

T.C.
ZEYNEP KAMİL EĞİTİM
VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Klinik Şefi: Doç. Dr. Z. Aysu SAY

**GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDEKİ NEONATAL
MORBİDİTE VE MORTALİTENİN TERM
BEBEKLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi
Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN

İSTANBUL - 2011

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	2
SİMGELER VE KISALTMALAR	3
ŞEKİLLER	5
TABLolar	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
GEREÇ VE YÖNTEM	29
BULGULAR	32
TARTIŞMA	44
SONUÇLAR	49
ÖZET	51
KAYNAKLAR	53

ÖNSÖZ

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Ayşenur CELAYİR'e,

Uzmanlık eğitimim süresi içerisinde her zaman teorik ve pratik bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmeme katkıda bulunan kıymetli hocam Sayın Şef Doç. Dr. Z.Aysu SAY'a,

Tüm bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı sağlayan Sayın Şef Doç. Dr. Abdülkadir BOZAYKUT'a, Sayın Şef Prof. Dr. Fahri OVALI'ya ve Sayın Şef Uzm. Dr. Feyza M. YILDIZ'a, Sayın Şef Doç. Dr. Güner KARATEKİN'e,

Asistanlığım süresince yakın destek ve ilgilerini esirgemeyen Şef Muavinlerimiz Sayın Uzm. Dr. Feray GÜVEN'e, Sayın Uzm. Dr. Meral İNALHAN'a, kliniğimizin tüm değerli uzmanlarına, hemşire ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmamda da desteğini esirgemeyen ve 5 yıl boyunca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca benden desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren sevgili anneme, babama ve kardeşime ve tabiki sevgisi, üstün desteği ve sabrıyla her zaman yanımda olan canım eşime ve biricik oğluma teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Feyza USTABAŞ KAHRAMAN

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AGA : Appropriate for gestational age (Gebelik haftasına uygun doğum ağırlıklı)
- AAP : Amerikan Pediatri Akademisi
- B : Beta
- BIND : Bilirubin ile indüklenen nörolojik disfonksiyon
- °C : Santigrat derece
- Cl : Klor
- CMV : Sitomegalovirüs
- CPAP : Continious positive airway pressure (Devamlı pozitif havayolu basıncı)
- ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlıklı
- GDM : Gestasyonel diabetes mellitus
- EMR : Erken membran rüptürü
- HELLP: Hipertansiyon, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit sayısı
- HIV : Human immunodeficiency virus
- HSV : Herpes simpleks virüsü
- HT : Hipertansiyon
- IVF : İn vitro fertilizasyon
- İHB : İndirekt hiperbilirubinemi
- LGA : Gebelik haftasına göre büyük doğum ağırlıklı (Large for gestational age)
- MAS : Mekonyum aspirasyon sendromu
- NEK : Nekrotizan enterokolit
- NSD : Normal spontan doğum
- OR : Odds Ratio (Odds Oranı)
- PDA : Patent Ductus Arteriosus
- PPHT : Persistan pulmoner hipertansiyon
- PX : Pnömotorax
- RDS : Respiratuvar distres sendromu
- SGA : Small for gestational age (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı)
- TPB : Total parenteral beslenme
- TSB : Total serum bilirubini
- UDP : Uridin difosfat

YDGT : Yenidoğanın geçici takipnesi

YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım üitesi



ŞEKİLLER

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1. Geç prematürelerin gebelik haftasına göre dağılımı	34
Şekil 4.2. Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıklarının dağılımı	34
Şekil 4.3. Gebelik haftalarına göre sepsis değerlendirmesinin sıklığı	38
Şekil 4.4. Gebelik haftalarına göre beslenme problemi sıklığı	38
Şekil 4.5. Gebelik haftalarına göre sarılık sıklığı	39
Şekil 4.6. Geç prematüre ve term bebeklerde solunum sıkıntısı nedenleri	41
Şekil 4.7. Gebelik haftalarına göre solunum sıkıntısı sıklığı	41



TABLULAR

Sayfa No

Tablo 1. Geç-preterm infantlarda çeşitli bilirubin düzeyleri için önerilen müdahaleler	17
Tablo 2. Geç prematüre ve term bebeklerin demografik zellikleri	32
Tablo 3. Geç prematüre bebeklerde erken doğum nedenleri	35
Tablo 4. Geç prematüre ve term bebeklerde erken doğum nedenlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 5. Geç prematüre ve term bebeklerde yaşanan neonatal sorunların karşılaştırılması	37
Tablo 6. Geç prematüre ve term bebeklerde hastanede kalış süresi	39
Tablo 7. Geç prematüre ve term bebeklerde solunum sıkıntısı nedenleri	40
Tablo 8. Solunum problemi için risk faktörleri	42
Tablo 9. Geç prematüre ve term bebeklerde entübasyon, nasal CPAP ve hood uygulama sıklığının karşılaştırılması	42
Tablo 10. Mortalite için risk faktörleri	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri preterm doğumdur. 37. gebelik haftasını doldurmadan doğan tüm yenidoğanlar prematüre olarak kabul edilir. Ancak 34 haftanın altındaki prematürelerle, 34 hafta ve üzerinde doğan prematürelerin gelişimi ve problemleri birbirinden oldukça farklıdır. Son yıllarda 34^{0/7} - 36^{6/7} haftalar arasındaki doğum oranlarındaki artışla bu bebeklerdeki sorunlar dikkat çekmiş ve bu yaş grubundaki prematüreler için yeni bir tanımlama oluşturulmaya çalışılmıştır. 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Dalının düzenlediği bir panelde 34^{0/7} - 36^{6/7} haftalık doğan bebeklerin “geç prematüre” olarak adlandırılması önerilmiştir.

Neonatoloji alanındaki çalışmaların çoğu çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yani 1500 gramın altında doğan bebekler ile ilgilidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebekler sıklıkla 33. gebelik haftasının altındadır. 33 hafta üzerindeki prematürelerle ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Kadın doğum ve pediatri pratiğinde geç prematüre bebekler sıklıkla fonksiyonel ve gelişimsel olarak term bebekler gibi düşünülür ve alınan tıbbi kararlar ve uygulanan tedaviler buna göre yapılır. Ancak son yıllardaki klinik deneyimler bu yaklaşımın her zaman doğru olmadığını göstermektedir. Bu bebeklerin ÇDDA bebekler kadar olmasa da term bebeklere göre daha fazla solunum ve beslenme sorunları yaşadığı, sepsis, sarılık, hipoglisemi, uzun hastane yatışı gibi problemlerle daha sık karşılaştıkları düşünülmektedir.

Tüm bu problemler nedeniyle geç prematüre bebeklerin fizyolojik ihtiyaçlarının belirlenebilmesi, ortaya çıkabilecek sorunların erken fark edilmesi ve erken tedavisi açısından bu konuda deneyimli kişilerce izlenmeleri gerekmektedir. Bu bebeklerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler ne kadar iyi belirlenirse ortaya çıkabilecek problemlerle o kadar iyi baş edilebilir. Dünyada bu konuyla ilgili çalışmalar sınırlıdır. Ülkemizde ise henüz kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır.

Çalışmanın amaçları:

1. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde 01.05.2009-01.05.2010 tarihlerinde 34^{0/7} - 36^{6/7} hafta arasında doğan geç prematüre bebeklerde neonatal morbidite ve mortalite oranlarının ve obstetrik risk faktörlerinin belirlenmesi,

2. Geç prematüre bebeklerde solunum sıkıntısı, beslenme problemi, hipoglisemi, hipotermi, nekrotizan enterokolit, sarılık, sepsis sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi ve term bebeklerle karşılaştırılması,

3. Bu alışma sonrasında geç prematüre bebeklere taburculuk öncesi verilecek olan aile eğitiminin; taburculuk sonrasında poliklinik hizmetlerinin düzenlenmesi, izlem sıklığının belirlenmesi ve bu yolla geç prematürelere gelişebilecek sorunların erken fark edilmesi,

4. Çalışma sonucunda elde edilen veriler ışığında kadın doğum ve pediatri uzmanlarına doğumun zamanlamasıyla ilgili kararların alınması aşamasında yol gösterici olunması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

İntrauterin yaşamda fetus koruyucu bir ortamda hızla büyüyüp gelişir. Doğumla birlikte fetus bu koruyucu ortamdan dış dünyaya çıkar, yeni ortamda yaşamak için birçok biyokimyasal ve fizyolojik değişikliğe uğrar. Bebek ölüm riskinin en yüksek olduğu dönem, doğumu takip eden ilk 24 saattir. Yaşamın erken döneminde yenidoğan bebek metabolik, genetik, fizyolojik, sosyal, ekonomik ve çevresel olumsuz etkilere açıktır. Bu faktörler gebelik, doğum ve yenidoğan dönemini etkileyerek bebeğin sağlığında ciddi değişikliklere sebep olabilir (1,2,3).

Amerikan Pediatri Akademisi ile Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği, son menstrüel dönemin ilk gününden itibaren sayarak, 37. gebelik haftası (259. gün) bitmeden önce doğanları ($23^{0/7} - 36^{6/7}$) “preterm” infant olarak tanımlamaktadır (4). Ancak, “terme yakın” tanımlaması konusunda bir fikir birliği yoktur. 33. hafta ile term arasında geniş bir yaş aralığı olduğundan, preterm infant alt sınıflarını tanımlamak üzere “marginally preterm” (“sınırdaki preterm”), “moderately preterm” (“orta dereceli preterm”), “minimally preterm” (“minimal preterm”) ve “mildly preterm” (“hafifçe preterm”) gibi tanımlayıcı terimler kullanılmıştır (5). 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Dalının düzenlediği bir panelde $34^{0/7} - 36^{6/7}$ haftalık doğan bebeklerin “geç prematüre” olarak adlandırılması önerilmiştir.

Geç preterm doğumlar, 2002 yılında tüm preterm doğumların %74’ünü oluşturmuştur (6). Geçtiğimiz son on yılda, Amerikan tekil canlı doğumlar arasında geç preterm infantların (34-36. gestasyon haftaları) oranı 1992’de %6.9’dan 2002’de %7.7’ye yükselerek %11.6 oranında artmıştır. Bu artışın büyük oranda maternal komplikasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (7,8). Gebelikteki hipertansif bozukluklar, diyabet ve astım gibi bir takım hastalıklar, indüklenmiş ya da spontan preterm doğum için artmış risklerdir. Bir infantın preterm olarak doğum kararı, prematürite ile ilişkili morbidite ve mortalite riskleri dengelenerek alınır (9,10,11).

Geç prematüre bebekler termlerle karşılaştırıldığında; bu bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), persistan pulmoner hipertansiyon (PPHT), beslenme problemi, sarılık, hipoglisemi, sepsis, yeniden hastaneye yatış gibi problemler termlerden daha sık görülür (12-15). Uzun dönem nörogelişimsel çalışmalar sayıca

çok az olmakla birlikte bu bebeklerin ileride belirgin davranış problemleriyle karşı karşıya olduklarını gösteren bir yayın mevcuttur (16).

Geç preterm infantlar arasındaki morbidite riskini anlamak, yenidoğan uzmanlarına yardımcı olmak dışında obstetrik müdahale kararlarına yardımcı olmak açısından da önemlidir.

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

2.2. GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDE GÖRÜLEN SORUNLAR

2.2.1. Solunum Sorunları

Geç preterm yenidoğanda akut solunum sıkıntısı en sık karşılaşılan sorundur (17-20). Doğum sonrası solunum sıkıntısı yaşayan 34 - 36. gestasyon haftaları arasındaki yenidoğanlar yüksek risk altındadır. Bu infantlar sıklıkla oksijen ve ventilasyon desteğine ihtiyaç duyarlar (21). Geç-preterm yenidoğanların karşılaştığı solunum sorunları, yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), respiratuar distres sendromu (RDS), persistan pulmoner hipertansiyon, pnömoni ve apnedir. Bir araştırmaya göre geç-preterm yenidoğanların yaklaşık üçte birinde solunum sorunları ile karşılaşılır (12). Bu durum geç-preterm erkek infantlarda geç-preterm kızlara göre daha siktir.

Solunum sıkıntısı insidansı gestasyonel yaşın düşmesi ile özellikle 37. haftadan önce doğan infantlarda dramatik olarak artar (12,22,23). Term yenidoğanlara kıyasla geç-pretermelerde daha sık gözlenir (%4.2'a %28.9) (12). 38 - 40.gestasyon haftasında doğan infantlar ile karşılaştırıldığında 35. haftada doğanlarda solunum sıkıntısı 9 kat fazladır (14).

Gestasyonun son birkaç haftasında, fetüs uterin hayattan normal hayata sorunsuz geçiş için hazırlanır. Etkin oksijen-karbondioksit değişimi için alveolar alan aşırı sıvıdan temizlenir ve ventilasyon-perfüzyon uyumunu sağlamak için pulmoner kan akımı artar. (13).

Bu sürecin önemli bir kısmını, transepitelyal sodyum absorpsiyonu, vajinal doğum sırasında meydana gelen mekanik sıkıştırma ve Starling kuvvetleri içerir. Sıvı pulmoner epitel ile vasküler yapılara yönelir. Epitelyal sodyum kanallarının matürasyonu, doğumun başlaması ile tetiklenen endojen steroid ve katekolamine yanıt olarak gebeliğin son birkaç günü meydana gelir. Sodyum kanalının bozulmuş fonksiyonu veya inaktivitesi YDGT ve RDS'ye katkıda bulunur. Antenatal kortikosteroidlerin uygulanması 34. gestasyon haftasından önceki prematüre infantlarda RDS'den kaynaklanan mortalite ve morbiditede önemli bir azalma sağlar

ancak meta-analizler, RDS'nin önlenmesi açısından 34. Gestasyon haftasından sonraki infantlarda fayda sağlamadığını göstermiştir (24).

a. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS):

Respiratuvar distres sendromu yenidoğanlarda sürfaktan eksikliği sonucu gelişir. Klinik olarak taşipne, dispne, interkostal-subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu, siyanoz ve artmış oksijen ihtiyacı vardır. Hipoksemi, hiperkarbi, respiratuvar ve metabolik asidoz, dolaşım bozukluğu gelişir. Çoğu olguda semptom ve bulgular 3 gün içinde tepe yapar ve sonra kademeli olarak iyileşme süreci başlar. İyileşme sıklıkla spontan diürezin ortaya çıkışı ve daha düşük destekle oksijenasyonun sağlanabilmesi ile fark edilir. Hastalığın birinci gününde ölüm nadirdir. Genellikle 2-7. günler arasında hava kaçakları, pulmoner hemoraji ya da intraventriküler kanama ile ölüm olabilir. Akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm, hava bronkogramları ve buzlu cam görüntüsü vardır (25).

