile izlendi. İlk 24 saate ait veriler kaydedildi. Üretici firma tarafından oluşturulan beş histogram grubuna ait veriler [Oksijen histogram₁ (%0-80), oksijen histogram₂ (%81-85), oksijen histogram₃ (%86-90), oksijen histogram₄ (%91-95), oksijen histogram₅ (%96-100)] analiz edildi. Hastaya ve anneye ait veriler çalışma formuna kaydedildi.

Bulgular: Hastaların gebelik haftası ortalama±SS, 36.67±0.71 hafta, %41'i kız cinsiyete sahipti. Solunum sıkıntısı (n=39), YGT (n=33), RDS ve neonatal pnömoni (n=14), ENS ve beslenme güçlüğü (n=14) tanılarına göre gruplandırıldı. Hipoksemi (YGT: 1.06±1.36 ila RDS ve neonatal pnömoni: 2.47±2.18, ENS ve beslenme güçlüğü: 2.12±1.35, p=0.003) ve oksijen histogram₁ ve 2 oranları, YGT grubunda daha düşük saptandı (sırasıyla, p=0.02 ve p=0.039). Solunum desteğine göre NCPAP ve NIMV uygulanan hastalarda hipoksemi oranları daha düşük saptandı (NCPAP ile solunum desteği almayan ve konvansiyonel MV, p=0.036 ve p=0.048; NIMV ile solunum desteği almayan ve konvansiyonel MV p=0.013, p=0.016).

Sonuç: Geç preterm bebeklerde, yatış tanıları ve solunum desteği yöntemine göre oksijen histogram yöntemi ile hipoksidede geçen süreye ait oranların farklı olduğu gösterildi. Oksijen histogram izlemi yatak başı uygulanan, pratik ve kantitatif sonuç veren izlem yöntemidir. Bu yöntem oksijen ilişkili morbiditeleri önlemek, ideal SpO₂

hedeflerini araştırmak ve oksijen tedavi yönetimini geliştirmek için planlanan çalışmalarda uygulanabilir.

Anahtar Kelimeler: Geç preterm, yenidoğan, bebek, oksijen histogram, SpO₂, solunum sıkıntısı



ABSTRACT

THE EFFECT OF OXYGEN HISTOGRAM MONITORING ON THE MANAGEMENT OF OXYGEN THERAPY IN LATE PRETERM INFANTS

Aim: Oxygen therapy in the neonatal intensive care unit is often used alone or in combination with other respiratory support treatments. The balance between the benefits and harms of the oxygen therapy is possible by defining the target oxygen values and applying the correct monitoring methods. The aim of the study is to investigate the time spent in the suboptimal SpO₂ interval (oxygen saturation histogram) during the 24 hours postnatally in late preterm infants admitted neonatal intensive care unit.

Materials and methods: As a prospective observational clinical trial at a single center, late preterms (n=100), born at 34 0/7-36 6/7 weeks between September 2020 and February 2021, were included. Patients were monitored with the Masimo radical-7 Pulse co-Oximeter® pulse oximeter. Data for the first 24 hours divided five oxygen histogram groups created by the manufacturer for oxygenation status [Oxygen histogram₁ (0-80%), oxygen histogram₂ (81-85%), oxygen histogram₃ (86-90%), oxygen histogram₄ (91-95%), oxygen histogram₅ (96-100%)]. The clinical features of the infants and its mothers were recorded in the study form.

Results: The median±SS gestational week was 36.67±0.71 week, 41% had a female sex. The infants were divided into groups as ENS and feeding difficulties (n=14), respiratory distress (n=39), RDS and neonatal pneumonia (n=14) and TTN (n=33) according to their principal diagnoses. Hypoxemia (TTN: 1.06 ± 1.36 to RDS and neonatal pneumonia: 2.47 ± 2.18, ENS and feeding difficulties: 2.12 ± 1.35, p = 0,003) and oxygen histogram 1 and 2 ratios were lower in the TTN group (p = 0.02 and p = 0,039, respectively). Hypoxemia rates were lower in patients undergoing NCPAP and NIMV compared to respiratory support (NCPAP to non-respiratory support and conventional MV, p=0.036 and p= 0.048).

Conclusion: In late preterm infants the rates of time spent in hypoxia with the oxygen histogram method were shown to be different according to primary diagnoses

and respiratory support methods. Oxygen histogram monitoring is a practical and quantitative monitoring method applied at the bedside. This method can be applied in studies planned to prevent oxygen-related morbidities, investigate ideal SpO₂ targets, and improve oxygen treatment management.

Keywords: Late preterm, newborn, infant, oxygen histogram, SpO₂, respiratory distress



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre doğumlar bebek ölümlerinin en sık nedenleri arasındadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 32-36^{0/7} haftada doğan bebekleri orta ve geç prematüre bebek olarak tanımlar (1). Prematüre bebek tanımı <37. gebelik haftası olarak kabul edilse de morbidite ve mortalite riskinin hesaplanması, araştırmaların ve sağlık politikalarının planlanması açısından daha belirleyici bir sınıflamaya gereksinim duyulmuştur(2). Bu nedenle “National Institute of Child Health and Human Development (NICHD, Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Enstitüsü)” tarafından yürütülen bir çalıştayla 34^{0/7}-36^{6/7} hafta doğan bebekler geç preterm bebekler olarak tanımlandı ve bu tanım Amerikan Pediatri Akademisi’nde 2007 yılında onaylandı (3).

Dünya Sağlık Örgütü 2012 verilerine göre dünyada tüm yeni doğanların %11’i (yaklaşık 14.9 milyon bebek); Avrupa’da ise %11.9’ u prematüre doğmaktadır (4). Türkiye’ de T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün 2021 verilerine göre prematüre doğum oranı %12.2’dir (5).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YYBÜ) serbest akış oksijen, tek başına ya da diğer solunum desteği tedavileri ile birlikte sık kullanılan tedavi yöntemidir. Prematüre ve geç preterm bebeklerde yoğun bakım uygulamalarının önemli bir hasta popülasyonunu oluşturmaktadır. Oksijen tedavisinin faydaları ve zararları arasındaki denge ideal arteriyel oksijen değerleri ya da hedef oksijen aralıklarının tanımlanması ile mümkündür. Ancak riskli yenidoğanların bakım ve tedavisinde ki son derece önemli gelişmelere rağmen hipoksi-hiperoksi ilişkili sorunlar hala önemini korumaktadır (6). Yapısal ve fonksiyonel gelişim süreçleri devam eden yenidoğan bebekleri hipoksi ve hiperoksinin yan etkilerine maruz bırakmayan diğer yandan metabolik ihtiyaçlar için yeterli oksijeni sağlayan konsantrasyon ideal ya da hedef oksijen değeridir. Başarılı ve doğru tedavi invaziv olmayan, güvenilir, ölçülebilir ve karşılaştırılabilir izlem yöntemleri ile sağlanır. Oksijen tedavisinde; beşinci vital bulgu olarak tanımlanan hemoglobinin oksijen doygunluğu diğer bir deyişle arteriyel oksijen saturasyon (SpO₂) yüzdeleri günümüzde izlemde rutin kullanılan, vazgeçilmez bir parametredir.

Çalışmanın amacı, geç prematüre bebeklerde devamlı SpO₂ izlemine rağmen hiperoksi ve hipoksiye maruziyeti saptamakta YYBÜ’de kullanılan ve gelişmiş hasta başı monitörizasyon cihazlarında mevcut olan oksijen histogram izleminin etkinliğini araştırmaktır. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar, SpO₂ ile birlikte oksijen histogram izleminin ideal oksijen tedavi yönetimini araştıran yeni çalışmalara olası katkıları ile ilgili bilgi sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. GEÇ PRETERM BEBEK

2.1.1. Geç Preterm Bebek Tanımı

Genel olarak doğum zamanı son adet tarihinden itibaren 280 gün olarak bilinmektedir. Fakat gebelerin %4'ü tam olarak 280 günde doğum yapar. Son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37 hafta önce doğan bebekler DSÖ tarafından prematüre bebek olarak isimlendirilir ve 34- 36^{6/7} hafta doğan bebekler geç prematüre bebek olarak tanımlanır (1).

Geç preterm doğum 34- 36^{0/7} gebelik haftasında ya da 239-259. günler arasında doğan bebeklerin tanımlamasında kullanılan bir tanımlamadır. Daha önce terme yakın olarak adlandırılan bu bebekler, AWHONN (Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses; Kadın Sağlığı, Obstetrik ve Yenidoğan Hemşireleri Derneği) tarafından sorunları tartışılarak, NICHHD (National Institute of Child Health and Human Development; Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişim Enstitüsü) tarafından Temmuz 2005'te yayınlanan raporda geç preterm bebek olarak tanımlandı (3).

2.1.2. Geç Preterm Doğum Sıklığı

Prematüre doğum dünya genelinde oldukça sık görülmektedir. Dünya genelinde bir yılda yaklaşık 15 milyon prematüre bebek doğmaktadır. Tüm doğumların yaklaşık %9'unu prematüre bebekler oluşturmaktadır ve prematüre bebeklerin de %75'i geç prematüre bebeklerdir (1).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2012 verilerine göre dünyada tüm yeni doğanların % 11'i (yaklaşık 14.9 milyon bebek); Avrupa'da ise %11.9'u prematüre doğmaktadır (4). Türkiye'de T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2021 verilerine göre prematüre doğum oranı %12.2'dir (5).

2.1.3. Geç Preterm Doğum İlişkili Risk Faktörleri

Prematüre doğum sıklığına rağmen çoğu zaman prematür doğum sebebini ortaya koymak güçtür. Prematür doğum sebebi çok faktörlüdür ve fetal, plasenta

kaynaklı, uterus ve anneye bağılı faktörlerin etkileşimini içermektedir. Çoğu prematüre doğum ise neden olmadan spontan gerçekleşir.

Prematüre doğumlar için tanımlanabilir risk faktörleri; fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis, non-immün hidrops, plasental disfonksiyon, plasenta previa, plasenta dekolmanı, bikornu uterus, serviks yetmezliği, annenin daha önce prematüre doğum öyküsü, preeklampsi, siyah ırk, kronik hastalıklar, gebelikler arası kısa süre, enfeksiyonlar (*Listeria monocytogenes*, group B streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyel vajinozis, koryoamniyonit), maternal obezite, ilaç kötüye kullanımı (kokain), erken veya ileri anne yaşı, erken membran rüptürü, polihidramniyoz, yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalmış olmak, travma, iyatrojenik olarak sıralanabilir. Annenin genetiği ile prematüre doğum arasındaki ilişki göz ardı edilmemelidir (1).

2.1.4. Geç Preterm Bebeklerde Morbidite ve Mortalite

Geç preterm bebeklerin yoğun bakım yatış oranları term yenidoğanlara göre daha fazladır. Hastanede yatış süreleri ülke ekonomisi açısından da önem taşımaktadır (7). Hastaneye yatış kriterleri merkezler arasında farklılık göstermekte, bazı merkezler sadece gebelik haftası 35 hafta altı doğan tüm yenidoğanları dahi yoğun bakıma yatırmaktadırlar. Bazı merkezler ise yoğun bakım ihtiyacı var ise yatırmaktadırlar. Bununla birlikte, bir çalışmada ihtiyacı olmayan ve rutin yoğun bakıma yatışı yapılmayan geç pretermelerde poliklinik kontrolü sonrası hastaneye yatış oranlarının fazla olduğu tespit edilmiştir (8). Geç preterm bebeklerin hastanede yatış süreleri term yenidoğanlara göre daha uzundur. Otuz dört haftalık doğan bebeklerin yatış süresi ortalama 10-13 gün iken, term bebeklerde ortalama 3-4 gündür (9). Diğer bir çalışmada ise, YYBÜ yatış oranları 37 ve 38. gebelik haftasındaki bebeklerde sırayla %17.5 ve %8 olarak bulunmuş olup bu oranın 39. gebelik haftasından sonra %4.6'ya kadar düştüğü gösterilmiştir (10).

Ülkemizde 2015-2018 yılları arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada geç preterm bebeklerin en sık hastane yatış nedenleri sıklık sırasına göre; solunum problemleri, indirekt hiperbilirubinemi, intrauterin büyüme geriliği, hipokalsemi, beslenme yetersizliği ve dehidratasyon, enfeksiyon şüphesi, hipoglisemi, hipotermi, polisitemi, perinatal asfiksi olarak tespit edilmiştir (11).

Geç preterm bebeklerde akut sorunlar dışında kronik sorunlar da görülmektedir. Geç preterm bebeklerin uzun dönem izleminde nörogelişimsel ve psikiyatrik sorunlar, mental ve fiziksel gelişimde gecikmeler görülebilmektedir (12). Geç preterm bebeklerin term bebeklere göre mortalite oranı ilk bir haftada altı kat, 1-4 haftada üç kat, bir yıl içerisinde de iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (13).

Aynı zamanda geç pretermelerde term bebeklere göre erken neonatal dönem (0-7 gün), geç neonatal dönem (7-28 gün) ve 29-364 günlerde ölüm oranları sırasıyla 6, 3 ve 2 kat daha yüksek saptanmıştır (14). Geç preterm bebeklerin 25-34 yaşlar arasındaki mortalitelerinin, term bebeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde 2018 yılında yapılan bir çalışmada geç preterm bebeklerin neonatal mortaliteleri %3.8 olarak saptanmıştır ve bu çalışmada YYBÜ’de gerçekleşen tüm prematüre mortalitelerinin %27.5’ini geç preterm bebekler oluşturmaktadır ve mortaliteyi istatistiksel anlamlı olarak etkileyen maternal risk faktörü saptanmazken, konjenital anomalisi olanlarda mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (15).

2.2. OKSİJEN TEDAVİSİ

Oksijenin varlığı 13. yüzyılda Çinliler tarafından bulunmuştur. Biyolojik ve kimyasal özellikleri ve klinik uygulamaları hakkındaki veriler, C.W. Scheele (İsveç), Joseph Priestley (İngiltere) ve Antoine- Laurent de Lavoisier (Fransa) tarafından hemen hemen aynı dönemlerde yapılan çalışmalardan oluşmuştur (16).