Respiratuvar distres sendromu prematür bebeklerdeki mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik haftasıyla ters orantılı olarak artar. Gebelik haftası 28 haftadan küçük bebeklerde %60- 80, 32- 36 haftada %15- 30, 37 haftadan büyüklerde %5 sıklıkta görülür. Diabetik anne bebeği olmak, prematürite, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, asfiksi, doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryen doğum, soğuk stresine maruz kalmak, daha önceden RDS'li kardeş öyküsü RDS açısından artmış risk faktörleridir.

Elektif sezaryen ile yapılan doğumlar özellikle doğum eylemi başlamadan yapıldığında hem term hem de geç prematürelere artmış RDS riski ile ilişkilidir. Bu grup hasta için “iatrojenik RDS” terimi kullanılmaktadır (26).

Uzamış erken membran rüptürü (EMR), kronik veya gebeliğin indüklediği hipertansiyon, antenatal steroid kullanımı RDS riskini azaltır.

Prenatal glukokortikoid tedavisi ile neonatal ölüm, RDS, intarventriküler hemoraji, nekrotizan enterokolit, solunum desteği, yoğun bakıma yatış ve ilk 48 saatte sistemik enfeksiyon azalır. Prematür erken membran rüptürü ve preeklampsi varlığında da etkilidir. Betametazonla deksametazona göre daha az kistik periventriküler lökomalazi görüldüğü için tercih edilir. Prenatal steroidler 34 haftanın altındaki tüm prematüre doğum eylemlerinde önerilir. Tedavi doğumdan en az 24 saat önce uygulanmalıdır. (27).

Respiratuvar distres sendromunun temel tedavisi mekanik ventilasyon ve sürfaktan uygulamasıdır. Destek tedavisi olarak normal vücut ısısı sağlanır, uygun sıvı tedavisi,

nutrisyonel destek ve yeterli kan basıncı sağlayacak dolaşım desteği verilir. PDA ve sepsis gibi durumlarda uygun tedavi yapılır.

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

Respiratuvar distres sendromu her ne kadar 33. gebelik haftasının altındaki yenidoğanların problemi ise de geç prematürelere de önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Clark'ın 2005 yılında yaptığı çalışmada geç prematüre bebeklerde solunum yetmezliğinin en sık nedenini %43'le RDS oluşturmuştur (18).

b. Yenidoğanın geçici takipnesi:

YDGT ilk olarak 1966 yılında Avery ve arkadaşları tarafından terme yakın doğan 8 yenidoğanda tanımlanmıştır (28). Daha çok term ve terme yakın yenidoğanlarda fetal akciğer sıvısının temizlenmesindeki gecikmeye bağlı olarak gelişen, bulguların genellikle 2 ile 5 gün içinde tamamen düzeldiği solunum sıkıntısıyla karakterize bir hastalıktır (29).

Yenidoğanın geçici takipnesi doğumdan sonraki ilk saatler içinde başlayan inlemeli solunum, takipne, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ve siyanozla kendini gösterir. Hava hapsine bağlı olarak göğüs ön arka çapında artış ortaya çıkabilir. Akciğer grafisinde havalanma artışı, perihiler damar gölgelerinde belirginlik, fissürlerde ödem, hafif kardiyomegali, interstisiyel ve plevral sıvı görülebilir (29). Tedavide en önemli nokta yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır. Benign bir hastalık olsa da artmış morbidite ile ilişkilidir (30).

İnsidansı yaklaşık olarak 1000 canlı doğumda 11'dir. Belirlenen risk faktörleri; prematürite, anneye uygulanan sedasyon, annede astım varlığı, anneye uzun süre hipotonik sıvı verilmesi, annenin β -mimetik ajan alması, fetal asfiksi ve sezaryenle doğumdur (29).

Intrauterin hayatta akciğer sıvısı aktif olarak alveoller içine sekrete edilir. Alveoller içinde 20- 30 cc/ kg kadar fetal akciğer sıvısı vardır. Bu sıvı alveoler apikal membrandaki klor kanallarından Cl^- 'un aktif sekresyonuyla oluşur. Fetal akciğer sıvısı alveolleri gererek akciğerlerin ekspansiyonuna ve doğumdan sonra fonksiyonel rezidüel kapasitenin oluşumuna yardımcı olur (31,32). Doğumdan sonra etkili gaz değişiminin oluşabilmesi için alveoller içindeki sıvının temizlenip alveollerin ventile olması ve uygun ventilasyon-perfüzyonu sağlamak için pulmoner kan akımının artması gerekir. Bunlardan herhangi birinin gerçekleşmemesi solunum sıkıntısına neden olur (33).

Doğumdan önce fetal akciğer sıvısının hangi mekanizmalarla temizlendiği halen tam anlaşılammıştır. Daha önceden bilinen “starling kuvvetleri” ve “vajinal sıkıştırma” emilen sıvının sadece küçük bir kısmından sorumludur. Fetal akciğer sıvısının temizlenmesindeki esas faktör epitelyal sodyum kanallarının amilorid duyarlı sodyum kanallarına dönüşümüdür. Epitelyal sodyum kanalı ekspresyonu termde en yüksek seviyeye ulaşır (34). Bu nedenle geç pretermelerde alveoler sıvının geri emilimi yetersizdir. Fetal akciğer sıvısının sekresyonu doğumdan birkaç gün önce azalır, doğum eylemi sırasında tamamen durarak sıvının geri emilimi başlar. Doğum eyleminin başlamasıyla birlikte salınan endojen katekolaminler ve steroidler epitelyal klor sekrete eden kanalların sodyum emen kanallara dönüşümünü artırır (35,36). Bu nedenle sezaryen ile özellikle de doğum eylemi başlamadan elektif olarak yapılan sezaryen ile doğumlar YDGT insidansını arttırmaktadır (37,38).

c. Pnömoni:

Yenidoğanlarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan pnömoninin YYBÜ’de insidansı %10’un üzerindedir.

Yenidoğanda mukosilyer aktivitenin yetersiz olması, konak savunma faktörlerinin zayıf olması, invaziv işlemler, endotrakeal entübasyon, barotravma ve hiperoksik zedelenme pnömoni gelişimi için risk faktörleridir (29).

Pnömoni doğum öncesinde plasental yolla, doğum sırasında ya da doğum sonrası dönemde oluşabilir. Plasental yolla gelişen pnömoniler sıklıkla viral kökenlidir. Herpes simpleks virüsü (HSV), sitomegalovirüs (CMV), adenovirüsler, Listeria monositogenes, Treponema pallidum plasental yolla pnömoniyeye neden olabilir (29).

Neonatal pnömoni en sık doğum sırasında edinilir. Uzamış EMR, annede koryoamniyonit varlığı, sık vajinal muayene, doğum eyleminin erken başlaması ve uzun sürmesi durumlarında mikroorganizmalar asendan yol ile enfeksiyon oluştururken pnömoni bebeğin doğum kanalından geçişi sırasında da oluşabilir (29).

En sık bakteriyel etkenler grup B streptokoklar ve gram (-) enterik basillerdir (29). Doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra kazanılan pnömoni patogenezi erken neonatal sepsis ile benzerdir.

Apne, solunum sıkıntısı, takipne, siyanoz, emmeme, hipoaktivite gibi bulgularla kliniğe gelebilir. İntrauterin hayatta kazanılan pnömonilerde intrauterin ölüm sıktır. Doğum eylemi sırasında kazanılan pnömonilerde klinik belirtiler sıklıkla ilk birkaç gün içinde ortaya çıkar. Postnatal dönemde oluşan pnömoniler ise daha geç bulgu verebilir (39).

Akciğer grafisinde infiltrasyon, hava bronkogramları, atılmış pamuk manzarası, atelettazi veya retikülogranüler görünüm olabilir. Özellikle grup B streptokok pnömonisini RDS'den ayırmak güçtür. Bu nedenle şüpheli olgularda kültür sonucu çıkana kadar antibiyotik tedavisi verilmelidir. Dünya Sağlık Örgütü de, ilk seçenek olarak ampisilin ve gentamisin kombinasyonunu önermektedir. Eğer S.aureus düşünülüyorsa penisilinaza dirençli penisilin ya da vankomisin tercih edilmelidir. Antimikrobiyal tedavinin süresi etkene bağlıdır. Gram negatif enterik basiller veya grup B streptokok enfeksiyonlarında 10 günlük, S.aureus pnömonisinde en az 3 haftalık tedavi önerilir (40).

d. Apne :

Apne 20 saniye veya daha uzun süren, satürasyon düşüklüğü ve bradikardinin eşlik ettiği solunum durması olarak kabul edilmektedir (41). Sıklıkla 1500 gramın altındaki prematüre bebeklerde görülür. Sıklığı doğumdan sonraki ilk 2 ay içinde azalır ancak çok küçük prematürelere postkonsepsiyonel 44. haftaya kadar devam edebilir (40).

Prematüre bebekler; yetersiz pulmoner irritan reseptörler, hipoksiye karşı baskılanmış solunum cevabı, larinksin uyarılmasıyla artmış solunum depresyonu ve üst havayolunun kolaylıkla obstrükte olabilmesi nedeniyle apne gelişimine yatkındırlar (40). Geç prematürelere de benzer nedenlerle apne geliştiği düşünülmektedir.

Bir solunum kontrol hastalığı olan apnenin, obstrüktif, santral ve mikst olmak üzere üç tipi vardır.

Obstrüktif apne; hava yolunun faringeal yetersizliği, boyun fleksiyonu, burun tıkanıklığı, üst solunum kaslarının inkoordinasyonu gibi nedenlerle kollabe olması ile oluşur. Santral apne; solunum kaslarına santral sinir sisteminden gelen uyarının azalması ile oluşur. Mikst apne; en sık görülen tiptir. Hem hava yolu kollapsı hem de santral olay birlikte ise oluşur.

Klinikte; bradikardi ve desaturasyon görülür. Yenidoğanda birçok hastalıkta apne ilk bulgu olabilir. Hipoglisemi, menenjit, ilaçlar, intraventriküler kanama, nöbetler doğrudan santral sinir sisteminin solunum kontrolünü baskılayarak; sepsis, şok, anemi gibi nedenler oksijen dağılımını bozarak; pnömoni, pulmoner hipertansiyon, kas güçsüzlüğü gibi nedenler ise ventilasyon sorunu ile apneye yol açarlar (40).

Metilksantinler (kafein ve teofilin) prematürelere apne ataklarını ve pozitif basınçlı ventilasyon kullanımını azaltır. CPAP özellikle faringeal tıkanıklığın başlattığı apnede etkin tedavi yöntemidir. Dirençli durumlarda entübasyon gerekebilir (40).

2.2.2. Hiperbilirubinemi

Prematürite hiperbilirubinemi için başlıca risk faktörüdür. Kernikterus riski artmıştır (42,43). Geç-preterm infantta sarılık, artmış bilirubin üretimi ve/veya azalmış bilirubin yıkımı nedeniyle artmış bilirubin yükünden kaynaklanır (44). Hiperbilirubinemi, postnatal hayatın ilk haftasında hastaneye yatışın en sık nedenidir (45). Hastaların çoğu için bu durum geçici ve genellikle selim iken, yüksek total serum bilirubininin nörotoksik etkileri olabilir. Düşük gestasyonel yaş ile artmış anlamlı hiperbilirubinemi riski arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (46). Konjüge olmayan bilirubini tolere edebilmesi açısından geç-preterm infant, term infanta kıyasla rölatif olarak immatür kalmaktadır. Geç-preterm infantta neonatal hiperbilirubinemi term infanta göre daha belirgindir (44). Geç-preterm infantta, 5 ila 7 gün süren serum bilirubin yüksekliği olur ve çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda görüldüğü gibi bu yükseklik ısrar etme eğilimindedir. Geç-preterm infantlarda, 38 ila 42.gestasyon haftasında olan infantlarla karşılaştırıldığında 2.4 kat anlamlı hiperbilirubinemi gelişmektedir (47,48).

Bilirubin hem katabolizmasının son ürünüdür. Hemin %75'i eritrositlerin hemolizi sonucu açığa çıkan hemoglobinin parçalanmasıyla oluşur. Plazmada unkonjuge haldeki bilirubin büyük oranda albümine bağlanarak karaciğere taşınır. Hepatosit içine alınan bilirubin hücre içi ligandinlere bağlanır. Daha sonra uridin difosfo (UDP) glukuronil transferaz enzimi ile suda çözünebilir hali olan mono ve diglukuronidlere konjuge edilir. Konjuge bilirubin safra yoluyla bağırsağa geçer. Yenidoğanda konjuge bilirubinin büyük çoğunluğu intestinal mukozada bulunan β -glukuronidaz enziminin aktivitesiyle tekrar unkonjuge hale dönüştürülür ve enterohepatik dolaşım yoluyla geri emilir. Bilirubinin bu enterohepatik dolaşımı yenidoğan sarılığı oluşumuna önemli katkıda bulunur. Diğer taraftan erişkinde kolonik bakterilerin etkisiyle konjuge bilirubin sterkobiline dönüştürülerek hızla vücuttan atılırken yenidoğanda yaşamın ilk günlerinde henüz yeterli bağırsak florası yoktur (49).