Oksijen 18. yüzyılda neonatolojide ilk kez yenidoğan bebeklerin resüsitasyonunda kullanıldı. Yirminci yüzyılın başlarında asfiksi gelişen bebeklerin umbilikal damarlarından infüzyon ile, farinks içine, gastrik katater yoluyla gibi farklı uygulamalarla oksijen verilmekteydi (17). Solunum sıkıntısı olan preterm bebeklerin tedavisinde 1930’lar da oksijen serbest olarak kullanılmaya başlandı. Oksijen serbest olarak kullanıldığında başlangıçta retrolental fibroplazi olarak isimlendirilen retina hasarı ve dekolmanı, retrolental boşlukta kalın bir membran oluşumu ve genellikle körlük ile sonuçlanan bir durum ortaya çıktı. Bu oftalmolojik problem 1950 yılının başlarında 10.000 bebekte körlüğe neden olmuştu. O yıllarda aşırı oksijen tedavisi ile retrolental fibroplazi arasında nedensel bir ilişki kurulması ile ciddi solunum sıkıntısı durumlarında bile oksijen tedavisi sınırlandırıldı. Oksijen tedavisindeki bu kısıtlama

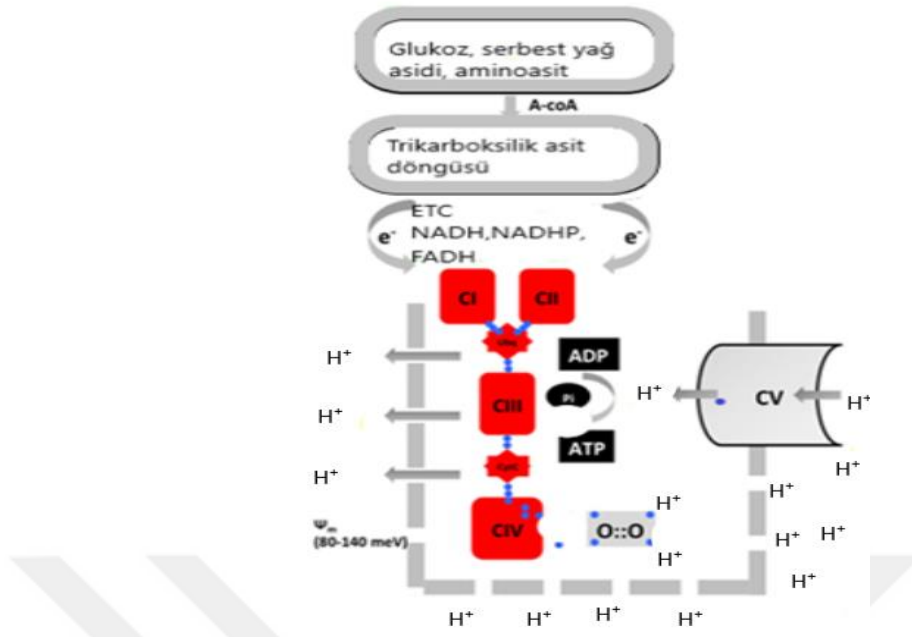
ağır hipoksemiye sebep olmuş ve bu durum serebral palsy ve solunum yetmezliğinden ölümleri artırmıştır. 1995'ten itibaren deneysel ve klinik araştırmalar ile yenidoğan döneminde oksijen metabolizması ve toksik sonuçları hakkındaki bilgilerimiz artmaya başladı (18,19).

2.2.1. Oksijen Fizyolojisinin Temel İlkeleri

2.2.1.1. Aerobik metabolizma

Doğada en bol bulunan elementlerden biri oksijendir. Oksijen kendine özgü özellikleri nedeniyle çok hücreli organizmaların yaşamlarını sürdürmek için vazgeçilmez olarak yaratılmıştır. Soluduğumuz hava da en çok bulunan ikinci bileşendir. Serbest havanın %21'ini oksijen oluşturur ve büyük ihtimalle neonatolojide kullanılan en yaygın ilaçtır (20).

Glukoz, aminoasitler ve serbest yağ asitlerinin kullanımı oksijen varlığında 20 kat daha fazla enerji üretir anaerobik metabolizmaya göre. Bu reaksiyonlar mitokondri içinde gerçekleşmektedir ve substratlar, yüksek enerjili elektron formundaki enerjinin serbest bırakıldığı ve belirli proteinler (NADH, NADPH, FADH) tarafından iç mitokondri zarında bulunan elektron taşıma zincirine taşındığı trikarboksilik asit döngüsüne (Krebs döngüsü) giren asetil koenzim A'ya metabolize edilir. Elektronlar adenosin trifosfat (ATP) sentezine enerji sağlarlar. Elektron taşıma sisteminin bileşenleri iç mitokondriyal zar boyunca elektrokimyasal gradyana karşı proton pompalar ve protonlar ATP sentaz tarafından tekrar içeri alınır. Bu süreçte adenosin difosfatın ATP'ye dönüştürülmesi için enerji geri kazanılmakta ve kullanılmaktadır. Oksijen elektronları yakalar ve su oluşturur. Elektron sızıntısı ile serbest radikal oluşumu önlenir ve her bir di-oksijen molekülü dört elektron ile indirgenir (21).



Şekil 1: Oksidatif fosforilasyon (Torres-Cuevas.I.'nın yayınından uyarlanmıştır 22).

2.2.1.2. Oksidatif stres ve antioksidan sistem

Oksidatif stres kavramından tarihte ilk olarak 1985 yılında Helmut Sies tarafından redoks biyolojisi araştırmalarını kapsayan 'Oksidatif Stres' adlı kitapta bahsedilmiştir (23). İki bin yılında 'Antioksidan ve Redoks Genleri Yönetmeliği' başlıklı kitabın içerdiği bilgiler ile oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına redoks biyolojisi adı altında araştırma alanı geliştirilmiştir (24).

Oksidatif stres; antioksidan sistem ile oksidan moleküller arasındaki dengenin oksidan moleküller lehine bozulması sonucunda moleküler ve hücrel fonksiyonlarda bozulma olarak tanımlanır (25). Eşleşmemiş elektrona sahip, kısa ömürlü moleküller olan serbest radikaller; metabolik olaylar esnasında hem endojen hem de ekzojen kaynaklar tarafından oluşan reaksiyonlar sonucu üretilerek açığa çıkarlar (26).

Fizyolojik koşullarda daha çok makrofajlar ve hepatositlerde aerobik solunum ve inflamatuvar süreç gibi gerçekleşen birçok hücrel aktivite az miktarda oksidan oluşumuna neden olur ve bunlar endojen kaynakları oluşturur (27). Örnek olarak, lökositlerin bakterisidal işlevinde önemli rol oynayan NADPH oksidaz enzimleri

tarafından süperoksit radikali (O_2^-) üretilir ve süperoksit radikali makrofajlarda hidrojen peroksit (H_2O_2) ve nötrofillerde hipokloröz aside dönüştürülür (28).

Oksidanlar stabil değildir, organik ya da inorganik olabilirler, yapı taşlarında yer alan eşleşmemiş elektronlar nedeniyle son derece reaktif moleküllerdir. Diğer moleküllerle reaksiyona girerek en son yörüngelerindeki elektronlarını verip pozitif yükle yüklenerek kararlı hale geçerler (27). Reaktif oksidan moleküllerin reaksiyon gösterdiği molekül yapıları hücrenin yapı taşları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asit ve enzimler olup reaksiyon sonrası reaksiyon gösterdikleri dokularda oksidatif doku hasarına neden olurlar (29). Kardiyovasküler, renal, pulmoner hastalıklar, iskelet kas bozuklukları ve diyabet gibi birçok kronik hastalık doğrudan oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (30).

Serbest radikallerin karbonhidratlarla etkileşimi neticesinde kanser, yaşlanma ve bazı kronik hastalıkların gelişebileceği bilinmektedir (31). İyonize radyasyonun sebep olduğu serbest radikaller deoksiribo nükleik asiti (DNA) etkileyerek mutasyona ve hücrenin nekroz veya ölümüne neden olmaktadır.

Oksijen ve nitrojen kaynaklı serbest radikal oluşabilir. Oksijen kaynaklı olanlar, reaktif oksijen türleri (ROT); nitrojen kaynaklı olanlar, reaktif nitrojen türleri (RNT) olarak adlandırılır (32). En önemli serbest oksijen radikalleri; süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali ($\cdot OH$), hipokloröz asit ($HOCl$) ve singlet oksijen (1O_2)'dir (33).

Reaktif nitrojen türleri (ROT) içinde nitrik oksit (NO) en önemlisidir. Damar endotel hücrelerinde nitrik oksit sentetaz enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Nitrik oksitin ROT ile reaksiyona girmesi sonucunda güçlü bir oksidan olan peroksinitrit ($ONOO^-$) anyonu oluşur. Peroksinitritin ileri reaksiyonlarının sonucunda OH radikali oluşur (34).

Antioksidanlar hücreleri ROT' un zararlı etkilerine karşı korurlar, enzimatik ve enzimatik olmayan olarak iki gruba ayrılırlar. Katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, peroksiredoksinler gibi enzimler enzimatik antioksidan sistemi; vitamin c, vitamin e, glutatyon, karotenoidler ve flavonoidler gibi moleküller enzimatik olmayan antioksidan sistemi oluştururlar ve ROT'ları redükte ederek ortamdan temizlerler (32,35).

Enzimatik antioksidan ekspresyonunun oluşumu gebelik boyunca yavaş ilerler. Prematüre bebeklerde, hipoksi ve reoksijenasyon, inflamasyon ya da enfeksiyon sonucu oluşmuş ROS ile ilişkili koşullara daha duyarlı olan immatür antioksidan savunma sistemleri mevcuttur. Antioksidanların transplasental geçişi de gebeliğin geç döneminde gerçekleşir. Preeklampsi gibi hamilelik sırasında meydana gelen koşullar, plasental antioksidan enzim ekspresyonunu önemli ölçüde değiştirir ve fetüs için bir prooksidan yüküne neden olur (36).

2.2.1.3. Fetal neonatal geçiş döneminde oksijenin etkileri

Fetal neonatal geçiş döneminde yeterli bir antioksidan sistem olsa bile %21 oksijen solunmasına karşın doğumdan hemen sonra oksidatif stres yükü kaçınılmazdır. Kısa süre bile olsa yüksek konsantrasyonlarda oksijen kullanılmasının akciğer üzerine zararlı etkileri vardır. Serbest radikaller alveolar- kapiller bariyerin yıkımı, artmış pulmoner geçirgenlik ve endotelyal ve epitelyal hücre ölümü ile inflamatuvar cevabı artırır ve kronik akciğer hastalığına yatkınlığı artırır. Yüksek oksijen konsantrasyonları ile stabilizasyon sadece akciğerler için değil aynı zamanda kalp, karaciğer ve beyin gibi organlar için de toksiktir. Hipoksik domuz yavrusunda yapılan hipoksi ve reoksijenasyon modelinde yapılan çalışmalarda, saf oksijen kullanımının beyin striatumunda ekstrasellüler gliserol konsantrasyonunun artmasına neden olmakla birlikte aynı zamanda akciğer, karaciğer, kalp ve beyindeki matriks metalloproteinazlarında da artışa neden olduğu gösterilmiştir (18).

Fetal yaşamda anne ile fetüs arasındaki gaz değişimi plasenta üzerinden yapılır. Fetal dolaşımda, sağ ventrikül çıkışının çoğu duktus arteriozusta aortaya yönlendirilir ve kombine ventrikül çıkışın sadece % 5-10' u pulmoner vasküler yatağa yönlendirilir. Fetal arteriyel kısmi oksijen basıncı (PaO_2), 25-35 mm Hg'dir (3.5 ila 4.5 kPa), pulmoner dolaşımda ise 17-19 mm Hg (2.2 ile 2.5 kPa) kadar düşük değerlere ulaşır (37). Fetüs annenin oksijenlenme durumundan etkilenmektedir ve maternal hipoksi ve/veya hiperoksi fetüsün oksijen metabolizmasında değişikliklere neden olur. Anestezi sırasında oksijen desteği ile indüklenen maternal hiperoksi kordon kanında artmış malondialdehit ve F2-izoprostan konsantrasyonları ile fetüste oksidatif strese neden olduğu gösterilmiştir (38).

Doğumdan hemen sonra solunumun başlaması yenidoğan bebekte oksijenlenmeyi artırır. İntrauterin PaO₂ 30-40 mmHg'dan (4-5.3 kPa), ekstrauterin birkaç dakika içinde 70-80 mmHg'ya (9.3- 10.6 kPa) yükselir. Fetüste %45-55 arasında dalgalanan oksijen satürasyonu, doğumdan sonraki ilk 10 dakikada hızla %85-95'e yükselir (39). Doğum sonrası oksijenasyonda denge önemlidir ve hiperoksi oksidatif strese neden olur ve hücrel yapılar zarar verir. Diğer yandan, postnatal hipoksemi artmış mortalite, intraventriküler kanama ile ilişkilendirilmiştir (40).

Mevcut kılavuzlar, doğumdan sonra nabız oksimetre ile preduktal oksijen satürasyonunun izlenmesini ve FiO₂'nin buna göre titre edilerek SpO₂'nin önerilen aralıkta tutulmasını önermektedir (41,42). Dawson JA ve ark. doğumdan sonraki ilk 10 dakika için SpO₂ hedeflerini belirleyen çalışmalar yapmışlardır ve Dawson' ın referans aralığı doğumhanede resüsitasyona ihtiyaç duymayan bebeklerin veri tabanı birleştirilerek oluşturulmuştur. Bu bebeklerin %30'u preterm ve çoğu geç pretermdi (43). Resüsitasyon kılavuzları genellikle Dawson normogramını referans alırlar ve SpO₂ değerinin 2. dakikada %60-65 üstüne, 5. dakikada %80 üzerine çıkması güvenli olarak kabul edilir (44).

Fetal hayattan yenidoğana geçişte ölçülen SpO₂ değerleri ile ilgili sağlıklı term bebeklerde yakın zamanda Finer ve Leone tarafından yapılan gözlemsel çalışmalarda nabız oksimetre ile ölçülen değerler 1. dakikada %60, 2. dakikada %70, 5. dakikada %82 ve 10. dakikada %90 olmuştur. Ayrıca yaşamın ilk dakikalarında ölçülen preduktal ve postduktal oksijen saturasyon değerleri %5-10 arasında farklılık göstermiştir. Sezaryan ile doğan yenidoğanların SpO₂ seviyeleri daha düşük ölçülmüş ve SpO₂ değerlerini %85 üzerine daha uzun sürede çıkarabilmişler (45).

Doğumdan sonra fetal SpO₂'nin yenidoğan değerlerine ulaşma hızı kademelidir. Yenidoğan SpO₂ seviyeleri doğumdan sonraki 5-15 dakika sonrasında %90 üstüne çıkmayabilir. Bu durum 1. dakikadaki APGAR skorunda değerlendirilen maddelerden biri olan pembe rengin geçerliliği ile ilişkilidir(46).

Doğumdan hemen sonra gestasyon haftasından bağımsız olarak yenidoğanların noninvaziv solunum desteği ile stabilize edilmesi amaçlanır. Fonksiyonel rezidüel kapasiteyi (FRC) oluşturmak ve akciğerlerin açık kalmasını sağlamak için en yaygın kullanılan noninvaziv solunum desteği 5-6 cm H₂O'luk bir basınçla uygulanan sürekli

pozitif hava yolu basıncıdır (CPAP) ve oksijenlenmeyi artıran, solunum işini azaltan bir yöntemdir (47).

Asfiktik term yenidoğan bebeklerde doğum odası resüsitasyonunda %21 oksijen kullanılması spontan solunumun başlama süresini kısaltır, oksidatif stresi, böbreğe ve kalbe verilen zararı azaltır, 1. dakika APGAR skorunu artırır, %100 oksijen kullanımına oranla mortalite oranını azaltır (19,48).

Preterm bebekler için doğumhanede başlangıç FiO_2 değeri hala tartışmalıdır. Günümüzde preterm bebeklerde FiO_2 'nin SpO_2 'ye göre titre edilmesi ve nabızın normal sınırlar içinde kalması durumunda %21-30'luk bir başlangıç FiO_2 değeri ile resüsitasyona başlamanın uygun olduğu söylenebilir (49).

Prematüre bebekler zayıf antioksidan savunma sistemleri nedeniyle hem artan ROS oluşumuna hem de radikal oksijen hasarına maruz kalırlar (50,51). Gebelik sırasında antioksidan savunma sistemleri progresif olarak arttığından erken doğum hem üretim sürecini hem de antioksidanların anneden fetüse geçişini aksatır (52).