Geç prematüre bebekler termlerle benzer eritrosit döngüsü ve hem yıkım hızına sahiptir. Ancak bu bebekler bilirubin yükünün etkin olarak uzaklaştırılması aşamasında termlerden farklılık gösterirler. Geç prematürelerde hepatik bilirubin alımı ve bilirubin konjugasyonu termlere göre daha az gelişmiştir (50). UDP glukuronil transferaz aktivitesi yetersiz, ligandin miktarı termlere göre daha azdır (51). Bu nedenle geç prematüre bebeklerde yenidoğan sarılığı daha sık, daha ağır ve uzun sürelidir.

Prematüre yenidoğanlar termlerle karşılaştırıldığında kernikterus açısından artmış risk taşırlar (45). Geç prematürelerde bilirubin nörotoksitesi termlere göre daha erken dönemlerde görülür. Bu bebekler henüz tam aydınlatılmamış nedenlerle bilirubin bağımlı beyin hasarına

daha yatkındır (44). Bu nedenle İHB tedavi protokollerinde, prematür ve geç prematürlerde termlere göre daha düşük serum total bilirubin değerlerinde tedavi önerilir (46).

Geç prematürelere İHB gelişimi için en önemli risk faktörü bebeğin memeden emerek beslenmesidir. Emme-yutma koordinasyonu 34. gebelik haftasından itibaren gelişse de termler kadar yeterli değildir. Bu nedenle bu bebekler besleyici emme yeteneğini geç kazanırlar (52). Yetersiz emme değişik derecelerde dehidratasyona yol açarak bilirubinün enterohepatik dolaşımını ve sonuçta serum bilirubin yükünü artırır (45). Doğum ağırlığının fazla olması (large for gestational age, LGA) geç prematüre bebeklerde hiperbilirubinemi gelişimi açısından bir diğer risk faktörüdür. Bu bebeklerde oksitosin indüklemesi, doğumun forseps ya da vakumla yaptırılmasına bağlı hematoma gelişimi hiperbilirubinemi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca LGA bebeklerin çoğunlukla prematürelilikleri fark edilmemektedir (44).

Kernikterus hem term hem de prematürelere erkek cinsiyette iki kat daha sık görülmektedir (44,53). Erkeklerde serum bilirubin değerleri de kızlardan daha yüksektir.

Tablo 1. geç-preterm infantlarda çeşitli bilirubin düzeyleri için önerilen girişimleri özetlemektedir. Geç-preterm infantlarda kernikterusa ilerleme sinsi bir şekilde gerçekleşebilir. Doğumdan sonraki 72 saat içinde taburcu edilen geç-preterm yenidoğanlara taburculuk sonrası 2. ila 3. gün içinde (hayatın ilk haftası içinde) bir takip randevusu verilmelidir.

Tablo 1. Geç-preterm infantlarda çeşitli bilirubin düzeyleri için önerilen girişimler

BIND için risk faktörleri(AAP)	TSB sınır değeri ilk 48 saat (mg/dL)		TSB sınır değeri \geq 96 saat (mg/dL)	
	Fototerapi	Exchange	Fototerapi	Exchange
Yüksek(herhangi bir BIND risk faktörü ve 35-0/7 - 37-6/7 hafta)	11	18	15	19
Orta (35-0/7 - 37-6/7 hafta ve BIND risk yok)	13	20	18	22.5
Düşük (term infant ve BIND risk yok)	15	22	21	25

AAP: Amerikan pediatri akademisi; **BIND:** Bilirubin ile indüklenen nörolojik disfonksiyon

TSB: Total serum bilirubin; **BIND risk faktörleri:** izoimmn hemolitik anemi; glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği; anlamlı letarji, sepsis, asidoz, asfiksi, ısı instabilitesi ve <3.0 gr/dL serum albümin düzeyi.

Geç-preterm yenidoğanlarla ilgili diğer problem, bakımlarının normal yenidoğan olarak yapılması ve term infantlar gibi matür olarak düşünülmesidir. Hayatın ilk 72 saatinden önce bu infantların sağlıklı term infant gibi taburcu edilmesi bilirubinle indüklenen potansiyel nörolojik bozukluk insidansını arttırır (44). Sağlıklı olduğu düşünülerek taburcu edilen preterm infantlar, hiperbilirubinemi tedavisi için hastanelere tekrar başvururlar (44).

Geç-preterm infantta hiperbilirubinemi gelişiminin önlenmesi ve akut bilirubin ensefalopatisi ile kernikterus riskinin azaltılması, önleyici bir bakım ve taramayı gerektirir. Hastanede kısa süreli kalış (doğumdan sonra <48 saat) geç-preterm infantlar için önerilmemektedir. Amerikan Pediatri Akademisi risk altında olan infantlar için yakın taburcu takibini önermektedir (45).

Klinisyenlerin, yüksek bilirubin düzeyleri, yükselme oranı, süresi konusunda uyanık olmaları zorunludur (44).

2.2.3. Beslenme Toleransı

Gastrointestinal yolun matürasyonu, sindirim ve emilim yanı sıra, endokrin ve ekzokrin işlev için de önemlidir. Villus ve mikrovillus gelişimi dahil intestinal yolun uzunluğu ve yüzey alanındaki artışlar son trimesterde meydana gelir. Geç-preterm yenidoğanların büyük bir kısmı

bu gelişimsel farklılıklara rağmen zorlukla karşılaşmaksızın anne sütü ve formülü tolere edebilir. Geç-preterm yenidoğan düşük gastrik asit sekresyonu ve sınırlı pankreatik enzim aktivitesine rağmen, tüm protein formüllerini sindirebilmektedir (53-55). Azalmış safra asidi sekresyonu ve enterohepatik sirkülasyon, geç-preterm infantın yağları sindirmede zorlanacağına işaret eder. Ancak, orta zincirli trigliseritleri uzun zincirli trigliseritlerle karşılaştıran bir meta-analiz, preterm infantların kilo alımında bir farklılık göstermediğini ortaya koymuştur (56). Geç-preterm infantlar düşük laktaz aktivitesine rağmen karbonhidratı sindirebilirler. Prematüre infantlarda beslenme intoleransını arttıran intestinal motor fonksiyon immatüritesi vardır. İntestinal dismotilite genellikle 34. gestasyon haftasına kadar mevcuttur, ancak geç-preterm infantlarda bir süre daha devam edebilir. Emme ve yutma koordinasyonu sıklıkla 34.gestasyon haftasından önce yetersizdir. Anne sütü, prematüre infantların sağlığı için son derece önemlidir. Anne sütü ile beslenme, enfeksiyon ve inflamatuvar hastalık riskini azaltır, nörolojik gelişimi olumlu etkiler. Göz önünde bulundurulacak önemli bir nokta, seçilen beslenmeye göre infantın büyümesindeki yeterliliğidir. Geç-preterm infant için spesifik beslenme rejimleriyle ilgili küçük bir araştırma gerçekleştirilmiştir. Birçok beslenme önerileri, düşük doğum ağırlıklı infanta yöneliktir. 2.500 gr'dan düşük doğum ağırlığı, 1.501 ve 2.000 gr arası ile 2.001 ve 2.500 gr arasında doğum ağırlığı olan infantlar şeklinde alt gruplara ayrılabilir. Kalorik ve nutrisyonel alım yeterliliğinde yapılması gerekenler:

- Emzirilen infantın yetersiz kilo alımına veya aşırı kilo kaybına göre beslenme desteğine ihtiyaç duyup duymadığı
- Kullanılacak formül mama: term infanta yönelik bir formül mü yoksa taburcu sonrası zenginleştirilmiş bir preterm formül mü
- Geç-preterm infant gestasyonel yaş yönünden küçükse, kullanılacak beslenmeye doğum ağırlığı ile mi yoksa gestasyonel yaş ile mi karar verileceği
- Beslenme sırasında solunum güçlüğü; beslenme için infantın uyandırılma zorluğu; bir beslenme öğününün tamamlanmasında güçlük
- Beslenme sırasında letarji
- Beslenmeyi reddetme, beslenme sırasında öğürmeler, öksürmeler

Beslenme rejimini belirlerken gözönünde bulundurulacak olan stratejiler şu şekildedir:

- 34 ve 36.gestasyon haftaları arasında olan infantlar için anne sütü ilk tercih olmalıdır.
- Günde 8 ila 12 kez emzirilmelidir.
- Doğum ağırlığı 1.500 ve 2.000 gr arasında olan infant kilo alınca ve tam olarak anne sütü ile besleninceye kadar geçiş formülü ile desteklenmelidir.

Anne sütü zenginleştiricisi kullanımının gerekli olduğu durumlar:

- 34. gestasyon haftasından küçük infantlar
- 1.500'dan düşük doğum ağırlığı olan infantlar
- 2 haftadan daha fazla parenteral nütrisyonel destek gerektiren infantlar
- Beslenme durumunu, hidrasyonu ve kiloyu değerlendirmek üzere 48 ile 72 saat içinde tekrar değerlendirilmelidir.
- Doğum ağırlığı 1.500 ve 2.000 gr arasında olan formülle beslenen infantlar, 6 ila 9. aya kadar zenginleştirilmiş taburcu sonrası formül ile beslenmelidir. Kalsiyum ve fosfor düzeyleri takip edilmelidir.
- Büyüme parametreleri büyüme eğrisine göre belirlenmelidir.

Aşağıdaki durumlar geliştiğinde zenginleştirilmiş formülle beslenmeye son verilmelidir:

- İnfantın formülü tolere edememesi
- İnfantın 40gr./gün'den daha fazla olmak üzere aşırı kilo alması
- Yaşı için normal aralıkların üzerinde kalsiyum ve fosfor düzeyleri

Doğum ağırlığı 2.000 gr'dan fazla olan infantlarda yetersiz kilo alımı veya aşırı kilo kaybı nedeniyle besin desteği gerekli ise standart bir formül ile desteklenebilir.

Geç prematüre bebeklerdeki beslenme problemleri yenidoğan döneminde dehidratasyon, kilo kaybı, sarılık, hipoglisemi gibi bulgulara neden olarak, hastaneye yatışları arttırır (57,58). Bu nedenle anne sütü ile beslenme desteklenmelidir. Emzirme ve beslenme konusunda eğitimler verilerek beslenme açısından yakın izlem yapılmalıdır.

2.2.4. Hipoglisemi

Sağlıklı, erken beslenen, matür bebeklerde kan glukoz düzeyinin doğumdan sonraki 1-3 saatte 35mg/dl, 3-24 saatte 40mg/dl, 24 saatten sonra ise 45mg/dl altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Lucas ve arkadaşları prematüre bebeklerde, kan glukoz düzeyinin 47mg/dl altında olmasının kötü nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (59). Prematürite, hipotermi, hipoksi, maternal diyabet, maternal glukoz infüzyonu ve intrauterin büyüme geriliği, hipoglisemi insidansını arttıran faktörlerdir. Term infantlara kıyasla geç-preterm infantlarda, azalmış hepatik glikojen depoları ve gecikmiş hepatik glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin bir sonucu olarak hipoglisemi daha sık meydana gelir (60).

Hipogliseminin, term infantlarla karşılaştırıldığında 35 ile 36. gestasyon haftasında doğanlarda 5 kat daha fazla meydana geldiği bildirilmiştir (12).

Beynin temel enerji kaynağı glukozdur. Yenidoğanda üretilen glukozun %80'i beyin hücreleri tarafından kullanılır. Açlık durumunda beyin enerji kaynağı olarak keton cisimleri ve laktatı kullanır. Geç prematürelerde hipoglisemiye ketojenik yanıt yetersizdir. Bu nedenle geç prematürelerde hipoglisemiye bağlı nörolojik hasar daha sıktır (63).

Geç-preterm yenidoğanda hipogliseminin önlenmesi için, risk altındaki bebekler glukoz taraması ile değerlendirilmelidir. Geç-preterm yenidoğan, kan glukoz düzeyini 2.6 mmol/L'nin (47 mg/dL) üzerinde sürdürebilmelidir. İlk 6-8 saatte 1-2 saat, sonra en az 4-6 saat aralarla, beslenmeden önce kan glukoz düzeyine bakılmalıdır. Bu izlem en az iki ardışık ölçümde normal glukoz düzeyi elde edilene dek sürdürülmelidir. Enteral yolla beslenebileceği düşünülen, kan şekeri normal olan riskli bebekler, doğumdan hemen sonra ağızdan ya da beslenme sondasıyla anne sütü ile beslenmelidir. Ağızdan beslenen bebekte glukoz düzeyi düşük devam ederse, öncelikle beslenme miktarı ve sıklığı artırılmalı, hipoglisemi sürerse beslenme azaltılmadan, damar yoluyla 3ml/kg/saat %10 dekstroz (5mg glukoz/kg/dk) başlanmalıdır (64).

Konvülsiyon dışında hipoglisemiyle ilişkili diğer klinik bulguların olduğu durumlarda 2ml/kg, konvülsiyon varsa 4ml/kg %10 dekstroz puşe edilmelidir. Bu başlangıç tedavisinin ardından, glukoz verilme hızı 8mg/kg/dk olarak sürdürülmelidir. Hipoglisemi sürerse, glukoz miktarı 10-15mg/kg/dk ve daha fazlasına çıkılabilir. Ancak bu hız için %15-20 dekstroz verilmesi gerekirse göbek veni kullanılmalıdır. Uzamış hipoglisemide kortikosteroidler (hidrokortizon 5mg/kg/gün 12 saatte bir veya prednizon 2mg/kg/gün) verilebilir (64).

Kan glukozu %20 dekstroz veriliyor olmasına rağmen hipoglisemik düzeyde kalırsa hiperinsülinemi düşünülmeli ve diazoksit (10-20mg/kg/gün) başlanmalıdır. Dizaoksit yetersiz

kalırsa, somatostatin analogu oktreotit denenmelidir. Ağır ve devam eden hiperinsülinemide subtotal pankreatektomi gerekebilir (64).

Glukoz düzeyi, birkaç ardışık ölçümde normal oluncaya dek 2 saat arayla ölçülmelidir. Normal değer elde edildikten sonra infüzyon hızı azaltılırken, glukoz düzeyinin 4-6 saat arayla ölçülmesi yeterlidir. Glukoz düzeyi 24-48 saat süreyle normal sınırlarda olursa ve belirti yoksa tedavi kesilir (64).

2.2.5. Soğuk Stresi ve Hipotermi

Preterm yenidoğanlar düşük ortam sıcaklığında ısı kaybını önleyemez ve ısı üretimini arttıramazlar. Soğuk stresi riski en fazla doğumdan sonra görülür. Hipotermi nedenleri; preterm yenidoğanın immatür cildi, yüzey alanının doğum ağırlığına oranının fazla olması ve doğumhanedeki ortam koşullarıdır (yenidoğanın vücut ısısı ile doğumhane ortam sıcaklığı arasındaki büyük ısı değişimleri, odadaki hava akımı). Doğumhane ortam ısısındaki büyük değişimlerin yenidoğanın ısısı üzerinde önemli etkisi olduğu bildirilmiştir (65,66). Yenidoğanların yaklaşık %50'si doğumdan sonra soğuk stresi ile karşılaşır.

Yenidoğanda ısı üretim yolu, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bakılmaksızın yağ asitlerinin oksidasyonudur. Yağ asitleri deposu olan kahverengi yağ dokusu, mediastinal yapılar, böbrekler, skapula, aksilla ve ense etrafında yer alır. Soğuğa maruziyet norepinefrin salınımı ile sempatik sinir sistemini aktive eder. Norepinefrin, ısı üretimine neden olacak şekilde kahverengi yağ dokusunun hidrolizini uyarır. Geç-preterm yenidoğanlar term infantlara göre daha az kahverengi yağ dokusuna sahiptir. Bu nedenle geç-preterm infantlar, soğuk stresi ve hipotermi gelişimine daha eğilimlidir. Bir yenidoğan için normal vücut ısısı 36.5°C ila 37.4°C'dir (97.7° ila 99.3°F). Soğuk stresinin klinik belirtileri nonspesifiktir ve sepsis bulguları ile karışabilir. Bulgular arasında takipne, periferik vazokonstriksiyon, solukluk ve metabolik asidoz yer almaktadır. Bu nedenle, ısı kaybını en aza indirmek için yenidoğanı sıcak ve kuru tutarak termonötraliteyi sürdürmek preterm yenidoğan ilk bakımının önemli bileşenidir (65,66).

Isı kaybını en aza indirme stratejileri şu şekildedir:

- Doğumhane ve diğer tüm hasta bakım odalarının kışın %30, yazın %50 nem ile 22-26°C arası ısıda tutulması (67,68).

- Doğumdan sonra yenidoğanın hızla kurulanması
- Isı kaybını önlemek için yenidoğanın başının şapka ile örtülmesi
- Yenidoğanın ısı düzenini korumak için anne ile cilt temasının başlatılması
- Anne ile cilt temasının olmadığı sürede yenidoğan vücut sıcaklığını sürdürmede zorluk yaşıyorsa küvozde takip edilmesi

2.2.6. Neonatal Sepsis

Yenidoğan enfeksiyonu için başlıca risk preterm doğumdur (69). Geç-preterm infantlarda, fagositik hücresel savunma mekanizmalarının yetersiz olması ve immün sistem immatüritesi nedeniyle enfeksiyon riski artmıştır. Ayrıca preterm doğum, maternal antikörlerin geçişinde azalmaya yol açar (69). Yenidoğan yoğun bakım ünitesi ortamı da geç-preterm yenidoğanları nozokomiyal enfeksiyonlar açısından riske sokar.

Yenidoğan enfeksiyon insidansı, her 1.000 canlı doğumda yaklaşık 1 ile 8 olarak hesaplanmaktadır (70,71). YYBÜ'ne başvuran yenidoğanların %30 kadarında, kan kültürleri pozitifdir.

3 tip enfeksiyon söz konusudur (69,72).

1. Konjenital – intrauterin veya intrapartum kazanılan enfeksiyonlar
2. Erken başlangıçlı – hayatın ilk 7 gününde ortaya çıkan enfeksiyonlar
3. Geç başlangıçlı – ilk 7 günden sonra ortaya çıkan enfeksiyonlar

Konjenital enfeksiyonlar intrauterin veya intrapartum dönemde kazanılır. En yaygın enfeksiyon suşları; Toxoplasma gondii, rubella virüsü, sitomegalovirüs, herpes virüs, HIV, parvovirüs B19 ve Treponema pallidum'dur (72).

Erken başlangıçlı sepsis hayatın ilk 7 gününde meydana gelir ve perinatal olarak kazanılmış enfeksiyonlardan kaynaklanır (69,72). Erken başlangıçlı sepsisin nedeni genellikle maternal genital yolda bulunan mikroorganizmalardır. Bu mikroorganizmalar arasında, Streptococcus, Listeria monocytogenes, Escherichia coli, grup B streptococcus ile Candida yer almaktadır (69,72). Erken başlangıçlı sepsis mortalitesi %5'ten %50'ye kadar yükselmektedir (70,73,74). Sepsis gelişimini arttıran risk faktörleri arasında, preterm doğum, uzamış membran rüptürü (18 saatten fazla), maternal ateş ve koryoamniyonit yer almaktadır (75).

Geç başlangıçlı sepsis, hayatın 7. gününden sonra meydana gelir. Geç başlangıçlı sepsis sıklıkla fokal bir alanda ve daha yavaş seyirlidir (69,72). Erken başlangıçlı sepsisteki mikroorganizmalara ilaveten, geç başlangıçlı sepsise Staphylococcus aureus, Staphylococcus

epidermidis, Pseudomonas, Klebsiella ve Enterobacter de neden olmaktadır(69,72). Mortalitesi %2 ila %6'dır; ancak, geç başlangıçlı sepsisten sorumlu dirençli mikroorganizma suşları nedeniyle tedavisi daha zordur (72,76,77).

Çoğu epidemiyolojik enfeksiyon çalışmaları, çok düşük doğum ağırlıklı infantlar ile yürütülmektedir. Geç-preterm infantlar için son yıllara ait sınırlı sayıda veri mevcuttur. Ancak geç-preterm yenidoğan, term yenidoğanlara kıyasla sepsis açısından 3 kat daha fazla riske sahiptir (%36.7'ye %12.6; risk oranı 3.97) (12). Ayrıca, geç-preterm infantların %30'u 7 gün süresince antibiyotik tedavisi almaktadır.

Risk Faktörleri:

1. Maternal risk faktörleri: Annede malnütrisyon, cinsel yolla bulaşan hastalık, düşük sosyoekonomik düzey, grup B Streptokok ile kolonizasyon, uzamış EMR sepsis riskini artırır.

2. Peripartum risk faktörleri: İyi tedavi edilmemiş maternal idrar yolu enfeksiyonu, vajinal ve servikal enfeksiyonlar, maternal sepsis, annede odağı belirlenememiş ateş varlığı, EMR, koryoamniyonit peripartum risk faktörleridir. 24 saatten uzun süreli EMR varlığında sepsis insidansı %1'e çıkmaktadır. Koryoamniyonit ve uzamış EMR varlığında sepsis riski 4 kat artmaktadır. Prematürite ve düşük doğum ağırlığı artmış sepsis insidansı ile ilişkilidir (39). Amerika'da yapılmış bir kohort çalışmasında Anusha Sinha ve arkadaşları 36 hafta altındaki doğumlarda sepsisin relatif riskinin 3,7 kat arttığını saptamışlardır (78).

3. Neonatal risk faktörleri: Erkeklerde sepsis sıklığı daha fazladır. Mekanik ventilasyon, umbilikal ve santral ven kateterizasyonu, uzun süreli hastane yatışı, uzun süreli total parenteral beslenme (TPB), RDS gibi prematüriteye bağlı faktörler sepsis riskini arttırmaktadır (79).

4. Diğer risk faktörleri: Uzun süreli antibiyotik kullanımı, YYBÜ'nin kalabalık oluşu, YYBÜ'nde çalışan personelin sayıca yetersiz oluşu, ünitelerde kullanılan cihazların kontaminasyonu enfeksiyon gelişimi açısından diğer risk faktörleridir.

Neonatal enfeksiyon geç-preterm yenidoğanda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Klinik belirtilerin dikkatli değerlendirmesi, sepsis riskini ve enfeksiyonla ilişkili komplikasyonları azaltır. Bu infantların maternal ve perinatal tam öyküsü alınmalı, uygun antibiyotik tedavisi ve sağlık hizmetleri ekibi tarafından dikkatli enfeksiyon kontrolü uygulanmalıdır.

2.2.7. Polisitemi

Venöz hematokritin %65 üzerinde olmasıdır. Bu değer kan vizkozitesinin katlanarak arttığı gözlemine dayanarak seçilmiş bir değer ise de Drew ve arkadaşları $hct > \%65$ olanların % 47 sinin hipervisköz olduğunu ve hipervisköz olanların da sadece % 23 ünün polisitemik olduğunu bildirmişlerdir (80,81).

Polisitemik yenidoğanların çoğunda semptom yoktur. Semptom varsa genellikle hiperviskoziteye ve doku perfüzyonunun iyi olmamasına veya hipoglisemi, hipokalsemi gibi eşlik eden metabolik sorunlara bağlıdır. Sık görülen erken semptomlar; pletore, siyanoz, letarji, hipotoni, emme güçlüğü ve tremordur. Polisiteminin klinik etkileri ayrıca serum bilirubin, glukoz, kalsiyum, kan üre nitrojeni ve kreatinin düzeyleri ve trombosit sayısı ile de belirlenir. Asemptomatik, klinik olarak iyi görünen polisitemik yenidoğanların tedavi edilip edilmemesi tartışmalı iken, semptom veren veya $hct > \%70$ olanların tedavi edilmesi gerekir. Tedavide hipovolemiye yol açmadan eritrosit kitlesini azaltmak üzere serum fizyolojik veya % 5 albüminli serum fizyolojik ile parsiyel kan değişimi uygulanmaktadır (80,81).

2.2.8. Nekrotizan Enterokolit

Nekrotizan enterokolit (NEK), primer olarak prematüre bebekleri etkileyen ağır bir gastrointestinal patolojidir. Yenidoğan bakımındaki ilerlemelere, ileri klinik ve bilimsel araştırmalara rağmen halen etiyojisi tam anlaşılamamış mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır.

İnsidansı değişik merkezlerde farklılık göstermekle birlikte %3- 28 arasındadır. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile NEK insidansı arasında ters orantı vardır (82,83). Prematürelere, %90-95, term bebeklerde %5- 10 oranında görülür. Geç prematürelere insidansına ait bir çalışma henüz yoktur (84).

Nekrotizan enterokolit gelişimindeki en önemli risk faktörü prematüredir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar tam aydınlatılamamakla birlikte prematüre bebeklerde barsak motilitesi, kan akımı, sindirim yeteneği, barsağın bariyer fonksiyonundaki immatürite; bakteri kolonizasyonu ve inflamatuvar yanıtta farklılığın hastalığın gelişimini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (84).

Diğer olası risk faktörü enteral beslenmedir. Nekrotizan enterokolitli bebeklerin % 90'ından fazlası enteral olarak beslenmiştir. Anne sütü ile beslenen bebekler, formula ile beslenen bebeklerle karşılaştırıldığında NEK riski 3- 10 kat daha azdır (85).

Asfiksi, polisitemi, bakteriyel kolonizasyon diğer risk faktörleridir. Term bebeklerde NEK hemen her zaman asfiksi, konjenital kalp hastalığı, intrauterin büyüme geriliği, kan değişimi, hiperviskozite, umbilikal kateter varlığı gibi risk faktörüyle ilişkilidir (84).

Batın distansiyonu, kusma, gastrik rezidü, batın hassasiyeti, letarji, apne, bradikardi, batında renk değişikliği, solunum sıkıntısı klinik bulgularıdır. İlerleyen vakalarda barsak perforasyonu, peritonit ve şok görülebilir. Klinik bulgular erken dönemde sepsisle karışabilir. NEK evrelemede modifiye Bell Kriterleri kullanılır (86).

Tanı klinik olarak şüphelenilen olgularda radyolojik ve laboratuvar bulguları ile koyulur. Özel bir tanısal testi yoktur. Ayakta direk batın grafisinde ilk evrelerde ileus, barsak duvarı ödemi gibi özgül olmayan bulgular görülür. İlerleyen evrelerde pnömotozis intestinalis, portal venede hava, batında serbest hava görünümü ortaya çıkar. İlk evrelerden itibaren gaitada gizli kan pozitifliği görülebilir. Laboratuvarda lökositoz, nötropeni, trombositopeni, koagülasyon bozukluğu, metabolik asidoz olabilir.

Sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, destek tedavisi, beslenmeye ara verilmesi, gastrik dekompresyon, antibiyotik tedavisi önemlidir. Gerekli vakalarda perkütan drenaj ve cerrahi tedavi uygulanır. Hastaların %20-40'ında cerrahi gerekir (87).

Nekrotizan enterokolite bağlı mortalite %10- 30 arasındadır. Hayatta kalan hastalarda kısa barsak sendromu, barsak striktürü, nörogelişimsel bozukluklar, serebral felç gelişebilir (84).

Prematüre doğumların önlenmesi, anne sütüyle beslenme, minimal enteral beslenme olarak adlandırılan düşük volümlerle ve yavaş artırımlarla yapılan beslenme NEK sıklığının azaltılmasında önemlidir (84).