Fetal yaşamdan neonatal yaşama geçiş sırasında ROS oluşumu intrauterin ve ekstrauterin oksijen farkına bağlı olarak değişir (53). Fetus intrauterin yaklaşık 20-25 mmHg oksijen basıncına (PaO_2) sahip hipoksik bir ortamdadır. Doğumda solunumun başlaması ile oksijen konsantrasyonu iki katına çıkar. Artan oksijen ROS üretmeye başlar. Postnatal inflamasyon oksidatif strese önemli rol oynar. Çünkü inflamatuvar hücreler büyük miktarlarda ROS ve proteazlar salarak hücre hasarına, endotel disfonksiyonuna, proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin aşırı üretimine neden olur (54).

Süperoksit radikali (O_2^-), H_2O_2 , ve hidroksil radikali ($OH^\cdot$) gibi çoğu ROS mitokondri içinde üretilir ve hücre içinde ki proteinlere, nükleik asitlere, lipitlere zarar vererek protein oksidasyonuna, DNA oksidasyonuna neden olur. Lipit peroksidasyonu membranlarda hasara neden olur (55).

Proteinin oksidasyonu, aminoasit yan zincirlerinin ve proteinin yapısının bozulmasına sebep olur. Bu da proteinin işlevini bozar. DNA'nın oksidasyonu mutasyonlara neden olur veya DNA'nın kendisine makroskobik olarak zarar verir ve azotlu bazların kimyasal yapısını değiştirerek 8-oksiguanin veya 5-hidroksimetilurasil gibi yeni bazlar oluşturur. Hücre zarının ve hücre içi organellerin zarlarının lipit

peroksidasyonu, serbest radikaller ile zar lipitleri arasındaki reaksiyondan kaynaklanır ve reaktif olduklarından çoğalan ve zarlarda büyük hasara neden olan lipid peroksitlerini üretir (56).

2.2.1.4. Postnatal dönemde oksijenin etkileri

Solunum desteğinin en yaygın nedeni respiratuar distres sendromudur (RDS). Preterm akciğerleri hacim olarak küçüktür, tam gelişmemiştir, sürfaktan eksik olabilir ve ventilasyon akciğerlerde hasara neden olarak kronik akciğer hastalığına sebep olabilir (54).

Geçmişte doğumhanede resüsitasyon %100 oksijen ile yapıldı. Birkaç çalışmada yüksek oksijen konsantrasyonlarının (FiO_2) düşük FiO_2 'den daha etkili olmadığı, oksidatif stresi artırdığı ortaya koyulmuştur. Hiperoksi, hava yolu epiteline zarar verir ve akciğer geçirgenliğini, sıvı konjesyonunu ve inflammatuar hücreleri immatür akciğere çeken inflammatuar mediatörlerin salınımını artırır (57). Buna karşılık, makrofajlar ve nötrofiller akciğer hasarını destekleyen ROS ve proinflammatuar sitokinler, kemokinleri üretir (58). Prematüre bebeklerin trakeal aspiratlarında ve bronkoalveolar lavaj sıvısında yüksek seviyelerde proinflammatuar mediatörler bulunmuştur (59). Avrupa yönergeleri %21-30 FiO_2 kullanımını ve yeterli SpO_2 'ye ulaşmak için gerekirse bunu kademeli olarak artırmayı önermiştir (60).

Oksijen toksisitesine ek olarak volutravma akciğer hasarının, proinflammatuar sitokinlerin salınımının ve serbest radikallerin oluşumunun önemli bir nedenidir. Resüsitasyon sırasında tidal hacim izlenemez. Bu da gerekenden daha yüksek VT riski oluşturur (61). Pulmoner aşırı distansiyon intersitisyel ve alveolar ödemi indükleyerek, epitelyal ve mikrovasküler geçirgenliği artırarak, nötrofiller ve makrofajları çekerek akciğer hasarını kötüleştirebilir (62). Daha önceki çalışmalarda, sadece iki saatlik ventilasyon sonrası IL-8, IL-1b, TNF-a gibi proinflammatuar sitokinlerin plazmada artışı ve antiinflammatuar sitokin olan IL-10'da azalma gösterilmiştir (63).

Mümkün olduğunca, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP), nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (NIMV) gibi noninvaziv mekanik ventilasyon tercih edilmelidir. İlk spontan solunumu desteklemek, ek oksijen ihtiyacını azaltmak, entübasyon riskini azaltmak ve uzun vadeli solunum sonuçlarını iyileştirmek için doğumhanede NCPAP kullanılabilir. Yüksek frekanslı ventilasyon ve volüm garantili

gibi özel ventilasyon modları iletilen gazın basıncını ve hacmini azaltabilir. Yüksek frekanslı ventilasyon küçük bir tidal hacim kullanarak neredeyse alveol basıncını sabit tutarak ve ortalama hava yolu basıncını ayarlayarak akciğer hacmini optimize ederek volutravmayı azaltır (63,64).

Oksijen desteğine ihtiyaç duyan preterm bebekler için YYBÜ optimal oksijen satürasyon hedefi hala belirsizdir. Preterm bebekler akciğer ve retina hasarına yol açabilen hiperoksi ile mortaliteye, nekrotizan enterokolite veya beyaz cevher hasarına yol açabilecek hipoksiye oldukça duyarlıdırlar (20). Pretermilerin yeterince gelişmiş bir antioksidan sisteminin olmaması, immatürite, sık mekanik ventilasyon ve oksijen desteği gereksinimi preterm akciğerini oksidatif strese duyarlı hale getirmektedir (65).

Doğumdan sonra OS kaynaklı pulmoner vasküler yeniden şekillenme BPD' nin temelini oluşturur (66). Aslında ROS akciğer gelişiminde yer alan moleküler yolları değiştirerek bozulmuş alveolarizasyona, pulmoner mikrovasküler yeniden şekillenemeye, düz kas hiperplazisine ve orta derecede fibroze neden olur (61,67). Oksidatif stres akciğer dokusunun olgunlaşmasını, onarım sürecini ve akciğer sıvısı homeostazının düzenlenmesinde rol oynayan tip 2 pnömositlerin aşırı apoptozisine neden olur (68). Ayrıca OS, pulmoner alveolar lipofibroblastların miyofibroblastlara transdiferansiyasyonuna yol açan mezenkimal-epitelyal sinyali bozar (69).

Vasküler remodeling ile ilgili çalışmalar, vasküler endotelial büyüme faktörü 2'nin normal vasküler ve pulmoner yapıyı korumak için gerekli olduğunu ancak BPD gelişen prematüre bebeklerde eksik olduğunu göstermiştir (70,71).

Oksidatif hasar, RDS' de başlangıçta akut inflamatuvar hasar ve daha sonra BPD gelişimine yol açan kronik ve yapısal bir skar olarak işlev gören akciğer hasarının önemli bir parçasıdır (72). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerden alınan kan ve trakeal aspirasyon örneklerinde 8-hidroksi-2-deoksiguanin (8-OHdG) konsantrasyonları ölçülmüştür. Yazarlar daha sonra postnatal hem 1. gününde hem de 28. gününde BPD geliştiren hastalarda anlamlı derecede daha yüksek 8-OHdG konsantrasyonları bulmuşlardır. Oksidatif stresin etki mekanizmalarını anlamak, oksijen ve antioksidan tedavilerinin klinik kullanımına rehberlik ederek BPD'nin prognozunu iyileştirmede önemli rol oynar (73).

Gelişmiş ülkelerde ROP, bebeklik döneminde körlüğün en önemli nedenidir. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça ROP insidansı artar. Doğum ağırlığı 1250 gram altında olan bebeklerin yaklaşık %65'inde birinci derece ROP gelişir. Pek çok kanıt bu hastalığın serbest radikallerin dokular üzerindeki zararlı etkisinin neden olduğu oksidatif stres ile ilişkilendirilmiştir (74).

Serbest radikallerin zararlı etkileri, kararsız moleküller olma özelliklerine ve hücre zarlarındaki çoklu doymamış yağ asitleri, proteinler, polisakkaritler, nükleik asitler ile reaksiyona girerek hücre hasarı, DNA hasarı ve doku yaralanmasında fonksiyonel değişikliklere neden olmasına bağlıdır. Oksidatif stres, serbest radikal üretiminin antioksidan gücü aştığında ortaya çıkar. Serbest radikallerin aşırı üretimine yol açan birçok olay (Hipoksi, hiperoksi, inflamasyon), insan yaşamının ilk evrelerinde kolayca OS' i indükleyebilir. Serbest radikallerin yarı ömürleri kısadır ve tespit edilmeleri son derece zordur (22).

Preterm yenidoğan morbiditesinde OS'inin artan rolü göz önüne alındığında, modern neonatolojinin amaçlarından biri serbest radikal üretimini en aza indirmek veya antioksidan sistemlerinin gelişimini teşvik etmektir. Resüsitasyon ve mekanik ventilasyon için ek oksijen kullanımı ile serbest radikallerin en önemli kaynağı hiperoksidir. Deneysel çalışmalar, antioksidan sistemin olgunlaşmasının gebeliğin son döneminde gerçekleştiğini göstermiştir. Gebeliğin son %10-15'lik döneminde akciğer dokusunda bulunan antioksidan enzim düzeyi %150-200'lük bir artış göstermektedir. Olgunlaşmamış bir antioksidan enzim sistemine sahip erken doğmuş bebekler, oksidatif stres ilişkili akciğer hasarına yatkın olacaklardır. Antenatal steroidlerin kullanımı prematüre doğan bebeklerde antioksidan sistem üzerine olumlu etki yapmaktadır. Oksidatif strese direnç A, E ve C vitaminleri enzimatik olmayan antioksidanlara ve glutatyon, preoksiredoksin veya tioredoksin gibi bileşikler ile olmaktadır. Vitamin A, E, C miadında doğan bebeklerde prematüre bebeklere oranla daha yüksek bulunmuştur (22).

2.3. OKSİJEN TEDAVİSİNDE İZLEM

2.3.1. Oksijen Tedavisinde İnvaziv ve Noninvaziv İzlem

Gaz değişimi; santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem arasındaki etkileşimlerle ilgili dinamik bir süreçtir. Arteriyel kan gazı analizi gaz değişimini değerlendirmek için altın standart invaziv yöntemdir. Fakat, vazospazm, tromboz, iskemi gibi arteriyel damara girişim ile ilgili riskler ve sık kan almaya bağlı oluşabilecek anemi riski nedeniyle gaz değişimini değerlendirmek için noninvaziv yöntemlere gereksinim olmuştur. Kan gazı takibi dinamik bir süreçtir ve anlık değerlendirme sağlar (75).

Noninvaziv izleme yöntemi olan nabız oksimetre cihazı oksijene doymuş hemoglobin yüzdesini ölçer ve beşinci vital bulgu olarak kabul edilmektedir. Nabız oksimetresinin çalışma prensibi, belirli bir dalga boyunda verilen ışığın emiliminin, ışığı emen maddenin konsantrasyonuyla (Kromofor) ve ışığın aldığı mesafenin uzunluğuyla orantılı olduğunu belirten Beer- Lambert kanununa dayanmaktadır (76,77). Nabız oksimetre cihazı YYBÜ’de standart bakımın bir parçası haline gelmesine karşın yenidoğanda belirlenmiş normal değerler yoktur. Oda havasında soluyan sağlıklı term ve preterm bebeklerde yapılan nabız oksimetre çalışmaları ortalama satürasyonun sırasıyla %97 ve %95 olduğunu göstermektedir (78).

Nabız oksimetre belirgin hiperoksiyi tespit edememektedir ve akut hipoksiyi tespit etmekte geç kalır. Oksijen tedavisi alan bebeklerde, PaO_2 ’de büyük değişiklikler olsa bile, oksijen satürasyonu %100’e yakınsa, SpO_2 ’de küçük değişiklikler ile sonuçlanır. Alveolar hipoventilasyon, oksijen tedavisi alan ve sadece nabız oksimetre ile takip edilen bebeklerde gözden kaçabilir ve SpO_2 ’de anlamlı bir değişiklik olmadan hiperkarbiye neden olabilir. Bu nedenle, oksijen tedavisi alan bebeklerin aralıklı kan gazı alınarak PCO_2 ve PO_2 takibi yapılmalıdır (79).

Nabız oksimetrenin iyi sinyal alması için normal pulsatil kan akımı olması gerekmektedir. Bozulmuş perfüzyon, hipotermi, hipotansiyon nedeniyle vazopressör tedavi kullanımı, tansiyon manşonunun turnike etkisi gibi vazokonstrüksiyon ile ilişkili durumlarda yanlış ve düşük ölçümlere sebep olabilir. Venöz ve doku bölümündeki kanda vücut hareketi sırasında yer değiştirir ve SpO_2 okunamamasına ve sinyalin kesilmesine sebep olabilir (80).

Nabız oksimetre ile perfüzyon indeksi de ölçülebilir. Perfüzyon indeksi pulsatil ve nonpulsatil sinyallerin birbirine oranıdır, izlenen bölgedeki perfüzyonun göstergesidir. Değerler %0.02 (Çok zayıf nabız gücü)' den %20'ye (Çok güçlü nabız gücü) kadar değişmektedir (81).

2.3.2. Oksijen Tedavisi Takibinde Histogram İzlemi

Son yıllarda YYBÜ klinik protokollerinde hastaların hedef oksijen değerleri önemli bir araştırma konusu haline gelmiştir. Yenidoğan bebeklerin hipoksi ve hiperoksi maruziyeti özellikle prematüre bebeklerde ROP, BPD ve nöro-gelişimde bozulmaya neden olduğu bilinmektedir (82). Oksijen histogramları hasta başı monitörlerde bulunan ve belirli süre boyunca sürekli kayıt yapan ve SpO₂ değerlerini grafik halinde verebilen bir teknolojidir (83). Oksijen histogramları, hastanın her bir SpO₂ değerinde geçirdiği sürenin yüzdesini grafiksel olarak gösterir ve önceden ayarlanmış alarm limitleri ile hastaların hedef SpO₂ aralığında kalma süresini artırabilir (84).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışma örneklem büyüklüğünün hesaplanması için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi YYBÜ'ye Ocak 2018- Ocak 2019 yılı arasında 33-34 ve 35-36 gebelik haftalarında yatırılan hasta sayıları tespit edildi, sırasıyla 344 ve 415 olup toplam 759 bebek izlenmişti. Dışlama kriterleri ve oksijen histogram ölçümü yapan monitör sayısı (75) göz önüne alındığında (%20 vaka kaybı ile) dört aylık dönemde hedeflenen hasta sayısı 150 olarak hesaplandı. Eylül 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında YYBÜ'ye çalışma kriterlerini karşılayan olgu sayısı 150 vaka sayısına ulaşılmadığı için veri toplama süresi 6 aya uzatıldı.