2.2.9. Yüksek Riskli Gebelikler

Düşük riski, fetal ölüm, erken doğum, intrauterin büyüme geriliği, fetal veya neonatal hastalıklar, konjenital malformasyonlar, mental retardasyon ve diğer risklerin arttığı gebelikler yüksek riskli gebelik olarak adlandırılır. Gebe kadınların %10-20 si yüksek riskli olarak tanımlanır (88).

En düşük neonatal mortalite oranları; anne yaşının 20-30 yaş arası olduğu ve annenin yeterli prenatal bakım aldığı bebeklerde görülür. Adolesan gebelerde ve 40 yaş üstü kadınlarda, intrauterin büyüme geriliği, fetal distres ve fetal ölüm riski artmaktadır. İlerlemiş anne yaşı, kromozomal ve kromozom dışı malformasyonların oluşma riskini artırır.

Maternal hastalıklar, çoğul gebelikler, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar ve sigara riski artırır. Kullanılan yardımcı üreme teknikleri; düşük doğum ağırlığı, majör doğum defektleri ve çoğul gebelik riskini artırır. Ayrıca bu bebeklerde düşük doğum ağırlığı, prematürite ve ikiz olma; serebral palsy riskini arttırmaktadır (88).

Erken doğum, yüksek riskli gebeliklerde siktir. Erken membran rüptürü, tüm gebeliklerin % 1 inde, preterm doğumların ise % 30-40 ında görülür ve prematüriteliğin önde gelen nedenlerinden biridir. Erken membran rüptürünün doğumdan 24 saatten daha önce olması, fetal enfeksiyon ve prematüre doğum riskini artırır. 37. haftadan önce başlayan EMR de doğum eyleminin başlamasına kadar uzun bir süre geçer ve bu durum beraberinde kordon prolapsusu, oligohidramnios, abruptio plasenta, fetal malpozisyon riskini getirir; bu süre 7 günden uzun sürerse pulmoner hipoplazi, uterusu bağlı deformasyonlar ve ekstremitte kontraktürleri gelişebilir. Uzayan ve zor olan doğumlarda mekanik ve hipoksik hasar riski artar (88).

Polihidramnios ve oligohidramnios yüksek riskli gebelik belirtisidir. 3. trimestrdan sonra volümün 2000 ml den fazla olması polihidramnios, 500 ml den az olması oligohidramnios göstergesidir. Gebeliklerin % 1- 3 ünde polihidramnios, % 1-5 inde oligohidramnios görülür.

Sezaryenle doğan bebeklerde oluşan problemler, genellikle operasyonu gerektiren nedene veya uzun süren maternal anesteziye bağlıdır. Streste olmayan, yaşayan immatür fetusta özellikle makat prezentasyonu söz konusu ise sezaryenle doğum, vajinal doğumun oluşturacağı stres ve uterus kasılmalarının anoksik etkilerinden daha az risk taşır (88).

Yüksek riskli gebelik oluşturan durumlar:

- Ekonomik
 - Yoksulluk
 - İşsizlik
 - Prenatal bakım alamama

- Kültürel – Davranışsal
 - Düşük eğitim düzeyi
 - Sağlık kurumuna başvuramama
 - Prenatal bakım yetersizliği
 - Sigara, alkol, ilaç kullanımı, ilaç bağımlılığı
 - Anne yaşının 20 yaşından küçük veya 35 yaşından büyük olması
 - Evlenmemiş olma
 - Gebelikler arası srenin kısısalığı
 - Stres
- Biyolojik – Genetik
 - nceki düşük doğum ağırlıklı veya preterm bebek
 - Boya göre zayıf olma
 - Gebelikte az kilo alma
 - Kısa boy
 - Yetersiz beslenme
 - Akraba evliliği
 - Genetik hastalıklar
 - Annenin doğum ağırlığının düşük olması
- Reprodüktif
 - nceki sezaryenle doğum
 - nceki infertilite
 - Yardımcı reme teknikleri ile döllenme
 - Uzamış gestasyon
 - Uzamış doğum
 - nceki doğumlardan serebral palsy, mental retardasyon, doğum travması, konjenital anomalisi olan bebek varlığı
 - Anormal duruş (makat)
 - oğul gebelik
 - Erken membran rüptürü
 - Enfeksiyonlar (sistemik, amniyotik, ekstraamniyotik, servikal)
 - Preeklampsi, eklampsi
 - Uterus kanaması (abruptio placentae, placenta previa)

- Parite (0 veya 5 ten fazla)
- Uterus veya serviks anomalileri
- Fetal hastalıklar
- Anormal fetal büyüme
- İdiyopatik erken doğum
- İyatrojenik erken doğum
- Tıbbi
 - Diabetes mellitus
 - Hipertansiyon
 - Konjenital kalp hastalıklar
 - Otoimmün hastalıklar
 - Orak hücreli anemi
 - TORCH enfeksiyonları
 - Tekrarlayan cerrahi işlemler
 - Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
 - Annenin hiperkoagülasyon durumu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda, geç prematüre bebeklerle term bebeklerdeki obstetrik risk faktörleri ve mortalite ve morbidite araştırılarak karşılaştırıldı. Çalışmaya Mayıs 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 34^{0/7} - 36^{6/7} gebelik haftaları arasında doğmuş geç prematürelere ile aynı tarihler arasında 37^{0/7} - 41^{6/7} gebelik haftaları arasında doğmuş term yenidoğanlar alındı. Çalışma grubuna 250 geç prematüre ve kontrol grubuna rastlantısal olarak seçilen 250 term bebek dahil edildi. Çalışmada geç prematüre ve term yenidoğan izlem formu kullanıldı.

3.1 GEÇ PREMATÜRE VE TERM BEBEKLERDE OBSTETRİK RİSK FAKTÖRLERİ VE MORBİDİTE – MORTALİTE AÇISINDAN FARKLILIKLAR

ADI-SOYADI:

PROTOKOL NO:

TEL NO:

ÖĞRENİM DURUMU:

İLKÖĞRETİM:

LİSE:

ÜNİVERSİTE:

Y.LİSNAS/
DOKTORA:

ANNE MESLEĞİ:

EV HANIMI:

İŞÇİ:

MEMUR:

SERBEST:

OBSTETRİK ÖZGEÇMİŞİ

YAŞ:

PARİTE:

GRAVİDA:

ABORTUS: KÜRETAJ:

YAŞAYAN:

PREMATÜRE KARDEŞ
DOĞUM ÖYKÜSÜ:

ANOMALİLİ BEBEK DOĞUM
ÖYKÜSÜ:

ÖLÜ DOĞUM ÖYKÜSÜ:

AKRABA EVLİLİĞİ:

KAN GRUBU

UYGUNSUZLUĞU:

ANNE

BEBEK

YETERSİZ ANTENATAL
İZLEM:

İNFERİLİTE TEDAVİSİ:

GEBELİKTE İLAÇ
KULLANIMI:

GEBELİKTE SİGARA
KULLANIMI:

ALERJİ:

HİPERTANSİYON:

KALP HASTALIĞI:

BULAŞICI HASTALIK:

DM:

GDM:

PREEKLAMPSİ,EKLAMPSİ:

GENİTOÜRİNER
ENFEKSİYON:

ÇOĞUL GEBELİK:

EMR:

HİDRAMNİYOS: OLİGOHİDRAMNİYOS:

DOĞUM ÖNCESİ STEROİD:

IVF:

GESTASYON YAŞI: SAT'A GÖRE: USG
GÖRE:

DOĞUM TARİHİ:

DOĞUM ŞEKLİ: APGAR:

DOĞUM KİLOSU:

CİNSİYETİ:

YENİDOĞAN YOĞUN
BAKIM ÜNİTESİNE YATIŞ
NEDENİ:

SOLUNUM PROBLEMİ:

TTN:

APNE:

PNÖMONİ:

RDS:

MAS:

DİĞER:

ENTUBASYON:

SURFAKTAN:

SEPSİS:

NEC:

SARILIK:

HİPOTERMİ:

HİPOGLİSEMİ:

BESLENME PROBLEMİ:

BESLENME ŞEKLİ:

HASTANEDE KALIŞ
SÜRESİ:

SONUÇ (TABURCU/EX):

3.2. İSTATİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler SPSS 15.0 bilgisayar paket programına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı. Süreklilik gösteren veriler ortalama \pm standart sapma, frekans verileri ise yüzde ile ifade edildi. Ölçüm ile elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile araştırıldıktan sonra Mann-Whitney-U testi ile değerlendirildi. Frekans verilerinin karşılaştırılmasında ve bağımlı değişkenler için risk faktörlerinin belirlenmesinde ki- kare testi kullanıldı. Risk açısından anlamlı olanlara lojistik regresyon analizi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubunun ortalama anne yaşı $28,24 \pm 6,56$ yıl, kontrol grubunun ortalama anne yaşı $27,5 \pm 5,8$ yıl istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,180$). Çalışma grubunun ortalama doğum ağırlığı $2111,9 \pm 503,6$ gram, kontrol grubunun ortalama doğum ağırlığı $3078,8 \pm 586,5$ idi. Çalışma grubunun ortalama doğum haftası $34,64 \pm 0,82$, kontrol grubunun ortalama doğum haftası $38,88 \pm 1,24$ idi.

Geç prematüre ve term bebeklerin demografik özellikleri ve karşılaştırılması Tablo 2.'de görülmektedir.

Tablo 2. Geç prematüre ve term bebeklerin demografik özellikleri

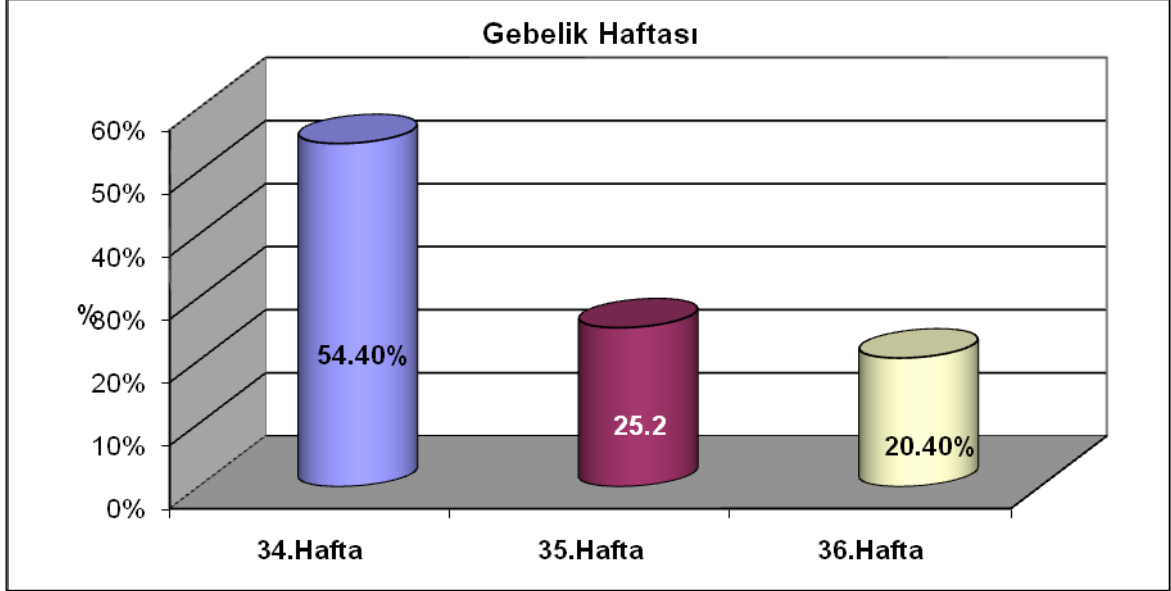
	Geç Premature Grubu		Term Grubu			
Doğum Ağırlığı (gram)	$2111,9 \pm 503,6$		$3078,8 \pm 586,5$			
Doğum Haftası	$34,64 \pm 0,82$		$38,88 \pm 1,24$			
Cinsiyeti	Kız	116	46,4%	125	50,0%	$\chi^2: 0,649$
	Erkek	134	53,6%	125	50,0%	$p=0,421$
Doğum Şekli	NSD	65	26,0%	117	46,8%	$\chi^2: 23,3$
	C-S	185	74,0%	133	53,2%	$p=0,0001$
Anne Yaşı	<18 Yaş	1	0,4%	4	1,6%	
	18-35 Yaş	216	86,4%	213	85,2%	$\chi^2: 1,82$
	35 Yaş	33	13,2%	33	13,2%	$p=0,402$
Doğum Kilosu	AGA	199	79,6%	191	76,4%	
	SGA	39	15,6%	36	14,4%	$\chi^2: 3,74$
	LGA	12	4,8%	23	9,2%	$p=0,154$
Çoğul Gebelik	Yok	201	80,4%	238	95,2%	$\chi^2: 25,5$
	Var	49	19,6%	12	4,8%	$p=0,0001$
	Yok	230	92,0%	243	97,2%	$\chi^2: 6,6$

Prematüre Kardeş Doğum Öyküsü	Var	20	8,0%	7	2,8%	p=0,01
	Yok	206	82,4%	205	82,0%	$\chi^2: 0,014$
Akraba Evliliği	Var	44	17,6%	45	18,0%	p=0,907
	Yok	79	31,6%	131	52,4%	$\chi^2: 22,2$
Antenatal Sorun	Var	171	68,4%	119	47,6%	p=0,0001
	Yok	221	88,4%	230	92,0%	$\chi^2: 1,8$
Sigara	Var	29	11,6%	20	8,0%	p=0,176
	Yok	219	87,6%	250	100,0%	$\chi^2: 33$
Doğum Öncesi Steroid	Var	31	12,4%	0	0,0%	p=0,0001
	Yok	219	87,6%	250	100,0%	$\chi^2: 33$

AGA: Appropriate for gestational age (Gebelik haftasına göre uygun doğum ağırlığı), **LGA:** Large for gestational age (Gebelik haftasına göre yüksek doğum ağırlıklı), **SGA:** Small for gestational age (Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı), **C-S:** Sezaryen , **NSD:** Normal spontan doğum