Bu çalışmaya hastanemizde Eylül 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında 34^{0/7}-36^{6/7} hafta doğan ve YYBÜ'ye postnatal yatması gereken geç preterm bebekler dahil edildi. İntrauterin anemisi olan ve/veya intrauterin eritrosit transfüzyonu uygulanan, major anomalisi olan hastalar haricindeki YYBÜ'ye yatışı gereken hastalar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların tanıları; solunum güçlüğü belirtileri (solunum sayısı>60/dakika, kalp tepe atımı>160/dakika, siyanoz, burun kanadı solunumu, apne/dispne, inleme, göğüs duvarında çekilme) yanı sıra, kan gazında hipoksi, hiperkarbi ve solunumsal asidoz varlığı solunum sıkıntısı olarak kabul edildi. Fetal alveolar sıvının geç rezorpsiyonu nedeniyle gelişen doğumdan sonraki ilk birkaç saat içerisinde takipne retraksiyon ve inleme gibi semptomlarla, oksijen ihtiyacında artma yenidoğan geçici takipnesi (YGT) olarak kabul edildi. Klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular değerlendirilerek hastalar neonatal pnömoni açısından değerlendirildi. Solunum sıkıntısı olan hastaların akciğer grafisinde buzlu cam ve hava bronkogramı görüntüsü respiratuar distres sendromu (RDS) tanısı için kriter olarak alındı (85).

Oksijen satürasyonu $\leq$ %85 hipoksemi, oksijen satürasyonu $>$ %95 hiperoksemi ve oksijen satürasyonu %86-95 normoksemi olarak kabul edildi.

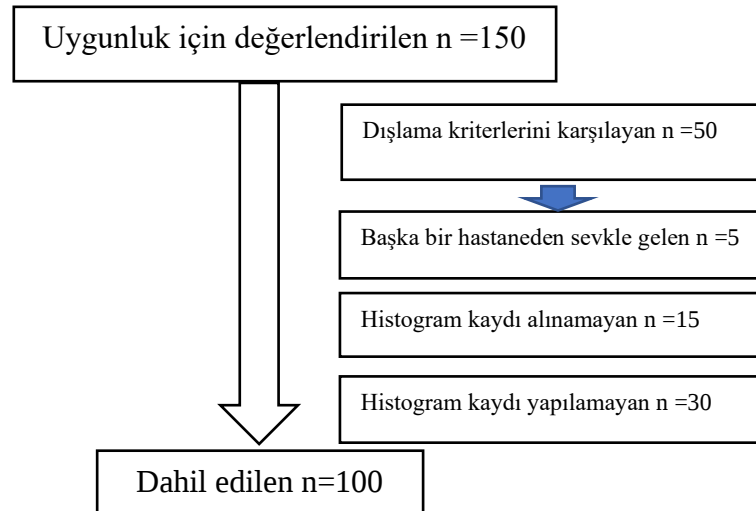
Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsi hasta başı nabız oksimetre monitörü

‘Masimo Radical-7 Pulse CO-Oximeter®’ ile takip edildi. Radikal-7; arteriyel oksijen doygunluğu, nabız hızı ve perfüzyon hızı ile isteğe bağlı olarak hemoglobin, karboksihemoglobin, methemoglobin, Pleth Değişkenlik İndeksi, akustik solunum hızı ve Pleth Solunum Hızını ölçebilen ve kayıt yapabilen noninvaziv bir monitördür. Rainbow teknolojisi ışığın 7 dalga boyunu kullanarak bu ölçümleri yapar ve her 2 saniyede bir kayıt yapmaktadır. Çalışmada; RD SET Neo® tek kullanımlık sensörler kullanıldı ve bu sensörlerin SpO₂ doğruluk aralığı %70-100 aralığındaydı.

Geç preterm bebeklerde oksijen tedavisinin yönetiminde oksijen histogram izleminin etkisi prospektif olarak değerlendirildi. Çalışma protokolü, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nda 28.10.2020 tarih ve E1-20-1243 sayılı karar ile onaylanmıştır (Bkz.Ek1).

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışma klinik prospektif vaka kontrollü bir çalışmadır. Bu çalışmaya hastanemizde Eylül 2020-Şubat 2021 tarihleri arasında 34^{0/6}-36^{0/7} hafta doğan ve postnatal YYBÜ’ ne yatması gereken 150 geç preterm bebek dahil edildi ve kriterlere uyan 100 hasta istatistiksel olarak analiz edildi.



Şekil 2: Çalışma grubu akış şeması

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri; hastanemiz dışında doğup sevkli gelen hastalar, konjenital malformasyon, konjenital kalp hastalığı olan hastalar, intrauterin anemi tanısı alan (immün hemolitik hastalık) ve intrauterin eritrosit transfüzyonu gereken hastalar, aile onamı alınamayan hastalar, histogram kaydı yapan hasta başı monitöre bağlı olmayan hastalar ve teknik sebepler nedeniyle histogram kaydı alınamayan 50 hasta istatistiksel analiz dışı bırakıldı. Kriterlere uyan 100 hastanın verileri istatistiksel olarak analiz edildi.

3.3. ÇALIŞMADA BAKILAN PARAMETRELER

Anneye ait bakılan parametreler; prenatal özellikleri, anne yaşı, annenin gebelik ve doğum sayısı, anneye ait hastalıklar (gestasyonel diyabet, preeklampsi, hipotroidi), annenin gebelikte kullandığı ilaçlar, antenatal steroid tedavisi, doğum şekli hasta dosyasından ve elektronik hasta bilgi sistemindeki veriler kullanılarak çalışma formuna kaydedildi (Bkz. Ek2).

Bebeğe ait özellikler; doğum salonunda hastaya uygulanan solunum desteği, doğum ağırlığı, doğum baş çevresi, APGAR skoru, doğum haftası, cinsiyeti, ilk ölçülen hemoglobin ve hematokrit değeri, YYBÜ'ye yattıktan sonra uygulanan solunum desteği, birincil yatış tanısı, kaç gün hastanede yattığı, hastanın klinik seyri (Taburculuk, ölüm, başka bir merkeze sevk) hasta dosyasından ve elektronik hasta bilgi sistemindeki veriler kullanılarak çalışma formuna kaydedildi (Bkz. Ek2).

Hasta başı nabız oksimetre monitöründe (Masimo Radical-7 Pulse CO-Oximeter®) oksijen histogram aralıkları; oksijen histogram₁ (%0-80), oksijen histogram₂ (%81-85), oksijen histogram₃ (%86-90), oksijen histogram₄ (%91-95) ve oksijen histogram₅ (%96-100) olarak ayrılmıştı. Bu cihaz ile izlenen hastaların doğumdan sonraki ilk 24 saatte kaydedilen SpO₂ değerleri üretici firma tarafından düzenlenmiş beş histogram aralıklarına dağılımı kayıt altına alındı. Kalp atım hızı histogram değerleri ise, kalp hızı histogram₁ (%0-50), kalp hızı histogram₂ (%51-100), kalp hızı histogram₃ (%101-150), kalp hızı histogram₄ (%151-200) ve kalp hızı histogram₅ (%>200) olarak beş ayrı grupta sınıflandırıldı. Oksijen histogram, kalp hızı histogram ve perfüzyon indeksi (maksimum-minimum-ortalama % değerleri) verileri bir ara bağlantı cihazı ile bilgisayar ortamına aktarılarak çalışma formuna aktarıldı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri, kesikli verilerde ise sayı ve yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Sürekli verilerin tanı ve gestasyon haftası gruplarındaki karşılaştırmalarında Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. Farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile incelendi. Değerlendirmelerde IBM SPSS version 20 (Chicago, IL, USA) programı kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0.05$ kabul edildi.



4. BULGULAR

Hastaların anne yaşı ortalaması 28.95 ± 5.42 (minimum- maksimum: 18- 43) yaş olup annelerin %39'u 26-30 yaş arasında idi. Annelerin gebelik haftası ortalaması 36.67 ± 0.71 olup %48'inin gebelik haftası 36.0-36.6 arasında idi. Annelerin gebelik sayısı ortancası 2 (minimum-maksimum:1-10) olup %78'i multipar doğum idi, %21'inde çoğul gebelik ve %29'unda erken doğum eylemi saptandı. Antenatal steroid tedavisi %45'inde, nöroprotektif magnezyum tedavisi %2'sinde uygulanmıştı. Maternal ilaç kullanım oranı %25 olup, %32'sinin gebelikte levotiroksin ve antikoagülan ilaç kullanımı olduğu saptandı. Annelere ait antenatal riskler; %9'unda GDM, %8'inde gebelikte hipotiroidi, %9'unda erken membran rüptürü (EMR), %5'inde gebelikte preeklampsi saptandı (Tablo 1).

Tablo 1: Annelere ait klinik ve demografik özellikler

n =100	Ortalama $\pm$ SS (Minimum-Maksimum)	
Anne Yaşı (yıl)	28.95 $\pm$ 5.42 (18-43)	
Gebelik sayısı	2.84 $\pm$ 1.71 (1-10)	
Gebelik haftası	36.67 $\pm$ 0.71 (34.3-36.65)	
	n	%
Anne Yaş grup		
15-20 yaş	5	5.0
21-25 yaş	23	23.0
26-30 yaş	39	39.0
31-35 yaş	20	20.0
36-40 yaş	9	9.0
41-45 yaş	4	4.0
Gebelik haftası grup		
34.0-34.6	10	10.0
35.0-35.6	42	42.0
36.0-36.6	48	48.0
Multipar	78	78.0
Çoğul gebelik	21	21.0
Erken doğum eylemi	29	29.0
Antenatal steroid tedavisi		
Tek doz	31	31.0
İki doz	14	14.0
Doğum öncesi magnezyum sülfat tedavisi	2	2.0
Gebelikte preeklampsi tanısı	5	5.0
GDM	9	9.0
Gebelikte hipotroidi	8	8.0
Gebelikte ilaç kullanımı	25	25.0
Gebelikte kullanılan ilaçlar (n=25)		
İnsülin	5	20.0
Levotiroksin	8	32.0
Anti hipertansif	3	12.0
Antikoagülan	8	32.0
Kolşisin	1	4.0
EMR <18 saat	5	5.0
EMR $\geq$ 18 saat	4	4.0
Sezaryen doğum	83	83.0

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, EMR: Erken membran rüptürü

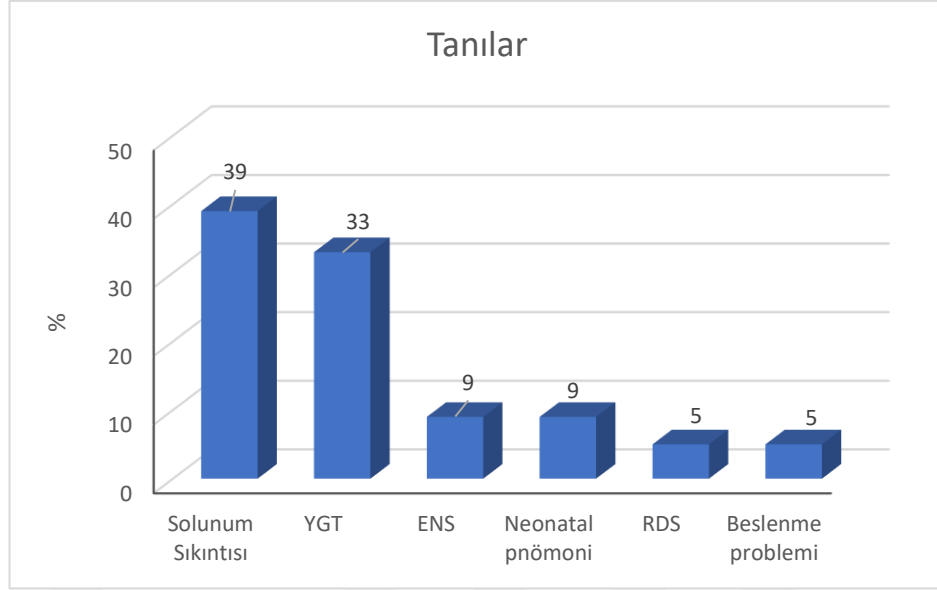
İstatistiksel analize dahil edilen hastaların (n=100) doğum ağırlığı ortalaması 2593.35±557.43 g, baş çevresi ortalaması 33.55±1.83 cm olarak saptandı. Cinsiyet dağılımına göre hastaların %41'i kız, %59'u erkek olup doğum salonunda başlangıç basamaklarında ek serbest akış oksijen kullanım oranı %49 (49/100) olarak hesaplandı. Hastaların natal ve postnatal diğer özellikleri ve klinik bulguları tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2: Çalışmaya dahil edilen hastaların özellikleri

n=100	Ortalama ± SS (Minimum-Maksimum)	
APGAR 1.dk	7 (1-8)	
APGAR 5.dk	8 (5-10)	
FiO ₂	0.29±0.05 (0.21-0.50)	
Yatış hemoglobin	17.91±2.53 (11.7- 23.6)	
Yatış hematokrit	55.55±8.27 (37-72.7)	
	n	%
Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı		
SGA	11	11.0
AGA	79	79.0
LGA	10	10.0
Doğum odası solunum desteği tipi		
Yok	22	22.0
Serbest akış oksijen	49	49.0
PBV (Balon maske)	27	27.0
PBV (Entübasyon)	2	2.0
İlk 24 saat solunum desteği tipi		
Yok	8	8.0
Serbest akış oksijen	7	7.0
NCPAP	22	22.0
NIMV	54	54.0
Konvansiyonel MV	9	9.0

SGA: gebelik haftasına göre küçük, AGA: gebelik haftasına göre uygun, LGA: gebelik haftasına göre iri
 PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, NIMV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, MV: mekanik ventilasyon, FiO₂: Fraksiyonel oksijen basıncı

Hastaların birincil yatış tanıları %39 solunum sıkıntısı, %33 YGT, %9 ENS, %9 neonatal pnömoni, %5 RDS, %5 beslenme problemi olarak saptandı (Şekil 3).



YGT: yenidoğan geçici takipnesi, ENS: erken neonatal sepsis, RDS: respiratuar distres sendromu

Şekil 3: Hastaların birincil tanı dağılımları

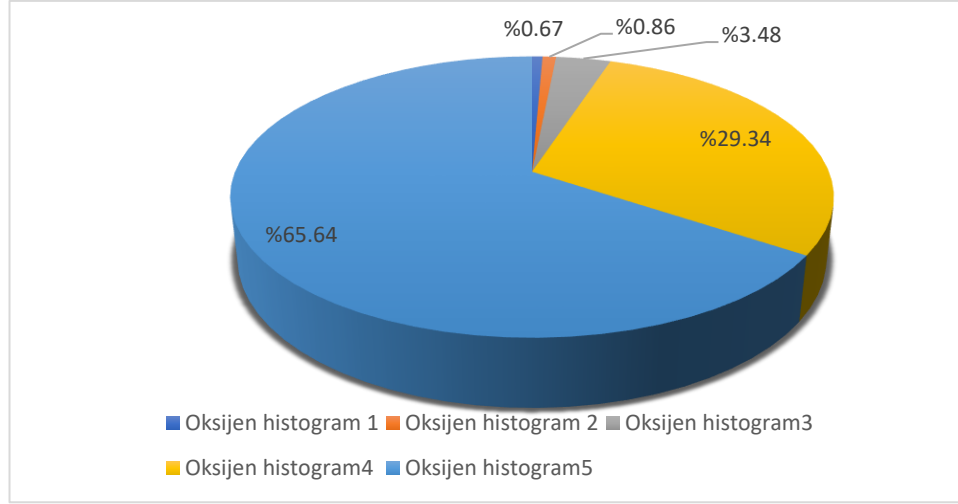
Hastaların ilk 24 saatte nabız oksimetre cihazı ile ölçülen SpO_2 ortalama- (minimum-maksimum) değeri 95.65 ± 1.54 (92-99) olarak saptandı. Oksijen histogram gruplarına göre oksijenizasyon durumuna ait veriler tablo 3 ve şekil 4'te özetlendi.