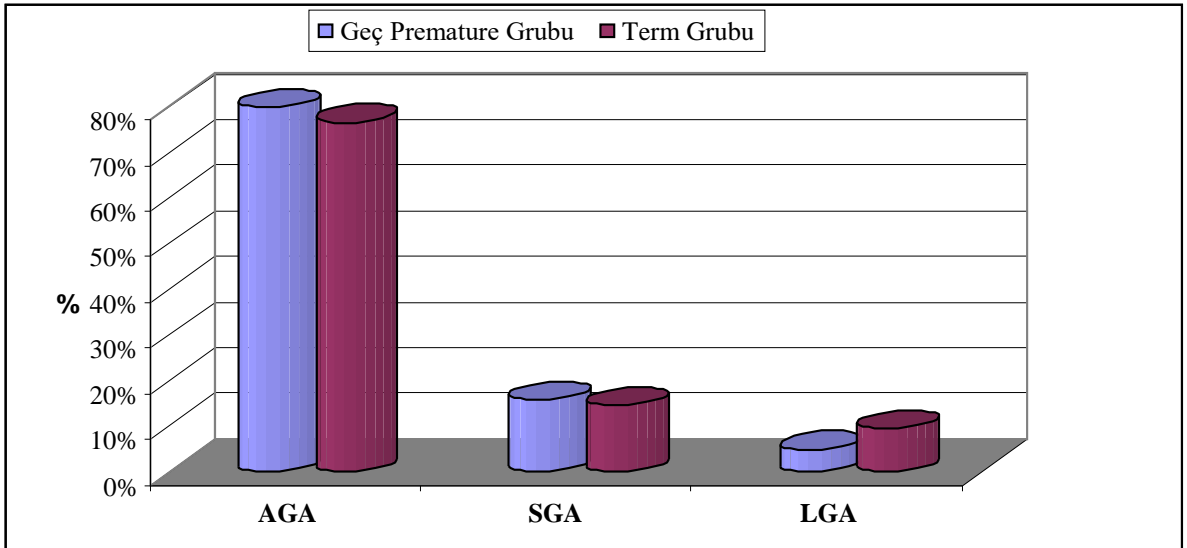
Geç prematüre ve term bebeklerin cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,421). Sezaryen varlığı geç prematüre grupta 185 (%74), term gruptan 133 (%53,2) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Anne yaşı dağılımları açısından geç prematüre ve term bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,402). Çoğul gebelik geç prematüre grupta 49 (%19,6), term gruptan 12 (%4,8), istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001) Prematüre kardeş doğum öyküsü varlığı geç prematüre grupta 20 (%8), term gruptan 7 (%2,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,01). Akraba evliliği varlığı dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,907). Antenatal sorun varlığı geç prematüre grupta 171 (%68,4), term gruptan 119 (%47,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Annelerin sigara içme varlığı açısından geç prematüre ve term bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,176). Doğum öncesi steroid kullanım varlığı geç prematüre grupta 31 (%12,4), term gruptan 0 (%0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). (Tablo 2).

Geç prematüre bebeklerin gebelik haftalarına göre dağılımı Şekil 4.1’de görülmektedir.



Şekil 4.1. Geç prematürelerin gebelik haftasına göre dağılımı

Bebeklerin doğum ağırlıklarının gebelik yaşına göre dağılımı Şekil 4.2’de görülmektedir.



Şekil 4.2. Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıklarının dağılımı

Tablo 3. Geç prematüre bebeklerde erken doğum nedenleri

	Geç Premature Grubu	
Hipertansif Hastalık (eklampsi, preeklampsi, HT, HELLP)	81	32,4%
oğul Gebelik	49	19,6%
EMR	38	15,2%
IVF	20	8,0%
Oligohidramnios, anhidramnios, polihidramnios	18	7,2%
Plasental nedenler (plesenta previa, plesenta dekolmanı)	8	3,2%
GDM (Diabet)	26	10,4%

HT: Hipertansiyon, **HELLP:** Hipertansiyon, karaciğer enzim yüksekliği, düşük trombosit sayısı, **EMR:** Erken membran rüptürü, **IVF:** In vitro fertilizasyon

Geç prematüre bebeklerde erken doğum nedenleri hipertansif hastalık (eklampsi, preeklampsi, HT, HELLP) 81 hasta (32.4%), çoğul gebelik 49 hasta (19,6%), EMR 38 hasta (15,2%), IVF 20 hasta (8,0%), oligohidramnios, anhidramnios, polihidramnios 18 hasta (7,2%), plasental nedenler (plasenta previa, plasenta dekolmanı) 8 hasta (3,2%), GDM (diabet) 26 hasta (10,4%) şeklinde sıralanmaktadır (Tablo 3).

Tablo 4. Geç prematüre ve term bebeklerde erken doğum nedenleri karşılaştırması

	Geç Premature			Term Grubu		
Hipertansif Hastalık	Yok	169	67,6%	213	85,2%	$\chi^2: 21,4$
	Var	81	32,4%	37	14,8%	p=0,0001
Çoğul Gebelik	Yok	201	80,4%	238	95,2%	$\chi^2:25,5$
	Var	49	19,6%	12	4,8%	p=0,0001
EMR	Yok	212	84,8%	236	94,4%	$\chi^2:12,3$
	Var	38	15,2%	14	5,6%	p=0,0001
IVF	Yok	230	92,0%	246	98,4%	$\chi^2:11,2$
	Var	20	8,0%	4	1,6%	p=0,001
Oligohidramnios, anhidramnios, polihidramnios	Yok	232	92,8%	245	98,0%	$\chi^2:7,7$
	Var	18	7,2%	5	2,0%	p=0,006
Plasental nedenler	Yok	242	96,8%	247	98,8%	$\chi^2:2,32$
	Var	8	3,2%	3	1,2%	p=0,127
GDM (Diabet)	Yok	224	89,6%	236	94,4%	$\chi^2:3,91$
	Var	26	10,4%	14	5,6%	p=0,048

EMR: Erken membran rüptürü, IVF: In vitro fertilizasyon

Hipertansif hastalık varlığı geç prematüre grupta 81 (%32,4), term gruptan 37 (%14,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Çoğul gebelik varlığı geç prematüre grupta 49 (%19,6), term gruptan 12 (%4,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). EMR varlığı geç prematüre grupta 38 (%15,2), term gruptan 14 (%5,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). IVF varlığı geç prematüre grupta 20 (%8) , term gruptan 4 (%1,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001). Oligohidramnios, anhidramnios, polihidramnios varlığı geç prematüre

grupta 18 (%7,2), term gruptan 5 (%2) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,006).

Geç prematüre ve term bebeklerin plasental nedenlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,127). GDM varlığı geç prematüre grupta 26 (%10,4), term gruptan 14 (%5,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,048) (Tablo 4).

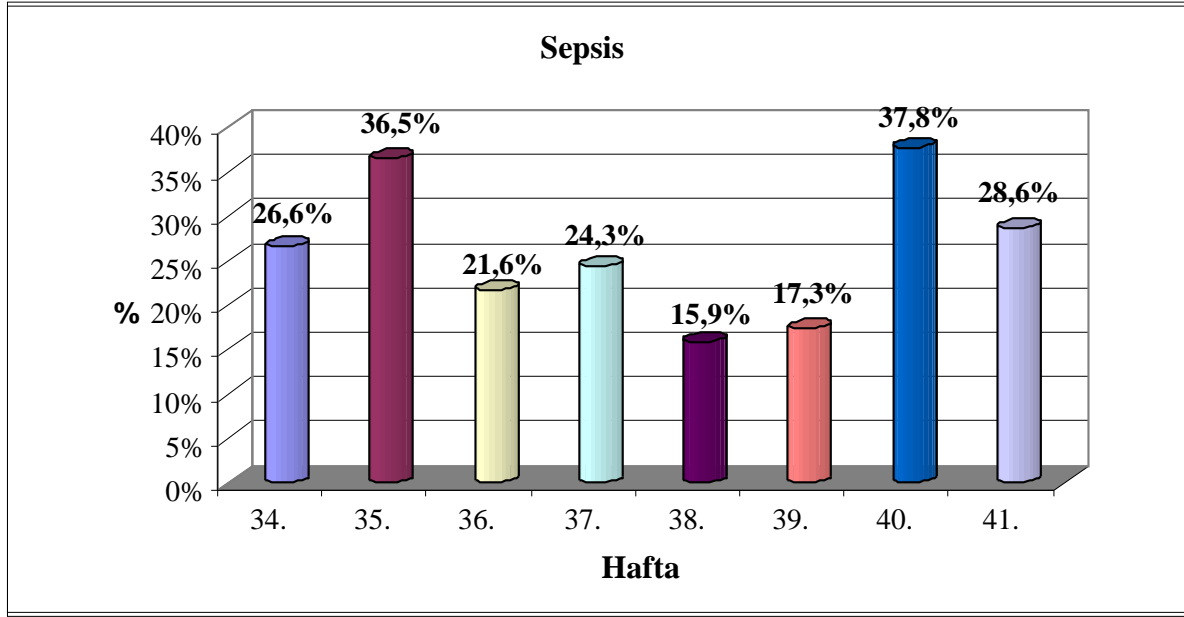
Tablo 5. Geç prematüre ve term bebeklerde yaşanan neonatal sorunların karşılaştırılması

	Geç Premature		Term		OR (%95 GA)	P
	Grubu		Grubu			
Solunum Sorunu	63	25,2%	18	7,2%	4,26 (2,24-8,11)	0,0001
Beslenme Problemi	213	85,2%	118	47,2%	2,96 (1,65-5,31)	0,0001
Hipoglisemi	45	18,0%	26	10,4%	1,12 (0,55-2,25)	0,015
Apne	0	0,0%	1	0,4%	-	0,317
Hipotermi	7	2,8%	0	0,0%	-	0,008
NEK	4	1,6%	0	0,0%	-	0,045
Sarılık	147	58,8%	125	50,0%	2,24 (1,3-3,87)	0,048
Klinik Sepsis	73	29,2%	63	25,2%	0,87 (0,49-1,54)	0,315
TPB kullanılması	145	58,0%	13	5,2%	15,11 (7,66-29,8)	0,0001

NEK: Nekrotizan enterokolit, **TPB:** Total parenteral beslenme

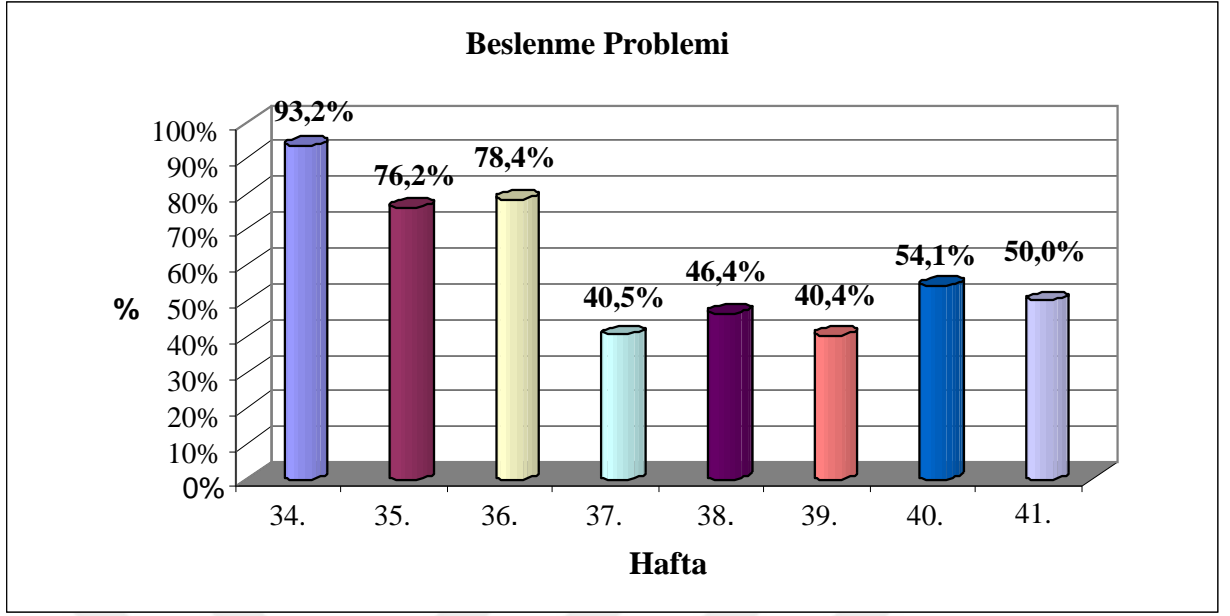
Geç prematüre bebeklerde solunum problemi sıklığı %25,2 (63 hasta), beslenme problemi sıklığı %85,2 (213 hasta), hipoglisemi sıklığı %18 (45 hasta), hipotermi sıklığı %2,8 (7 hasta), NEK sıklığı %1,6 (4 hasta), sarılık sıklığı %58,8 (147 hasta), TPB kullanılması sıklığı %58 (145 hasta) idi. Term bebekler ile karşılaştırıldığında geç prematüre bebeklerde solunum problemi (OR: 4,26), beslenme problemi sıklığı (OR: 2,96), hipoglisemi sıklığı (OR: 1,12), sarılık sıklığı (OR: 2,24), TPB kullanılması sıklığı (OR: 15,11), hipotermi ve NEK sıklığı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,0001, 0,0001, 0,015, 0,048, 0,0001, 0,008, 0,045). Geç prematüre grubunda 6 (%2,4) hastada kültür pozitif, 73 (%29,2) hastada klinik sepsis görüldü (Tablo 5).

34, 35 ve 36. gebelik haftaları arasında sepsis varlığı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi ($p=0,004$) (Şekil 4.3).