Tablo 3: İlk 24 saatlik sürekli SpO_2 ölçümlerinin oksijenizasyon durumuna (hipoksemi, normoksemi, hiperoksemi) ve oksijen histogram gruplarına göre dağılımları

Oksijen histogram grupları	Ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum) (%)
Oksijen histogram ₁	0.67 $\pm$ 1.04 (0-5.8)
Oksijen histogram ₂	0.86 $\pm$ 0.90 (0-5.1)
Oksijen histogram ₃	3.48 $\pm$ 4.14 (0.1-23.5)
Oksijen histogram ₄	29.34 $\pm$ 22.26 (0.5-96.3)
Oksijen histogram ₅	65.64 $\pm$ 25.27 (2.0-99.1)
Hipoksemi	1.52 $\pm$ 1.77 (0-10.9)
Hiperoksemi	32.82 $\pm$ 24.94 (0.6-98.0)
Normoksemi	66.30 $\pm$ 26.08 (2.0-99.1)

Oksijen histogram₁ (%0-80), oksijen histogram₂ (%81-85), oksijen histogram₃ (%86-90), oksijen histogram₄ (%91-95), oksijen histogram₅ (%96-100).

Hipoksemi: oksijen satürasyonu $\leq$ %85, hiperoksemi: oksijen satürasyonu $>$ %95, normoksemi: oksijen satürasyonu %86-95



Şekil 4: İlk 24 saatlik sürekli SpO₂ ölçümlerinin oksijen histogram gruplarına göre dağılımları

Hastaların ilk 24 saatte izlemine ait ortalama (minumun-maksimum) kalp atım hızı (atım/dakika) ve Pİ (%) sırasıyla 136.09 (49.70-193.10) atım/dakika ve %0.88 (0.32-19.01) olarak hesaplandı. Kalp hızı histogram gruplarındaki yüzde değerleri tablo 4'te sunuldu.

Tablo 4: Hastaların ilk 24 saatlik kalp hızı histogram değerleri

	Ortalama± SS (minimum-maksimum) %
Kalp hızı histogram ₁	0.08±0.16 (0-0.80)
Kalp hızı histogram ₂	1.31±3.12 (0-17.4)
Kalp hızı histogram ₃	77.97±17.18 (2.7-99.4)
Kalp hızı histogram ₄	20.56±17.77 (0.6-95.6)
Kalp hızı histogram ₅	0.05±0.25 (0-1.7)

Kalp hızı histogram₁(%0-50), kalp hızı histogram₂(%51-100), kalp hızı histogram₃ (%101-150), kalp hızı histogram₄ (%151-200) ve kalp hızı histogram₅ (%>200).

Gebelik haftalarına göre (34^{0/6}, 35^{0/6}, 36^{0/6} hafta olan) hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranları karşılaştırıldığında fark bulunmadı (tüm p>0.05) (Tablo 5).

Tablo 5: Gebelik haftalarına göre (34^{0/6}, 35^{0/6}, 36^{0/6} hafta) hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranları

	34 hafta	35 hafta	36 hafta	P
	Ortalama±SS (minimum- maksimum) %	Ortalama±SS (minimum- maksimum) %	Ortalama±SS (minimum- maksimum) %	
Hipoksemi ¹	2.12±2.50 (0.1-7.5)	1.51±1.63 (0.0-7.5)	1.44±1.75 (0.0-10.9)	0.942*
Hiperoksemi ¹	30.56±22.32 (0.6-58.1)	38.75±25.93 (7.4-98.0)	28.10±23.94 (3.2-98.0)	0.111*
Normaoksemi ¹	67.32±24.27 (36.4-99.1)	59.75±26.06 (2.0-92.1)	70.44±24.19 (2.0-96.1)	0.128*

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

¹Hipoksemi: oksijen satürasyonu ≤ %85, hiperoksemi: oksijen satürasyonu > %95, normoksemi: oksijen satürasyonu %86-95

Gebelik haftalarına göre üç grup arasında oksijen histogram grupları arasında fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Gebelik haftalarına göre ilk 24 saate SpO₂ ölçümlerinin oksijen histogram gruplarına dağılımı

	34 hafta	35 hafta	36 hafta	P
	Ortalama±SS (Minimum- Maksimum) %	Ortalama±SS (Minimum- Maksimum) %	Ortalama±SS (Minimum- Maksimum) %	
Oksijen histogram ₁	1.28±1.82 (0-5.0)	0.56±0.87 (0-4.2)	0.65±0.94 (0-5.8)	0.378*
Oksijen histogram ₂	0.84±1.02 (0.1-3.3)	0.95±0.94 (0-3.5)	0.79±0.86 (0-5.1)	0.569*
Oksijen histogram ₃	3.67±3.98 (0.1-11.5)	4.67±5.24 (0.2-23.5)	2.40±2.57 (0.2-14.3)	0.053*
Oksijen histogram ₄	26.89±19.04 (0.5-52.7)	34.07±22.14 (6.5-80.5)	25.70±22.60 (2.7-96.3)	0.105*
Oksijen histogram ₅	67.32±24.79 (36.4-99.1)	59.75±26.06 (2.0-92.1)	70.44±24.19 (2.0-96.1)	0.128*

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

Oksijen histogram₁ (%0-80), oksijen histogram₂ (%81-85), oksijen histogram₃ (%86-90), oksijen histogram₄ (%91-95), oksijen histogram₅ (%96-100).

Gebelik haftası (34^{0/6}, 35^{0/6}, 36^{0/6}) grupları arasında kalp hızı histogram grupları (1-5) arasında fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 7: Gebelik haftası 34^{0/6}, 35^{0/6}, 36^{0/6} olan hastaların kalp hızı değerlerinin histogram gruplarına göre dağılımı

	34 hafta	35 hafta	36 hafta	P
	Ortalama±SS (Minimum- Maksimum) %	Ortalama±SS (Minimum- Maksimum) %	Ortalama±SS (Minimum- Maksimum) %	
Kalp hızı histogram ₁	0.06±0.06 (0.0-0.2)	0.57±0.09 (0.0-4)	0.12±0.21 (0.0-0.8)	0.552*
Kalp hızı histogram ₂	0.74±1.41 (0.0-4.7)	0.73±1.68 (0.0-10.0)	1.93±4.11 (0.0-17.4)	0.078*
Kalp hızı histogram ₃	71.8±16.41 (48.6-98.1)	76.05±20.27 (2.7-99.4)	80.94±13.83 (42.9-97.4)	0.141*
Kalp hızı histogram ₄	24.39±16.81 (1.5-50.8)	23.10±20.46 (0.6-95.6)	16.99±14.76 (1.7-57.0)	0.073*
Kalp hızı histogram ₅	0.01±0.03 (0.0-0.1)	0.11±0.38 (0.0-1.7)	0.002±0.014 (0.0-0.1)	0.164*

* Kruskal Wallis Varyans Analizi,

Kalp hızı histogram₁(%0-50), kalp hızı histogram₂(%51-100), kalp hızı histogram₃ (%101-150), kalp hızı histogram₄ (%151-200) ve kalp hızı histogram₅ (%>200).

Solunum sıkıntısı (n=39), YGT (n=33), RDS ve neonatal pnömoni (n=14), ENS ve beslenme güçlüğü (n=14) tanılarına göre gruplandırılan hastaların izleminde hipoksemi oranları arasında fark saptandı (p<0.01). Farklılığın hangi tanı gruplarından kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile analiz edildi. Neonatal pnömoni ve RDS hastaları birlikte YGT grubu ile karşılaştırıldığında hipoksemi oranının daha yüksek olduğu ve farkın anlamlı bulunduğu tespit edildi (p=0.030). Benzer şekilde ENS ve beslenme güçlüğü tanılarıyla yatırılan hastaların hipoksemi oranları YGT grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi (p=0.023). Diğer tanı gruplarında fark saptanmadı (p değerleri>0.05) (Tablo 8) (Şekil 5).

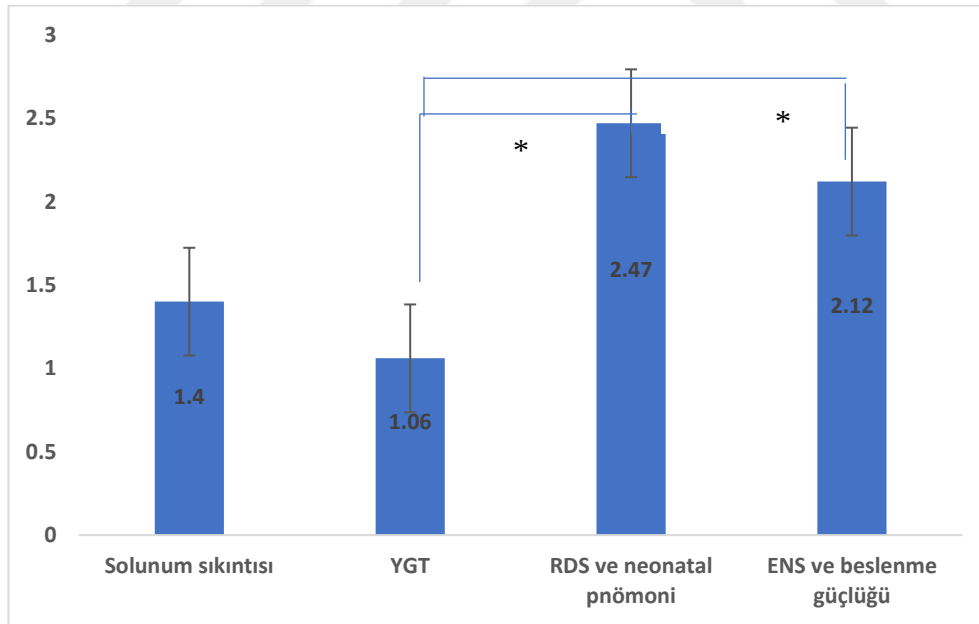
Birincil yatış tanılarına göre hiperoksemi ve normoksemi oranları benzer bulundu (p değerleri>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8: Tanı gruplarına göre hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranlarının karşılaştırılması

	Solunum sıkıntısı (n=39) %	YGT (n=33) %	RDS+ Neonatal pnömoni (n=14) %	ENS+ Beslenme güçlüğü (n=14) %	P
	Ortalama±SS (minimum- maksimum)	Ortalama±SS (minimum- maksimum)	Ortalama±SS (minimum- maksimum)	Ortalama±SS (minimum- maksimum)	
Hipoksemi	1.40±1.94 (0.0-10.9)	1.06±1.36 (0.0-7.5)	2.47±2.18 (0.4-7.5)	2.12±1.35 (0.5-4.3)	0.003*
Hiperoksemi	32.21±25.97 (0.6-98.0)	34.90±28.40 (3.2-98.0)	29.29±16.38 (9.7-58.1)	33.16±22.05 (7.4-73.0)	0.916*
Normoksemi	66.37±26.08 (2.0-99.1)	64.03±28.71 (2.0-96.1)	68.30±17.45 (36.4-89.4)	64.71±22.93 (23.8-92.1)	0.922*

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

YGT: Yenidoğan geçici takipnesi, ENS: Erken neonatal sepsis, RDS: Respiratuar distres sendromu
Hipoksemi: oksijen satürasyonu≤%85, hiperoksemi: oksijen satürasyonu>%95, normoksemi: oksijen satürasyonu %86-95



*p <0.05

Şekil 5: Tanı gruplarına göre hastaların hipoksemi değerleri

Solunum sıkıntısı, YGT, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü tanısı olan hastaların oksijen histogram₁ oranları arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). Farklılığın hangi tanı gruplarından kaynaklandığı Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile analiz edildi. Hipoksemi oranlarındaki farka benzer olarak RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü tanı gruplarında YGT grubuna göre oksijen histogram₁ oranları daha yüksekti. Ek olarak RDS ve neonatal pnömoni grubuna göre solunum sıkıntısı grubunda oksijen histogram₁ oranları daha düşük ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.02$).

Solunum sıkıntısı, YGT, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü tanı grubunda olan hastaların oksijen histogram₂ oranları arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 9). Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile YGT grubunda oksijen histogram₂ oranlarının hem RDS ve neonatal pnömoni grubundan hem de ENS ve beslenme güçlüğü grubundan düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla düzeltilmemiş $p= 0.04$ ve $p=0.014$). Tanı grupları arasında oksijen histogram (3-4-5) oranları arasında fark bulunmadı (Tablo 9).

Tablo 9: Tanılara göre oksijen histogram aralıklarındaki oranların karşılaştırılması

	Solunum sıkıntısı (n=39) %	YGT (n=33) %	RDS ve Neonatal pnömoni (n=14) %	ENS ve Beslenme güçlüğü (n=14) %	P
	Ortalama±SS (minimum-maksimum)	Ortalama±SS (minimum-maksimum)	Ortalama±SS (minimum-maksimum)	Ortalama±SS (minimum-maksimum)	
Oksijen histogram ₁	0.60±1.03 (0-5.8)	0.43±0.75 (0-4.2)	1.26±1.54 (0.1-5.0)	0.83±0.88 (0.1-3.0)	0.020*
Oksijen histogram ₂	0.80±0.95 (0-5.1)	0.62±0.65 (0-3.3)	1.21±1.03 (0.1-3.3)	1.28±1.02 (0.1-3.5)	0.039*
Oksijen histogram ₃	3.37±4.14 (0.1-23.5)	3.26±4.32 (0.2-20.2)	3.37±3.26 (0.6-11.5)	4.39±4.74 (0.5-14.3)	0.427*
Oksijen histogram ₄	28.83±23.15 (0.5-87.0)	31.63±25.75 (2.7-96.3)	25.92±14.31 (8.5-52.7)	28.77±18.54 (6.9-64.6)	0.924*
Oksijen histogram ₅	66.37±26.08 (2.0-99.1)	64.03±28.71 (2.0-96.1)	68.30±17.45 (36.4-89.4)	64.71±22.93 (23.8-92.1)	0.922*

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

Oksijen histogram₁ (%0-80), oksijen histogram₂ (%81-85), oksijen histogram₃ (%86-90), oksijen histogram₄ (%91-95), oksijen histogram₅ (%96-100). YGT: Yenidoğan geçici takipnesi, ENS: Erken neonatal sepsis, RDS: Respiratuar distres sendromu

İlk 24 saatte solunum desteği almayan hastalar ile serbest akış oksijen, NCPAP, NIVM, konvansiyonel MV gibi solunum desteği alan hastaların hiperoksemi ve normoksemi değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 10).

Solunum desteği almayan hastalar ile serbest akış oksijen, NCPAP, NIVM, konvansiyonel MV gibi solunum desteği alan hastaların hipoksemi oranları arasında fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 10).

NCPAP ve NIMV uygulanan hastalarda hipoksemi oranları hem solunum desteği almayanlara hem de konvansiyonel MV desteği alan hastalara göre daha düşük saptandı (sırasıyla düzeltilmemiş $p=0.036$, $p=0.048$, $p=0.013$, $p=0.016$) (Tablo 10).

Tablo 10: Solunum desteği almayan hastalar ile solunum desteği alan hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranlarının karşılaştırılması

	Solunum desteği yok (n=8)	Serbest akış oksijen (n=7)	NCPAP (n=22)	NIVM (n=54)	Konvansiyonel MV (n=9)	P
	Ortalama± SS (minimum- maksimum) %	Ortalama± SS (minimum- maksimum) %	Ortalama± SS (minimum- maksimum) %	Ortalama± SS (minimum- maksimum) %	Ortalama± SS (minimum- maksimum) %	
Hipoksemi	2.18±1.44 (0.8-4.3)	1.27±1.38 (0.0-4.0)	1.05±0.83 (0.0-2.8)	1.29±1.34 (0.0-5.5)	3.86±3.77 (0.8-10.9)	0.033 *
Hiperoksemi	38.28±20.36 (14.5-65.9)	20.37±11.58 (7.8-41.3)	33.21±26.70 (3.2-87.5)	32.98±26.41 (0.6-98.0)	35.74±23.83 (9.7-73.0)	0.656 *
Normoksemi	59.52±21.31 (30.5-84.4)	78.35±11.95 (58.5-91.1)	65.73±26.88 (12.5-96.1)	65.73±26.32 (2.0-99.1)	60.38±26.54 (23.8-89.4)	0.569 *

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, NIMV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, MV: mekanik ventilasyon Hipoksemi: oksijen saturasyonu $\leq$ %85, hiperoksemi: oksijen saturasyonu $>$ %95, normoksemi: oksijen saturasyonu %86-95

Solunum desteği almayan hastalar ile solunum desteği alan hastalar arasında oksijen histogram gruplarının oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 11: Solunum desteği almayan ve alan hastaların oksijen histogram gruplarının karşılaştırılması

	Solunum desteği yok (n=8)	Serbest akış oksijen (n=7)	NCPAP (n=22)	NIVM (n=54)	Konvansiyonel MV (n=9)	P
	Ortalama±SS (Minimum-Maksimum)	Ortalama±SS (Minimum-Maksimum)	Ortalama±SS (Minimum-Maksimum)	Ortalama±SS (Minimum-Maksimum)	Ortalama±SS (Minimum-Maksimum)	
Oksijen histogram ₁	0.71±0.80 (0.1-2.5)	0.62±1.07 (0-3.0)	0.34±0.39 (0-1.4)	0.59±0.84 (0-5.0)	1.97±2.13 (0.2-5.8)	0.060 *
Oksijen histogram ₂	1.47±1.18 (0.1-3.5)	0.64±0.48 (0-1.4)	0.70±0.56 (0-1.8)	0.70±0.70 (0-3.2)	1.88±1.70 (0.6-5.1)	0.058 *
Oksijen histogram ₃	5.57±5.68 (0.7-14.3)	1.57±0.88 (0.2-3.1)	2.83±3.20 (0.2-12.3)	3.36±4.25 (0.1-23.5)	5.40±4.84 (1.2-11.8)	0.150 *
Oksijen histogram ₄	32.71±16.34 (12.5-51.6)	18.80±11.22 (6.5-39.4)	30.37±24.56 (2.7-87.0)	29.61±23.66 (0.5-96.3)	30.34±19.94 (8.2-64.6)	0.803 *
Oksijen histogram ₅	59.52±21.31 (30.5-84.4)	78.35±11.95 (58.8-91.1)	65.73±26.8 (12.5-96.1)	65.73±26.32 (2.0-99.1)	60.38±26.54 (23.8-89.4)	0.569 *

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

Oksijen histogram₁ (%0-80), oksijen histogram₂ (%81-85), oksijen histogram₃ (%86-90), oksijen histogram₄ (%91-95), oksijen histogram₅ (%96-100). NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, NIMV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, MV: mekanik ventilasyon

Tanı gruplarına göre (solunum sıkıntısı, YGT, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü) hastaların solunum desteği yöntemleri arasında fark saptandı ($p<0.001$), ENS ve beslenme güçlüğü olan hastaların NCPAP, NIMV, konvansiyonel MV alma oranları solunum yetmezliği, YGT ve RDS ve konjenital pnömoni olan hastalara göre daha düşük bulundu (her üç $p<0.001$) (Tablo 12).

Tablo 12: Tanı gruplarına göre hastaların solunum desteği yöntemlerinin dağılımları

	Solunum sıkıntısı (n=39)	YGT (n=33)	RDS ve Neonatal pnömoni (n=14)	ENS ve Beslenme güçlüğü (n=14)	P
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Solunum desteği					
Yok	0	0	0	8 (57.1)	<0.001*
Serbest akış O ₂	3 (7.7)	1 (3.0)	0	3 (21.4)	
NCPAP	7 (17.9)	13 (39.4)	2 (14.3)	0	
NIMV	25 (64.1)	18 (54.5)	10 (71.4)	1 (7.1)	
Konvansiyonel MV	4 (10.3)	1 (3.0)	2 (14.3)	2 (14.3)	

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, NIMV: Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, MV: mekanik ventilasyon

Farklı yöntemlerle oksijen tedavisi alan hastaların tanı gruplarına göre (YGT, solunum sıkıntısı, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü) hastanede yatış süreleri arasında da fark saptandı ($p<0.001$). Bu farkın daha kısa yatış süresi olan YGT grubu ile diğer tüm tanı grupları arasında olduğu gösterildi (her üç $p<0.001$) (Tablo 13).

Tablo 13: Solunum sıkıntısı, YGT, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü tanı grubunda olan hastaların hastanede yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Solunum sıkıntısı (n=39)	YGT (n=33)	RDS+ Neonatal Pnömoni (n=14)	ENS+ Beslenme güçlüğü (n=14)	P
	Ortalama±SS (Minimum - maksimum)	Ortalama±SS (Minimum maksimum)	Ortalama±SS (Minimum maksimum)	Ortalama±SS (Minimum maksimum)	
Hastanede yatış süresi (gün)	13.90±8.8 (4-50)	6.39±2.8 (2-15)	12.79±6.04 (7-29)	13.4±7.82 (2-31)	<0.001*

* Kruskal Wallis Varyans Analizi

YGT: Yenidoğan geçici takipnesi, ENS: Erken neonatal sepsis, RDS: Respiratuar distres sendromu

Çalışmaya alınan tüm hastaların hastanede yatış süreleri ortalama±SS: 11.20±7.56 gün olup minimum ve maksimum yatış süreleri sırasıyla 1-50 gündür.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, YYBÜ'ye yatışı gereken geç preterm doğan 100 bebeğin ilk gününe ait SpO₂, kalp atım hızı ve oksijen histogram değerleri gebelik haftası, birincil yatış tanıları ve solunum desteği tipine göre karşılaştırıldı. Oksijen histogramları, SpO₂ değerlerine göre 5 gruba ayrılırken klinik uygulamada ve hasta izleminde kullanılan sınırlara uygun olarak oksijenizasyon durumu hiperoksemi (SpO₂ > %95), normoksemi (SpO₂ %86-95), ve hipoksemi (SpO₂ ≤ %85) olmak üzere üç grup olarak sınıflandırıldı. Gebelik haftalarına göre (34^{0/6}, 35^{0/6}, 36^{0/6}) oksijen histogram₁₋₅ grupları arasında ve oksijenizasyon durumunu gösteren hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi durumuna ait oranlar arasında fark saptanmadı (p>0.05). Birincil yatış tanılarına göre tanı grupları (solunum sıkıntısı n=39, YGT n=33, RDS ve neonatal pnömoni n=14, ENS ve beslenme güçlüğü n=14) birbirleriyle karşılaştırıldığında, hiperoksemi ve normoksemide geçirilen sürenin oranları benzer bulundu (p değerleri>0.05). Ancak hipoksemi oranları açısından tanı grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunduğu, YGT grubunda diğer iki gruba göre (neonatal pnömoni ve RDS birlikte, ENS ve beslenme güçlüğü birlikte) hipoksemi oranının daha düşük olduğu (p= 0.030, p=0.023), bu farkın benzer şekilde oksijen histogram₁₋₂ gruplarında da ortaya çıktığı gösterildi (tüm p değerleri<0.05). Bu sonuç YGT'de, diğer yatış tanılarına göre oksijen tedavisinde dalgalanmaların daha az ve prognozun daha iyi olduğunu düşündürmektedir. Sıklıkla YGT'nin kendini sınırlandıran ve daha iyi prognoza sahip bir hastalık olduğu bildirilmektedir (85). Bir çalışmada YGT tanısının geç preterm bebeklerde daha sık olduğu ve çoğu vakada serbest akış oksijen desteğinin yeterli olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada %55.4'ünde takipnenin 48 saat içinde düzeldiği rapor edilmiştir (86). Diğer yatış tanılarına göre YGT tanılı hastaların oksijen histogram₁₋₂ oranlarındaki azalma YGT'nin prognozu ile uyumludur. Bu durumu destekler nitelikte tanılara göre hastanede yatış sürelerinin dağılımına bakıldığında YGT grubundaki hastaların hastanede kalış süreleri daha düşük saptandı.

Çalışmamızda ilk 24 saatte solunum desteği almayan (n=8) hastalar ile serbest akış oksijen (n=7), NCPAP (n=22), NIVM (n=54), konvansiyonel MV (n=9) gibi solunum desteği alan hastaların hiperoksemi ve normoksemi değerleri arasında fark bulunmadı (p>0.05). Solunum desteği almayan hastalar ile serbest akış oksijen,

NCPAP, NIVM, konvansiyonel MV gibi solunum desteği alan hastaların hipoksemi değerleri arasında ise fark saptandı ($p<0.05$). Borenstein-Levin ve ark. yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza göre daha düşük gebelik haftasında olan (28 hafta) 73 yenidoğan bebeğin yaklaşık 6000'e yakın histogramı analiz edilmiş ve %81'in altında geçirilen SpO₂ süresi arttıkça hastaların oksijen ihtiyacının arttığının ve mekanik ventilatörden ayrılmasının zorlaştığını göstermişlerdir (87). Çalışmamızda da benzer şekilde SpO₂ değeri %85 ve altında geçirilen sürenin konvansiyonel mekanik ventilatör tedavisi uygulanan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterildi. Oksijen histogram ile izlem, ideal SpO₂ aralığı dışında kalan ya da dalgalanmaya neden olan risklerin varlığında hedef SpO₂ aralığını sağlayacak tedavi yönetimine yardımcı olabilir. Nitekim, Gentle ve ark. gebelik haftası <29 hafta olan prematüre bebeklerin yönetiminde oksijen histogram izlemini kullanarak ROP oranlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, ROP oranlarının %32.1' den %18'e azaldığını, hedef SpO₂ (%90-95) aralığında geçirilen sürenin ise %48.7' den %57.6' ya yükseldiğini, her iki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu gösterdiler ($p<0.0001$) (88). Oksijen histogram izleminin oksijen tedavisine katkısını gösteren çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, genellikle çalışma popülasyonları 32 hafta altı olup, çalışmaların çoğunda oksijen histogram izleminin oksijen tedavisi ilişkili morbiditelerin önlenmesinde olumlu katkıları olduğu rapor edilmiştir. Warburton ve ark. 32 haftalık 94 bebeğin histogram kayıtlarını incelediler, hastaları SpO₂ <%90 hipoksi, dakikadaki solunum sayısı>70 takipne olarak kabul ettiler. Bir günde hipoksi> %5 ve takipne> %30 olan hastaların solunum desteğine olan ihtiyaç duyma olasılığını daha yüksek buldular ($p<0.0001$) (105). Soonsawad ve ark. CPAP ile takip edilen ve CPAP'dan ayrılma kriterlerini karşılayan 32 hafta altı 101 yenidoğanın stabil olduklarından emin olmak için histogram takibi yöntemini kullanmışlardır (106).

Prematüre doğumların sıklığı azalmamaktadır, dünyada giderek artmaktadır ve önemli bir neonatal morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Prematüre doğumlardaki artışın başlıca nedeni geç preterm doğumların artmasıdır. Son zamanlarda bu artışının nedenleri sezaryen ve indüksiyon ile doğumlardaki artış, yardımcı üreme tekniği kullanım oranındaki yükseklik ve anne yaşının artması olarak ileri sürülmektedir (89). Yapılan bir çalışmada geç preterm bebeklerde sezaryen oranı %59.7 iken, term bebeklerde bu oran %32.5 bulunmuştur (90). Türkiye'de yapılan bir

çalışmada geç preterm doğumlardaki sezaryen oranı %85 olarak bildirilmiştir (91). Yine ülkemizde yapılan başka bir çalışmada geç preterm bebeklerdeki sezaryen oranı %86 gibi yüksek bir oranda bulunmuştur (11). Çalışmamızda geç preterm bebeklerdeki sezaryen oranı %83 olarak saptandı. Bu sonuç ülkemizden bildirilen oranlara benzerdi.

Geç preterm bebekler term bebekler gibi düşünülse de hem erken dönem hem de uzun dönemde daha fazla tıbbi problem yaşamaktadırlar. Yapılan çalışmalarda zamanında doğan bebeklerle karşılaştırıldığında geç preterm bebeklerde solunum problemleri, hipoglisemi, beslenme güçlüğü, indirekt hiperbilirubinemi, hipotermi ve enfeksiyon gibi morbiditelerin daha sık görüldüğü bildirilmektedir (92,93). Geç preterm bebeklerde solunum problemleri hastaneye yatışın en önemli nedenlerinden biridir. Wang ve ark.'nın yaptığı çalışmada term bebeklere kıyasla geç preterm bebeklerde solunum sıkıntısı gelişme riskinin 9 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (93). Ülkemizde yapılan, hastaların birden fazla tanılarının da gruplandırıldığı bir çalışmada, solunum sıkıntısı (%64.5), indirekt hiperbilirubinemi (%21), intrauterin büyüme geriliğinin (%20.2) en sık tanılar olduğu bildirilmişti (11). Scheuchenegger ve ark. Solunum sıkıntısı oranını %14.3; Atasay ve ark. ise bu oranı %30 saptamışlardır (91,94). Çalışmamızda solunumsal hastalıklar (solunum sıkıntısı:%39, YGT:%33, neonatal pnömoni:%9, RDS:%5) solunum dışı nedenlere (beslenme güçlüğü:%5, ENS: %9) göre belirgin yüksek saptandı. Bu fark çalışmanın yönteminde oksijen histogram izleminin uygulanabilmesi için belirli monitörler ile izlenen hastaların çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklanabilir.

Literatür incelendiğinde; Haroon ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise geç pretermelerde RDS sıklığı %16.5 olarak bildirilmiştir (95). Mally ve ark. geç preterm bebeklerde RDS oranını gebelik haftasına göre %3-9 arasında bulmuşlardır (96). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %12.8'inde RDS saptanmıştır (11). Çalışmamızda RDS sıklığı %5 olarak saptandı.

Preterm bebeklerde enfeksiyon riski immün sistemin immatür olması ve bu bebeklere invaziv girişimlerin fazla yapılması nedeniyle daha yüksektir. Geç preterm bebeklerin sepsis şüphesi ile değerlendirilmeleri, zamanında doğan bebeklerle kıyasla 4-5 kat fazladır (93). Binarbası ve ark. yaptıkları çalışmada, bu bebeklerde klinik

sepsis oranını %8.2 saptamışlardır (97). Atasay ve ark.'nın çalışmasında ise geç preterm bebeklerin enfeksiyon oranı %15 olarak bildirilmiştir (91). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada klinik sepsis oranı %10 olarak saptamışlardır (11). Çalışmamızda ENS oranı % 9 olarak saptandı.