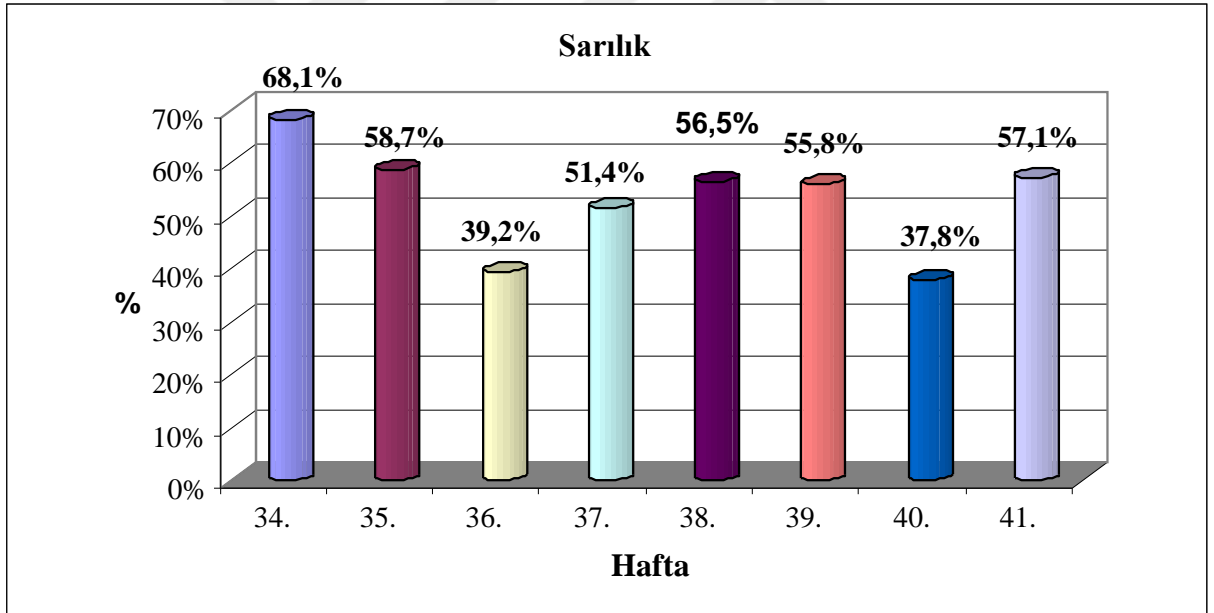


Şekil 4.3. Gebelik haftalarına göre sepsis değerlendirmesinin sıklığı

Beslenme problemi ve sarılık sıklığı açısından geç prematürelde 34, 35 ve 36. gebelik haftalarında kendi aralarında fark saptanmazken ($p>0,05$), term bebeklerde anlamlı derecede yüksek sıklıkta beslenme problemi ve sarılık izlendi. Gebelik haftasına göre beslenme problemi ve sarılık sıklığı sırasıyla Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te görülmektedir.



Şekil 4.4. Gebelik haftalarına göre beslenme problemi sıklığı



Şekil 4.5. Gebelik haftalarına göre sarılık sıklığı

Tablo 6. Geç prematüre ve term bebeklerde hastanede kalış süresi

	Geç Premature Grubu	Term Grubu	
Hastanede Kalış Süresi	9,45±5,78	6,65±4,38	t: 6,06 p=0,0001

Çalışma grubunun hastanede kalış süresi $9,45 \pm 5,78$, kontrol grubunun ortalama hastanede kalış süresinden $6,65 \pm 4,38$ istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$) (Tablo 6).

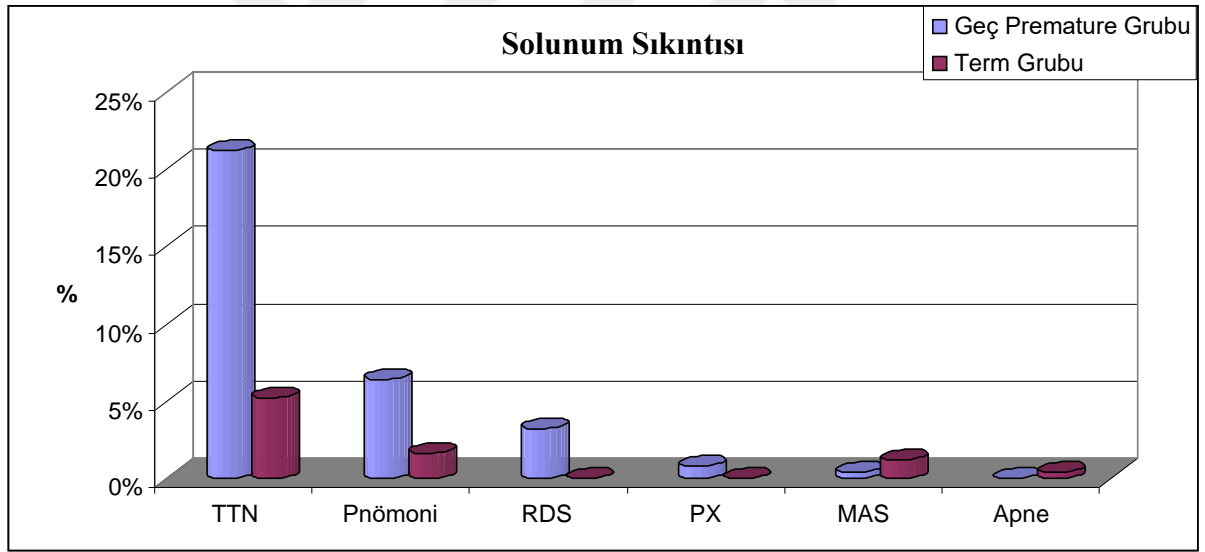
Tablo 7. Geç prematüre ve term bebeklerde solunum sıkıntısı nedenleri

Solunum Sıkıntısı		Geç Premature Grubu		Term Grubu		
MAS	Yok	249	99,6%	247	98,8%	$\chi^2:1$
	Var	1	0,4%	3	1,2%	$p=0,315$
RDS	Yok	242	96,8%			
	Var	8	3,2%			
Pnömoni	Yok	234	93,6%	246	98,4%	$\chi^2:7,5$
	Var	16	6,4%	4	1,6%	$p=0,006$
YDGT	Yok	197	78,8%	237	94,8%	$\chi^2:27,9$
	Var	53	21,2%	13	5,2%	$p=0,0001$
PX	Yok	248	99,2%	250	100,0%	$\chi^2:2$

Apne	Var	2	0,8%	0	0,0%	p=0,156
	Yok	250	100,0%	249	99,6%	$\chi^2:1$
	Var	0	0,0%	1	0,4%	p=0,317

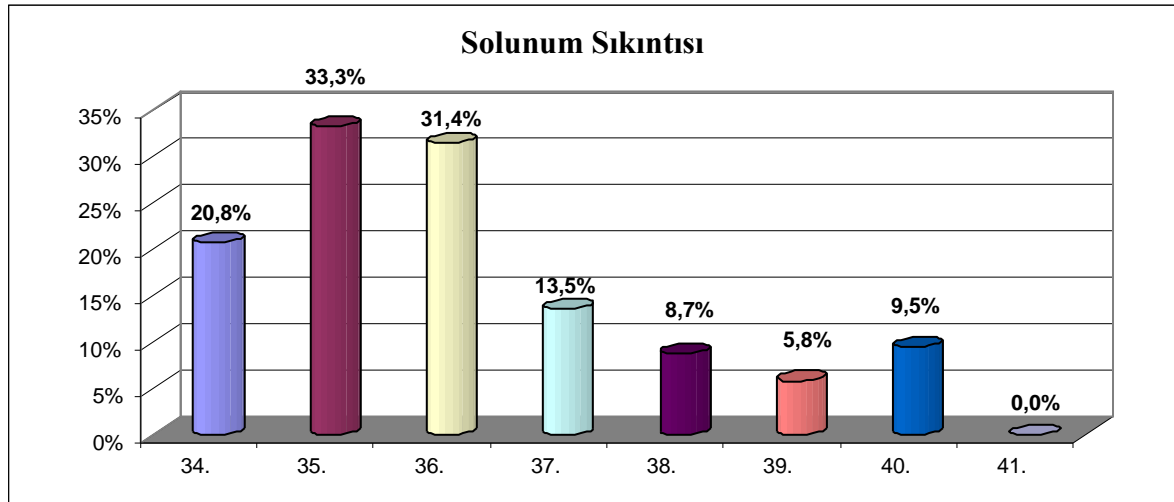
MAS: Mekonyum aspirasyon sendromu, **RDS:** Respiratuvar distres sendromu, **YDGT:**yenidoğanın geçici taşipnesi , **PX:** pnömotorax

Solunum sıkıntısına yol açan tanılar incelendiğinde hem geç prematüre hem de term bebeklerde en sık görülen solunum problemi YDGT idi (geç prematürelere %21,2 term bebeklerde %5,2 görüldü). Geç prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının 2. sıklıktaki nedeni Pnömoni %6,4 iken, term bebeklerde bu oran %1,6 istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (p=0,006). Geç prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının 3. sıklıktaki nedeni RDS %3,2 idi term bebeklerde RDS hiç gözlenmedi. Geç prematüre bebeklerde solunum sıkıntısının 4. sıklıktaki nedeni PX %0,8 idi term bebeklerde PX hiç gözlenmedi (Tablo 7).



Şekil 4.6. Geç prematüre ve term bebeklerde solunum sıkıntısı nedenleri

Solunum sıkıntısı açısından geç prematürelere 34, 35 ve 36. gebelik haftalarının kendi aralarındaki ikili karşılaştırmalarda anlamlı fark yokken, geç prematürelere solunum sıkıntısı varlığı term grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Gebelik haftalarına göre solunum sıkıntısı sıklığı

Bütün bebekler ele alındığında antenatal problem varlığı, C-S ile doğum, cinsiyet, LGA olma, geç prematürelilik, solunum problemi açısından risk faktörleri olarak bulundu. Bu risk faktörleri arasında yapılan lojistik regresyon analizinde C-S ile doğum, geç prematürelilik asıl risk faktörleri olarak saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Solunum problemi için risk faktörleri

	Solunum Problemi (-) n:414		Solunum Problemi (+) n:86		
	n	%	n	%	
Antenatal Sorun n (%)	233	56,3%	57	66,3%	0,087
Doğum Şekli C-S	253	61,1%	65	75,6%	0,011
Cinsiyet (Kız/Erkek)	205/209	49,5%/50,5%	36/50	41,9%/58,1	0,196
LGA olma n (%)	29	7,0%	6	7,0%	0,817
Çoğul Gebelik n (%)	52	12,6%	9	10,5%	0,589
Antenatal Kortikosteroid	23	5,6%	8	9,3%	0,190
Geç prematüre olma n(%)	229	55,3%	21	24,4%	0,0001

C-S: Sezaryen , LGA: Large for gestational age (Gebelik haftasına göre yüksek doğum ağırlıklı)

Tablo 9. Geç prematüre ve term bebeklerde entübasyon, nasal CPAP ve hood uygulama sıklığının karşılaştırılması

		Geç Premature Grubu		Term Grubu		
Entübasyon	Yok	228	91,2%	249	99,6%	χ^2 : 20
	Var	22	8,8%	1	0,4%	p= 0,0001
Ncpap	Yok	203	81,2%	245	98,4%	χ^2 : 40,1
	Var	47	18,8%	4	1,6%	p= 0,0001
HOOD	Yok	176	70,4%	229	91,6%	χ^2 : 36,5
	Var	74	29,6%	21	8,4%	p= 0,0001

CPAP: Continious positive airway pressure (Devamlı pozitif havayolu basıncı)

Geç prematüre grupta entübasyon uygulaması 22 (%8,8), term gruptan 1 (%0,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Geç prematüre grupta nCPAP uygulaması 47 (%18,8), term gruptan 4 (%1,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001). Geç prematüre grupta HOOD uygulaması 74 (%29,6), term gruptan 21 (%8,4) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,0001) (Tablo 9).

Tablo 10. Mortalite için risk faktörleri

		Taburcu n:495		Ex n:5		
Solunum Sorunu	Yok	416	84,0%	3	60%	χ^2 :2
	Var	79	16,0%	2	40%	p=0,147
Klinik sepsis	Yok	364	73,5%	0	0,0%	χ^2 :13,5
	Var	131	26,5%	5	100,0%	p=0,0001
Kültür Pozitif	Yok	475	96,0%	5	100,0%	χ^2 :0,2
	Var	20	4,0%	0	0,0%	p=0,646
NEK	Yok	491	99,2%	5	100,0%	χ^2 :0,4
	Var	4	0,8%	0	0,0%	p=0,840

Taburcu ve Ex bebeklerin solunum sorunu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,147$) Ex bebeklerde klinik sepsis 5 (%100), taburcu bebeklerden 131 (%26,5) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Taburcu ve Ex bebeklerin kültür pozitif dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,646$). Taburcu ve Ex bebeklerin NEK varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,840$) (Tablo 10).

5. TARTIŞMA

Son 20 yılda prematüre doğum oranları belirgin olarak artmıştır. Bu artışın büyük kısmı geç prematüre doğumlardır. 2003 yılında Amerika'da tüm prematüre doğumların %71'ini geç prematüreler oluşturmuştur (89). Geç prematüre bebekler matür görünümüleri ve göreceli olarak büyük ağırlıkları nedeniyle çoğunlukla term bebekler gibi değerlendirilir. 34. gebelik haftasından itibaren prematüriteyle ilişkili problemlerin çok nadir olduğu düşüncesi ve tıbbi kararların alınması aşamasında 34. gebelik haftasının dönüm noktası olarak kullanılması da bu görüşü desteklemiştir. Ancak son birkaç yıldaki çalışmalar geç prematüre bebeklerin neonatal morbidite ve mortalite açısından risk taşıdığını göstermiştir (12).