Geç preterm bebeklerde beslenme güçlüğü bir diğer önemli sorundur. Binarbası ve ark. geç preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada %9.1 oranında beslenme sorunu bildirmiştir (97). Hakan ve arkadaşları beslenme güçlüğü oranını %11.6 olarak bildirmişlerdir (11). Çalışmamızda beslenme güçlüğü oranı %5 olarak saptandı.

Geç preterm bebeklerin zamanında doğmuş bebeklere kıyasla YYBÜ'de bakım gereksinimlerinin ve hastanede yatış sürelerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Binarbası ve ark. yaptıkları çalışmada geç preterm bebeklerin ortalama yoğun bakımda yatış süresini 6.7 gün, Celik ve ark. da 7.4 gün olarak bildirmişlerdir (97,98). Çalışmamızda da hastaların hastanede yatış süreleri ortalama 11.2 gün olarak saptandı. Tomashek ve ark. geç pretermdeki mortalite oranının term bebeklerden 3 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (99). Celik ve ark. geç preterm arasında mortalite oranını %2.1, Bulut ve ark. ise %0.8 olarak bildirmiştir (92,98). Ancak, çalışmamızdaki geç preterm bebeklerden hiçbirinde ölüm olmadı.

Sonuç olarak, geç preterm bebeklerde, yatış tanıları ve solunum desteği yöntemine göre oksijen histogram oranları arasında anlamlı fark saptandı. Oksijen histogram izlemi yatak başı uygulanan, pratik ve kantitatif sonuç veren izlem yöntemidir. Oksijen histogram analizi, yenidoğan bebeklerde solunum desteği için klinik kararlar verirken rehberlik edecek kantitatif veriler sağlar. Yenidoğan hastayı oksijen ilişkili morbiditelerden korumak, hasta ya da hastalığa özgü ideal SpO₂ hedeflerini araştırmak ve oksijen tedavi yönetimini geliştirmek için oksijen histogram sonuçlarının araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardı.

6. SONUÇLAR

- 1- İstatistiksel analize 100 hasta alındı. Hastaların anne yaşı ortalaması 28.95 ± 5.42 (minimum-maksimum: 18-43) yaş olup, %39'u 26-30 yaş arasında idi. Annelerin gebelikte aldığı kilo ortalaması 11.73 ± 3.75 kg olarak bulundu. Annelerin %78'i multipar doğum, % 21'inde çoğul gebelik ve %29'unda erken doğum eylemi olduğu saptandı. Annelerin %25'inde gebelikte herhangi bir ilaç kullanımı öyküsü olduğu, ilaç kullanan hastaların; Levotiroksin (%32) ve antikoagülan (%32) kullandığı saptandı.
- 2- Antenatal döneme ait maternal hastalıklar; GDM (%9), hipotroidi (%8) ve preeklampsi (%5), EMR (%9) saptandı.
- 3- Gebelik haftası ortalaması 36.67 ± 0.71 olup %48'inin gebelik haftası 36.0-36.6 arasında idi. Antenatal steroid uygulaması %45'inde saptandı.
- 4- Doğumların %83'ünün sezaryen doğum ile gerçekleşti. Hastaların %49'unda doğum odasında oksijen desteği yapıldı.
- 5- Hastaların doğum ağırlığı ortalama $\pm$ SS: 2593.35 ± 557.43 g ve baş çevresi ortalama $\pm$ SS: 33.55 ± 1.83 cm olarak saptandı.
- 6- Hastaların cinsiyet dağılımı %41'i kız, %59'u erkek bebek idi.
- 7- Hastaların %39'unun birincil yatış tanıları; solunum sıkıntısı (%39), YGT (%33), ENS (%9), neonatal pnömoni (%9), RDS (%5), beslenme problemi (%5) olduğu saptandı.
- 8- Hastaların ilk 24 saatte nabız oksimetre cihazı ile ölçülen SpO₂, kalp atım hızı (atım/dakika) ve Pİ (%) ortalama $\pm$ SS (minimum-maksimum) değerleri sırasıyla 95.65 ± 1.54 (%92-99), 136.09 (49.70-193.10) atım/dakika ve %0.88 (% 0.32-19.01) olarak hesaplandı.
- 9- Gebelik haftalarına göre üç grup (34^{0/6}, 35^{0/6}, 36^{0/6} hafta olan) arasında hastaların hipoksemi, hiperoksemi ve normoksemi oranları karşılaştırıldığında fark bulunmadı (tüm p>0.05).

- 10-** Gebelik haftalarına göre üç grup ($34^{0/6}$, $35^{0/6}$, $36^{0/6}$) arasında oksijen histogram₁₋₅ grupları ve kalp hızı histogram₁₋₅ grupları arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 11-** Solunum sıkıntısı ($n=39$), YGT ($n=33$), RDS ve neonatal pnömoni ($n=14$), ENS ve beslenme güçlüğü ($n=14$) tanılarına göre gruplandırılan hastaların izleminde oksijenizasyon açısından hipoksemi oranları arasında fark saptandı ($p<0.01$). Neonatal pnömoni ve RDS hastaları birlikte YGT grubu ile karşılaştırıldığında hipoksemi oranının daha yüksek olduğu ve farkın anlamlı bulunduğu tespit edildi ($p= 0.030$). ENS ve beslenme güçlüğü tanılarıyla yatırılan hastaların hipoksemi oranları YGT grubuna göre yüksek ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterildi ($p=0.023$). Diğer tanı gruplarının karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri >0.05).
- 12-** Solunum sıkıntısı ($n=39$), YGT ($n=33$), RDS ve neonatal pnömoni ($n=14$), ENS ve beslenme güçlüğü ($n=14$) tanı grupları birbirleriyle karşılaştırıldığında, hiperoksemi ve normoksemi oranları benzer bulundu (p değerleri >0.05).
- 13-** Solunum sıkıntısı ($n=39$), YGT ($n=33$), RDS ve neonatal pnömoni ($n=14$), ENS ve beslenme güçlüğü ($n=14$) tanısı olan hastaların oksijen histogram₁ oranları arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). Hipoksemi oranlarındaki farka benzer olarak RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü tanı gruplarında YGT grubuna göre oksijen histogram₁ oranları daha yüksekti. Ek olarak RDS ve neonatal pnömoni grubuna göre solunum sıkıntısı grubunda oksijen histogram₁ oranları daha düşük ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.02$).
- 14-** Solunum sıkıntısı ($n=39$), YGT ($n=33$), RDS ve neonatal pnömoni ($n=14$), ENS ve beslenme güçlüğü ($n=14$) tanı grubunda olan hastaların oksijen histogram₂ oranları arasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile YGT grubunda oksijen histogram₂ oranlarının hem RDS ve neonatal pnömoni grubundan hem de ENS ve beslenme güçlüğü grubundan düşük olduğu tespit edildi (Sırasıyla

düzeltilmemiş $p= 0.04$ ve $p=0.014$). Tanı grupları arasında oksijen histogram₍₃₋₄₋₅₎ oranları arasında fark bulunmadı.

- 15- İlk 24 saatte solunum desteği almayan (n=8) hastalar ile serbest akış oksijen (n=7), NCPAP (n=22), NIVM (n=54), konvansiyonel MV (n=9) gibi solunum desteği alan hastaların hiperoksemi ve normoksemi değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).
- 16- Solunum desteği almayan (n=8) hastalar ile serbest akış oksijen (n=7), NCPAP (n=22), NIVM (n=54), konvansiyonel MV (n=9) gibi solunum desteği alan hastaların hipoksemi değerleri arasında fark saptandı ($p<0.05$).
- 17- NCPAP (n=22) uygulanan hastalarda hipoksemi oranları hem solunum desteği almayanlara (n=8) hem de konvansiyonel MV (n=9) desteği alan hastalara göre daha düşük saptandı (sırasıyla düzeltilmemiş $p=0.036$, $p=0.048$).
- 18- NIMV (n=54) uygulanan hastalarda hipoksemi oranları hem solunum desteği almayanlara (n=8) hem de konvansiyonel MV (n=9) desteği alan hastalara göre daha düşük saptandı (sırasıyla düzeltilmemiş $p=0.013$, $p=0.016$).
- 19- Solunum desteği almayan (n=8) hastalar ile solunum desteği alan (n=92) hastalar arasında oksijen histogram gruplarının oranları arasında fark bulunmadı ($p>0.05$).
- 20- Tanı gruplarına göre (Solunum sıkıntısı, YGT, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü) hastaların solunum desteği yöntemleri arasında fark saptandı ($p<0.001$), ENS ve beslenme güçlüğü olan hastaların NCPAP, NIMV, konvansiyonel MV alma oranları solunum yetmezliği, YGT ve RDS ve konjenital pnömoni olan hastalara göre daha düşük bulundu ($p<0.001$).
- 21- Farklı yöntemlerle oksijen tedavisi alan hastaların tanı gruplarına göre (YGT, solunum sıkıntısı, RDS ve neonatal pnömoni, ENS ve beslenme güçlüğü) hastanede yatış süreleri arasında fark saptandı ($p<0.001$).

Kruskal Wallis çoklu karşılaştırma testi ile yapılan analizde bu farkın daha kısa yatış süresi olan YGT grubu ile diğer tüm tanı grupları arasında olduğu gösterildi (her üç $p<0.001$).

- 22-** Çalışmaya alınan tüm hastaların hastanede yatış süreleri ortalama $\pm$ SS, 11.20 ± 7.56 gün olup minimum ve maksimum yatış süreleri sırasıyla 1-50 gündür.



7. KAYNAKLAR

1. Kliegman, St Geme, Blum, Shah, Tasker, Wilson. Nelson Pediatri. 2021. 905–906 p.
2. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants – Changing trends and continuing challenges. Vol. 7, International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. King Faisal Specialist Hospital and Research Centre; 2020. p. 36–44.
3. Raju TNK, 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 Sep 1;118(3):1207–14.
4. World Health Organization (WHO). (2012). Born too soon: The global action report on preterm birth. Geneva: World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44864/9789241503433_eng.pdf?sequence=1.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2018). Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Ankara: Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilgi Sistemleri Genel Müdürlüğü. April 11, 2022. Available from: <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/44131/0/saglik-istatistikleri-yilligi-2021-haber-bultenipdf.pdf>.
6. Mense L, Waitz M. Spo2 histograms in preterm infants: A helpful tool for neonatologists? Respir Care. 2016 Apr 1;61(4):569–70.
7. Gilbert W. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. Obstetrics & Gynecology. 2003 Sep;102(3):488–92.
8. Escobar GJ. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. Arch Dis Child. 2005 Feb 1;90(2):125–31.
9. Pulver LS, Denney JM, Silver RM, Young PC. Morbidity and Discharge Timing of Late Preterm Newborns. Clin Pediatr (Phila). 2010 Nov 19;49(11):1061–7.
10. Clark SL, Miller DD, Belfort MA, Dildy GA, Frye DK, Meyers JA. Neonatal and maternal outcomes associated with elective term delivery. Am J Obstet Gynecol. 2009 Feb;200(2):156.e1-156.e4.
11. Nilay H, Nurcan C, Ayça AY, Esra Ö, Ulviye K. Geç Preterm Bebeklerde Erken Neonatal Dönem Sorunları. Fırat Tıp Dergisi/Fırat Med J 2020; 25 (2): 73-78.
12. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early School-Age Outcomes of Late Preterm Infants. Pediatrics. 2009 Apr 1;123(4):e622–9.
13. Engle WA. Morbidity and Mortality in Late Preterm and Early Term Newborns: A Continuum. Clin Perinatol. 2011 Sep;38(3):493–516.

14. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H. Perinatal Outcomes Associated With Preterm Birth at 33 to 36 Weeks' Gestation: A Population-Based Cohort Study. *Pediatrics*. 2009 Jan 1;123(1):109–13.
15. Salih Ç, Bayram D, Nilgün K, Hilal Ö, Muzaffer C, Nur Ö. Geç Pretermilerin Erken Dönem Sorunları Geç Preterm Bebeklerin Yenidoğan Dönemindeki Sorunları. 2018; *JCP* 2018;16(1):2-18.
16. Dole M. The Natural History of Oxygen. *Journal of General Physiology*. 1965 Sep 1;49(1):5–27.
17. Obladen M. History of Neonatal Resuscitation – Part 2: Oxygen and Other Drugs. *Neonatology*. 2009;95(1):91–6.
18. Saugstad OD, Sejersted Y, Solberg R, Wollen EJ, Bjørås M. Oxygenation of the Newborn: A Molecular Approach. *Neonatology*. 2012;101(4):315–25.
19. Vento M. Oxygen Supplementation in the Neonatal Period: Changing the Paradigm. *Neonatology*. 2014;105(4):323–31.
20. Vento M, Escobar J, Cernada M, Escrig R, Aguar M. The Use and Misuse of Oxygen During the Neonatal Period. *Clin Perinatol*. 2012 Mar;39(1):165–76.
21. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010 Mar 15;48(6):749–62.
22. Torres-Cuevas I, Cernada M, Nuñez A, Escobar J, Kuligowski J, Chafer-Pericas C, et al. Oxygen Supplementation to Stabilize Preterm Infants in the Fetal to Neonatal Transition: No Satisfactory Answer. *Front Pediatr*. 2016 Apr 19;4.
23. Sies H. Oxidative Stress: Introductory Remarks. Sies H, editor. *Oxidative Stress*. London: Academic Press; 1985. 1–8 p.
24. Herrmann JM, Dick TP. Redox Biology on the rise. *Biol Chem*. 2012 Sep 1;393(9):999–1004.
25. Sies H. Oxidative stress: A concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180–3.
26. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*. 1993;49(3):481–93.
27. Jakubczyk K, Dec K, Kałduńska J, Kawczuga D, Kochman J, Janda K. Reactive oxygen species - sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski*. 2020 Apr 22;48(284):124–7.
28. Schiavone S, Jaquet V, Trabace L KKH. Severe life stress and oxidative stress in the brain: From animal models to human pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:1475–90.
29. Yu BP. Approaches to anti-aging intervention: the promises and the uncertainties. *Mech Ageing Dev*. 1999 Nov;111(2–3):73–87.
30. Cabello-Verrugio C, Ruiz-Ortega M, Mosqueira M, Simon F. Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1–2.

31. Willcox J, Ash S, Catignani GL. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2004 Jul;44(4):275–95.
32. Valko M, Leibfriz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 2007;39(1):44–84.
33. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *Ukr Biochem J*. 2015;87(6):11–8.
34. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev*. 2007;87(1):315–424.
35. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, Bach JH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochem Int*. 2011;59(2):122–37.
36. Davis JM, Auten RL. Maturation of the antioxidant system and the effects on preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Aug;15(4):191–5.
37. Gao Y, Raj JU. Regulation of the Pulmonary Circulation in the Fetus and Newborn. *Physiol Rev*. 2010 Oct;90(4):1291–335.
38. Khaw KS, Ngan Kee WD, Chu CY, Ng FF, Tam WH, Critchley LAH, et al. Effects of different inspired oxygen fractions on lipid peroxidation during general anaesthesia for elective Caesarean section. *Br J Anaesth*. 2010 Sep;105(3):355–60.
39. Lara-Cantón I, Solaz A, Parra-Llorca A, García-Robles A, Millán I, Torres-Cuevas I, et al. Oxygen Supplementation During Preterm Stabilization and the Relevance of the First 5 min After Birth. *Front Pediatr*. 2020 Jan 31;8.
40. Sotiropoulos JX, Vento M, Saugstad OD, Oei JL. The quest for optimum oxygenation during newborn delivery room resuscitation: Is it the baby or is it us? *Semin Perinatol*. 2022 Oct;46(6):151622.
41. Wyckoff MH, Wyllie J, Aziz K, de Almeida MF, Fabres J, Fawke J, et al. Neonatal Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_1).
42. Aziz K, Lee HC, Escobedo MB, Hoover A V., Kamath-Rayne BD, Kapadia VS, et al. Part 5: Neonatal Resuscitation: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020 Oct 20;142(16_suppl_2).
43. Dawson JA, Kamlin COF, Vento M, Wong C, Cole TJ, Donath SM, et al. Defining the Reference Range for Oxygen Saturation for Infants After Birth. *Pediatrics*. 2010 Jun 1;125(6):e1340–7.
44. Andersson O, Mercer JS. Cord Management of the Term Newborn. *Clin Perinatol*. 2021 Aug;48(3):447–70.

45. Finer N, Leone T. Oxygen Saturation Monitoring for the Preterm Infant: The Evidence Basis for Current Practice. *Pediatr Res*. 2009 Apr;65(4):375–80.
46. O'Donnell CPF, Kamlin COF, Davis PG, Carlin JB, Morley CJ. Clinical assessment of infant colour at delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Nov 1;92(6):F465–7.
47. Vento M, Cheung PY, Aguar M. The First Golden Minutes of the Extremely-Low-Gestational-Age Neonate: A Gentle Approach. *Neonatology*. 2009;95(4):286–98.
48. Saugstad OD, Ramji S, Soll RF, Vento M. Resuscitation of Newborn Infants with 21% or 100% Oxygen: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology*. 2008;94(3):176–82.
49. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2009 Sep 1;124(3):e439–49.
50. Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Tan D xian, Gitto P, Barberi S, et al. Causes of Oxidative Stress in the Pre- and Perinatal Period. *Neonatology*. 2002;81(3):146–57.
51. Negro S, Boutsikou T, Briana DD, Tataranno ML, Longini M, Proietti F, et al. Maternal obesity and perinatal oxidative stress: the strength of the association. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(1):221–7.
52. Matyas M, Hasmasanu MG, Zaharie G. Antioxidant Capacity of Preterm Neonates Assessed by Hydrogen Donor Value. *Medicina (B Aires)*. 2019 Oct 30;55(11):720.
53. Shoji H, Koletzko B. Oxidative stress and antioxidant protection in the perinatal period. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007 May;10(3):324–8.
54. Marseglia L, D'Angelo G, Granese R, Falsaperla R, Reiter RJ, Corsello G, et al. Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radic Biol Med*. 2019 Oct;142:132–7.
55. Buonocore G, Perrone S, Tataranno ML. Oxygen toxicity: chemistry and biology of reactive oxygen species. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010 Aug;15(4):186–90.
56. Perrone S, Laschi E, Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in the fetus and in the newborn. *Free Radic Biol Med*. 2019 Oct;142:23–31.
57. Bhandari V. Molecular mechanisms of hyperoxia-induced acute lung injury. *Frontiers in Bioscience*. 2008;Volume(13):6653.
58. Carvalho CG, Procianoy RS, Neto EC, Silveira RC. Preterm Neonates with Respiratory Distress Syndrome: Ventilator-Induced Lung Injury and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. 2018;2018:1–4.
59. Vogel ER, Britt RD, Trinidad MC, Faksh A, Martin RJ, MacFarlane PM, et al. Perinatal oxygen in the developing lung. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 Feb;93(2):119–27.

60. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432–50.
61. Nascimben F, Peri FM, Impellizzeri P, Chimenz R, Cannavò L, Pellegrino D, et al. Role of oxidative stress in the pathogenesis of congenital cardiopathies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(4 Suppl. 2):85–90.
62. Bloom R, Yost CC. A consideration of neonatal resuscitation. *Pediatr Clin North Am*. 2004 Jun;51(3):669–84.
63. Aversa S, Marseglia L, Manti S, D’Angelo G, Cuppari C, David A, et al. Ventilation strategies for preventing oxidative stress-induced injury in preterm infants with respiratory disease: an update. *Paediatr Respir Rev*. 2016 Jan;17:71–9.
64. Cannavò L, Rulli I, Falsaperla R, Corsello G, Gitto E. Ventilation, oxidative stress and risk of brain injury in preterm newborn. *Ital J Pediatr*. 2020 Dec 23;46(1):100.
65. Saugstad OD. Oxygen and oxidative stress in bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med*. 2010 Jan 1;38(6).
66. Dauger S, Ferkdadi L, Saumon G, Vardon G, Peuchmaur M, Gaultier C, et al. Neonatal Exposure to 65% Oxygen Durably Impairs Lung Architecture and Breathing Pattern in Adult Mice*. *Chest*. 2003 Feb;123(2):530–8.
67. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J Transl Med*. 2018 Dec 20;16(1):36.
68. Wang J, Dong W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene*. 2018 Dec;678:177–83.
69. Rehan VK, Torday JS. The Lung Alveolar Lipofibroblast: An Evolutionary Strategy Against Neonatal Hyperoxic Lung Injury. *Antioxid Redox Signal*. 2014 Nov;21(13):1893–904.
70. Muramatsu Y, Ito M, Oshima T, Kojima S, Ohno K. Hydrogen-rich water ameliorates bronchopulmonary dysplasia (BPD) in newborn rats. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Sep;51(9):928–35.
71. Maridueno J, Ramagopal M, Hiatt M, Chandra S, Laumbach R, Hegyi T. Vascular endothelial growth factor levels and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Apr 18;35(8):1517–22.
72. Perrone S, Tataranno M, Buonocore G. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *J Clin Neonatol*. 2012;1(3):109.
73. Hsiao CC, Chang JC, Tsao LY, Yang RC, Chen HN, Lee CH, et al. Correlates of Elevated Interleukin-6 and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Levels in Tracheal Aspirates from Very Low

- Birth Weight Infants Who Develop Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Neonatol*. 2017 Feb;58(1):63–9.
74. Buonocore G. Biomarkers of oxidative stress in babies at high risk for retinopathy of prematurity. *Frontiers in Bioscience*. 2009;E1(2):e52.
 75. Patino M, Kurth CD, McAuliffe J. Monitoring the Neonate: Basic Science. In: *Neonatal Anesthesia*. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 173–89.
 76. Aoyagi T. Pulse oximetry: its invention, theory, and future. *J Anesth*. 2003 Nov 1;17(4):259–66.
 77. Mannheim PD. The Light–Tissue Interaction of Pulse Oximetry. *Anesth Analg*. 2007 Dec;105(6):S10–7.
 78. Levesque BM, Pollack P, Griffin BE, Nielsen HC. Pulse oximetry: What’s normal in the newborn nursery? *Pediatr Pulmonol*. 2000 Nov;30(5):406–12.
 79. Perkins GD, McAuley DF, Giles S, Routledge H, Gao F. Do changes in pulse oximeter oxygen saturation predict equivalent changes in arterial oxygen saturation? *Crit Care*. 2003;7(4):R67.
 80. Talke P, Stapelfeldt C. Effect of Peripheral Vasoconstriction on Pulse Oximetry. *J Clin Monit Comput*. 2006 Oct 18;20(5):305–9.
 81. Sahni R. Noninvasive Monitoring by Photoplethysmography. *Clin Perinatol*. 2012 Sep;39(3):573–83.
 82. Mense L, Waitz M. SpO₂ Histograms in Preterm Infants: A Helpful Tool for Neonatologists? *Respir Care*. 2016 Apr 25;61(4):569–70.
 83. Gentle S, El-Ferzli G, Winter L, Salas AA, Philips III JB. Oxygen saturation histogram monitoring to reduce death or retinopathy of prematurity: a quality improvement initiative. *Journal of Perinatology*. 2020 Jan 10;40(1):163–9.
 84. Borenstein-Levin L, Poppe JA, van Weteringen W, Taal HR, Hochwald O, Kugelman A, et al. Oxygen saturation histogram classification system to evaluate response to doxapram treatment in preterm infants. *Pediatr Res*. 2023 Mar 23;93(4):932–7.
 85. Türk Neonatoloji Derneği, Term Yenidoğan Solunum Sıkıntısı Tanı Tedavi Korunma Rehberi 2021. Available from: <https://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2022/01>.
 86. Chavan S, Malwade SD, Kumari S, Garud BP, Agarkhedkar S. Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Transient Tachypnea of the Newborn at a Tertiary Care Center in Western India. *Cureus*. 2022 Apr 7; 4(4)
 87. Borenstein-Levin L, Konikoff L, Solimano A. Clinical quantification of SpO₂ instability using a new histogram classification system: a clinical study. *Pediatr Res*. 2020 Mar 20;87(4):716–20.

88. Gentle S, El-Ferzli G, Winter L, Salas AA, Philips III JB. Oxygen saturation histogram monitoring to reduce death or retinopathy of prematurity: a quality improvement initiative. *Journal of Perinatology*. 2020 Jan 10;40(1):163–9.
89. Martin JA, Osterman MJK, Kirmeyer SE, Gregory ECW. Measuring gestational age in vital statistics data: Transitioning to the obstetric estimate. *National Vital Statistics Reports*; vol 64 no5. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2015. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr64/nvsr64_05.pdf.
90. Raju TNK, 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 Sep 1;118(3):1207–14.
91. Begüm A, Emel O, İlke A, Onur Ç, Saadet A, Tomris T. The Early Clinical Outcomes of Late preterm Newborns. 2010 Feb 2010; 4(1): 30-35.
92. Bulut C, Gursoy T, Ovali F. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants. *Balkan Med J*. 2016 Apr 11;33(2):198–203.
93. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical Outcomes of Near-Term Infants. *Pediatrics*. 2004 Aug 1;114(2):372–6.
94. Scheuchenegger A, Lechner E, Wiesinger-Eidenberger G, Weissensteiner M, Wagner O, Schimetta W, et al. Short-term Morbidities in Moderate and Late Preterm Infants. *Klin Padiatr*. 2013 Oct 24;226(04):216–20.
95. Haroon A, Ali SR, Ahmed S, Maheen H. Short-term neonatal outcome in late preterm vs. term infants. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014 Jan;24(1):34–8.
96. Mally P, Hendricks-Muñoz K, Bailey S. Incidence and Etiology of Late Preterm Admissions to the Neonatal Intensive Care Unit and Its Associated Respiratory Morbidities When Compared to Term Infants. *Am J Perinatol*. 2012 Oct 24;30(05):425–32.
97. Binarbası P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. *Türk Pediatri Arşivi* 2013; 48: 17-22.
98. 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013 Mar 31;26(5):459–62.
99. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk Factors for Neonatal Morbidity and Mortality Among “Healthy,” Late Preterm Newborns. *Semin Perinatol*. 2006 Apr;30(2):54–60.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı soyadı : Zeynep Berat Cantenur
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T.C.
Medeni Durumu : Bekar
E-posta adresi :
Telefon :
Yabancı dil bilgisi : İngilizce

II- Eğitimi

- 1) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi 2019-halen
- 2) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2008-2016
- 3) Kars Fen Lisesi 2003-2007
- 4) Gazi Ahmet Muhtar Paşa İlköğretim Okulu 1996-2003

III- Mesleki Deneyim

- 1) Kars İl Ambulans Servisi (2016-2019) (Pratisyen Hekim)
- 2) Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi (2019-halen)
(Uzmanlık Eğitimi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları)

VI- Katıldığı Program ve Etkinlikler

- 1) ÇİYAD (Çocuk İleri Yaşam Desteği) Eğitimi, Aralık 2021, Ankara
- 2) NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Eğitimi, Ocak 2022, Ankara
- 3) Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Eğitimi, Kasım 2022, Ankara

9. EKLER

Ek-1: ETİK KURUL ONAM FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-20-1243

1243-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Kliniği'nde yapılması planlanan “Geç Preterm Bebeklerde Oksijen Tedavisinin Yönetiminde Oksijen Histogram İzleminin Etkisi” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

28/10/2020

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara

İrtibat: Etik Kurul EKadıoğlu

Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Preterm Bebeklerde Oksijen Tedavisinin Yönetiminde Oksijen Histogram İzleminin Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLÂN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E1/1243/2020	Tarih: 28.10.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen Ankara Şehir Hastanesi Yeni Doğan Kliniği'nden Doç. Dr. Şerife Suna Oğuz sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Zeynep Berat Cantenur'un tezi olan "Geç Preterm Bebeklerde Oksijen Tedavisinin Yönetiminde Oksijen Histogram İzleminin Etkisi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Preterm Bebeklerde Oksijen Tedavisinin Yönetiminde Oksijen Histogram İziminin Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
TELEFON	0312 552 66 00
FAKS	0312 552 99 82
E-POSTA	ankarash.etikkurul@sağlık.gov.tr

BİLGİ BAŞVUKURULETİK
ERİ RU

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Şerife Sına Oğuz			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Yenidoğan			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
DESTEKLEYİCİ	-			
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ	-			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1			
	FAZ 2			
	FAZ 3			
	FAZ 4			
	Gözlemsel ilaç çalışması			
	Tıbbi cihaz klinik araştırması			
	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları			
	İlaç dışı klinik araştırma			
	Diğer ise belirtiniz: Analitik Çalışma			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	ÇOK MERKEZLİ	ULUSAL	ULUSLARARASI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Preterm Bebeklerde Oksijen Tedavisinin Yönetiminde Oksijen Histogram İzleminin Etkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilgili		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl. Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	İbbiti Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	K	E	H	
Prof. Dr. Doğan UNCUL	İbbiti Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Prof. Dr. Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Prof. Dr. Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Ertekin Utku ÇNAL	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Doç. Dr. Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E	K	E	H	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E	K	E	H	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	İşletmeci	E	K	E	H	

*:Toplantıda Bulunma

Ek-2: HASTA TAKİP FORMU

Geç Preterm Bebeklerde Oksijen Histogram İzlemi Çalışma Formu

Ad-Soyad		Dosya no		
Kabul no		Anne yaşı		Multiparite:
Antenatal steroid	Yok: Tek doz: İki doz:			
MgSO ₄ tedavisi				
Preeklampsi		Gestasyonel Diabet		
Gebelikte başka hast.		Gebelikte ilaç Kul.		
Gebelik Haftası		Doğum tarihi		
Doğum şekli		Cinsiyet	Kız:	Erkek:
Doğum ağırlığı/Baş çevresi		APGAR 1./5. dk		
Ağırlık persentil	SGA AGA LGA	Çoğul gebelik		
PPROM		EMR		
Klinik Koryoamnionit		Histol. Koryoamnionit		
Doğum Odası	Girişim yok: Oksijen: PPV: Entübasyon: Kalp masajı: İlaç uygulama:			
Klinik seyir	Hastanede yatış süresi: Şifa: Ölüm: Sevk:			
Taburculuk günü	Yatış hgb: Yatış HCT:			

Serbest akış oksijen	Mak-Min (ort) Satürasyon %	Oksijen histogram %					Mak-Min (ort) kalp hızı Atım/dk	Kalp hızı histogram %					Mak-Min (ort) PI %
		0-80	81-85	86-90	91-95	96-100		0-50	51-100	101-150	151-200	>201	