Çalışmamızda solunum problemi sıklığı geç prematürelerde % 25,2 termlerde %7,2 olarak bulundu. Buna göre solunum problemi, geç prematürelerde termlere göre 4,26 kat daha sık görülmekte ve hemen hemen her dört geç prematüre bebekten birini etkilemekte idi. Wang ve arkadaşlarının 90 geç prematüre ve 95 term bebekte yaptığı çalışmada geç prematürelerde solunum sıkıntısı termlere göre 9 kat daha fazla idi (%28,9 ve %4,2) (12). Escobar ve arkadaşlarının çalışmasında solunum sıkıntısı geç prematüre ve termlerde sırasıyla %10,7 ve %2,7; Rubaltelli ve arkadaşlarının çalışmasında ise sırasıyla %9,6 ve %0,6 oranında gelişmiştir

(14,90). Çalışmamızda Wang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde geç prematürelere solunum sıkıntısı sıklığı diğer çalışmalardan daha yüksek oranda görüldü.

Escobar ve arkadaşları solunum sıkıntısı gelişiminde rol oynayan risk faktörleri olarak; erkek cinsiyet, sezaryenle doğum, antenatal problem, SGA olma ve gebelik haftasının düşüklüğünü göstermişlerdir (14). Çalışmamızda da solunum sıkıntısı açısından risk faktörleri bu çalışmaya benzer şekilde sezaryenle doğum ve geç prematürelilik olarak bulundu. 38. gebelik haftasından önce, gebelik haftasında her bir haftalık düşüşle birlikte solunum problemi görülme riski artar. (14).

Clark'ın çalışmasında tüm grupta en sık solunum problemi nedeni RDS iken; çalışmamızda hem geç prematüre hem de term bebeklerde en sık solunum problemi nedeni YDGT idi. Çalışmamızda endotrakeal entübasyon, nazal CPAP ve hood ile oksijen uygulama sıklığı geç prematürelere termlerden anlamlı ölçüde yüksek idi. Respiratuvar distres sendromu gibi ağır solunum sıkıntısıyla giden patolojilerin geç prematürelere sık görülmesi bu farkı açıklamaktadır.

Geç prematürelere solunum sıkıntısı sık görülmesine rağmen bunun nedeni açık değildir. Fetal alveolar sıvı rezorpsiyonundaki yetersizlik, akciğer gelişiminin henüz tamamlanmamış olması nedenlerin bir kısmıdır. Geç prematüre bebekler akciğer gelişimleri sakküler - alveolar dönem arasındayken dünyaya gelirler. Fizyolojik gelişimde alveol sayısı 32. haftadan sonra belirgin olarak artar. Akciğerdeki bu fizyolojik yetersizlikler de solunum sıkıntısında rol oynayabilir (31).

Arnon ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama hastanede yatış süresi 34 haftalık bebeklerde $16 \pm 2,7$; 35 haftalık bebeklerde $15 \pm 3,1$ ve 36 haftalık bebeklerde $4 \pm 0,3$ gün olarak bulunmuştur (91). McIntire ve Leveno'nun inceledikleri 21771 geç prematüre bebekte ortalama hastanede yatış süresi 34 haftalık doğanlarda $6,6 \pm 6$; 35 haftalık doğanlarda 5 ± 5 ; 36 haftalık doğanlarda $4,3 \pm 5$ ve termlerde $3,6 \pm 2$ gün olarak belirlenmiştir (92). Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde ortalama hastanede yatış süresi geç prematürelere $9,45 \pm 5,78$ ve termlerde $6,65 \pm 4,38$ gün olarak hesaplandı.

Çalışmamızda geç prematürelere %85,2'inde, term bebeklerin ise %47,2'inde beslenme problemi izlendi. Geç prematürelere %58,0'sine TPB verilirken term bebeklerin sadece %5,2'inde TPB kullanıldı. Wang ve arkadaşları geç prematürelere %32,2'sinde, termlerin %7,4'ünde beslenme güçlüğü saptamışlardır. Taburculukta gecikmenin en önemli nedeni olarak beslenme problemlerini göstermişlerdir. Buna göre beslenme problemi olan geç prematürelere

beslenme problemi olan term bebeklere göre 7 kat daha sık taburculukta gecikme izlenmiştir (12).

Beslenme güçlüğü kendini yetersiz ve zayıf emme, gastrik rezidü, batın distansiyonu şeklinde göstermektedir. Geç prematürelere kas tonusunun yetersizliği, çabuk yorulmaları, daha uykulu olmaları emme-yutma koordinasyonunun yetersizliğine yol açmakta ve yetersiz beslenmeyle sonuçlanmaktadır. Gastrik motilite ve gastrik salgılar da henüz yeterli seviyede değildir. Bütün bunlar beslenme problemlerinin daha sık görülmesini açıklar. Bu bebekler boyutları nedeniyle termler gibi değerlendirilip beslenme eğitimleri yeteri kadar verilmediğinde beslenme güçlüğü evde de devam etmekte; beslenememe ve buna bağlı sarılık, dehidratasyon gibi nedenlerle hastaneye yeniden başvuruları artmaktadır.

Geç prematürelere daha sık olan solunum sıkıntısı, mekanik ventilasyon uygulaması, NEK ve sepsis de beslenme güçlüğüne katkıda bulunur.

Bu bebeklerin birçoğunda RDS, NEK, sepsis gibi kritik hastalıkların sık görülmesi anne-bebek bağının kurulmasını ve dolayısıyla besleyici emmenin gelişimini geciktirmektedir.

Wang ve arkadaşlarının çalışmasında geç prematürelere termlere oranla 1,95 kat daha sık sarılık gelişmiştir (%54,4 ve %37,97) (12). Çalışmamızda sarılık sıklığı geç prematürelere termlerden 2,24 kat fazla idi. Literatürde bu konuda sınırlı sayıda çalışma olmakla birlikte mevcut çalışmalar termlerle karşılaştırıldığında geç prematüre bebeklerin sarılık nedeniyle daha sık olarak hastaneye yeniden başvuru ve yatış yaptıklarını göstermektedir (57,58,93).

Nekrotizan enterokolit insidansı gebelik yaşı ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır (82, 83). Çalışmamızda geç prematüre bebeklerin %1,6'sında NEK izlenirken term bebeklerin hiçbirinde NEK izlenmedi. Literatürde bu konuda yeterli çalışma olmamakla birlikte McIntire ve Leveno 34 haftalık bebeklerde %0,09, 35 haftalık bebeklerde %0,02 ve term bebeklerde %0,001 sıklıkta NEK izlemişlerdir (92). Nekrotizan enterokolit mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Çalışmamızda mortalite açısından anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Çalışmamızda geç prematürelere %2,8 oranında hipotermi izlenirken, term bebeklerin hiçbirinde hipotermi görülmedi. Wang ve arkadaşları hipotermi sıklığını geç prematürelere %10, termlerde %0 olarak bulmuşlardır (12). Hipotermi neonatal sepsisin ilk bulgusu olabileceği gibi sadece prematüriteye bağlı da gelişebileceğinden gereksiz sepsis değerlendirmelerine ve antibiyotik tedavilerine yol açabilir.

Wang ve arkadaşları geç prematürelere termlere göre 3,3 kat daha sık hipoglisemi izlemişlerdir (geç prematüre ve termlerdeki sıklık sırasıyla; %15,6 ve %5,3 (12). Çalışmamızda geç prematürelere termlerden 1,12 kat daha sık hipoglisemi izlendi (geç prematüre ve

termlerdeki sıklık sırasıyla; %18,0 ve %10,4). Hipoglisemi doğumdan sonra maternal glukoz kaynağı kesilip aç kalan tüm bebeklerde görülebilir. Doğumdan sonra hepatik glukoneogenez, glikojenoliz ve ketogenezdeki artışla hipoglisemi önlenmiş olur. Prematüre bebeklerde hepatik glukoneogenez, glikojenoliz, ketogenez ve lipolizin yetersiz oluşu hipoglisemi riskini artırır. Gebelik ve doğum sırasındaki komplikasyonlar ve bebeklerdeki hastalıklar nedeniyle de oral beslenmenin geç ve yetersiz oluşu hipoglisemi riskini daha da artırmaktadır. Geç prematürelerdeki karbonhidrat metabolizması tam anlaşılammakla birlikte hipogliseminin termlere göre sık görülmesi bu bebeklerde de glukoz regülasyonunun henüz yeterli olgunluğa erişmediğini düşündürmektedir.

Literatürdeki çalışmalar apne sıklığının geç prematürelerde %4-12 arasında değiştiğini, termlerde ise %1'in altında olduğunu göstermektedir (12,91,94). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında arada istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte apne sıklığı geç prematürelerde (%4,4) termlerden (%0) yüksek bulunmuştur (12). Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Sinha ve arkadaşlarının 13224 bebek üzerinde yaptığı çalışmada gebelik haftasının 36'nın altında olmasının enfeksiyon riskini 3,7 kat artırdığı görülmüştür (78). Literatürde geç prematürelerde sepsis (klinik ve kültür pozitif) sıklığıyla ilgili ayrıntılı bir çalışmaya rastlanmadı. Wang ve arkadaşları geç prematüre bebeklerde termlerden yaklaşık 4 kat daha sık sepsis değerlendirmesi yapıldığını saptamışlardır (geç prematüre ve termlerde sırasıyla %36,7 ve %12,6; OR: 3,97). Sepsis değerlendirmesi yapılan hastaların yaklaşık %30'una antibiyotik tedavisi verilmiş ve hiçbirinde kan kültüründe üreme saptanmamıştır (12). Çalışmamızda geç prematürelerde termlerden 0,87 kat daha sık sepsis değerlendirmesi (geç prematüre ve termlerde sırasıyla %29,2 ve %25,2) yapıldı. Sepsis değerlendirmesi yapılan geç prematürelerin %29,2'sinde klinik sepsis %2,4'ünde kan kültürü (+) sepsis saptandı ve her iki hasta grubuna da antibiyotik tedavisi verildi.

Literatürde geç prematürelerde hem yenidoğan hem de bebek mortalitesinin termlerden anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. McIntire ve Leveno'nun 133.022 tekil, malformasyonu olmayan geç prematüre ve term bebekte yaptığı çalışmada neonatal mortalite 34. haftada 1000 canlı doğumda 1,1, 35. haftada 1,5, 36. haftada 0,5, 39. haftada 0,2 olarak saptanmıştır (92). Young ve arkadaşları 34. haftada 1000 canlı doğumda 8,2, 35. haftada 5,1, 36. haftada 3,8, 39. haftada 0,59 oranında mortalite tespit etmiştir (95). Bu çalışmada mortalitenin en önde gelen nedeni konjenital malformasyonlar, ikinci sıklıktaki neden immatürite olmuştur.

Çalışmamızda geç prematürelere neonatal mortalite %1,6 (4 hasta) iken term bebeklerde mortalite %0,4 (1 hasta) idi.

Prematürite perinatal ve neonatal, morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenlerinden biridir. Çoğunlukla yapılan uygulama 34 haftanın altındaki gebeliklerde; erken eylem varlığında tokolizle doğumun geciktirilmesi, EMR varlığında ise antibiyotik tedavileriyle hem doğumun hem de asendan enfeksiyonların önlenmesi ve antenatal kortikosteroid uygulamasıyla akciğer olgunlaşmasının sağlanması şeklindedir. Ancak 34 hafta ve üzerindeki gebeliklerde erken eylem ve EMR'nin ne şekilde ele alınacağı halen bir netlik kazanmamıştır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği 34 ve 37. gebelik haftaları arasındaki erken eylemlerde tokoliz kararının her hasta bazında düşünülerek alınmasını önermektedir (96). 34. gebelik haftasından itibaren akciğer olgunlaşmasının yeterli seviyede olduğu ve RDS'nin nadir görüleceği düşüncesiyle bu tarihten itibaren erken eylem varlığında tokolitik tedavi vermeyip doğumun gerçekleşmesine izin vermek, EMR varlığında ise doğum eylemi başlamamış bile olsa asendan enfeksiyon riski nedeniyle indüksiyonla doğumu gerçekleştirmek tercih edilen tedavi şekli olmuştur.

Solunum sıkıntısı, özellikle RDS geç prematürelere önemli bir morbidite nedeni olduğundan, geç prematürelere doğumlarının zamanlaması daha büyük önem kazanmaktadır. Bu durumda iki olasılık görünmektedir: 1. Fetal akciğer olgunluğu EMR varlığında vajinal sıvı örneğinde fosfotidilgliserol bakılarak; zarların sağlam olması durumunda ise amniyosentez sıvısı örneğinde lesitin/ sfingomyelin oranı hesaplanarak değerlendirilebilir. Ancak bu testler pahalı, uygulaması zor ve erken doğumu indüklemeye riskini taşıdığından klinik kullanımı kısıtlıdır. 2. Akciğer olgunlaşmasını sağlamak amacıyla antenatal kortikosteroid uygulaması yapılabilir. Antenatal kortikosteroid tedavisinin 34. gebelik haftasından sonra uygulanabilirliği ve etkinliğiyle ilgili yeterli çalışma yoktur. Lewis ve arkadaşları 34. gebelik haftasında EMR veya erken eylem varlığında fetal akciğer olgunlaşmasının değerlendirilmesini ve doğumun geciktirilmesini önermekte (konservatif yaklaşım); ancak 35. haftadan itibaren RDS sıklığı (%0,6) çok düşük olduğundan bu tür bir uygulamaya gerek olmadığını belirtmektedirler (97). Bir başka çalışmada ise RDS sıklığı 36. gebelik haftasına kadar yüksek olduğundan 36. haftanın öncesinde gerçekleşen erken eylemlerde tokoliz ve antenatal kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (91). Çalışmamızda RDS sıklığı %3,2 izlendi. Çalışmamızda antenatal kortikosteroid verilen geç prematüre oranı ancak %12,4'lerde olduğundan elde edilen veriler, antenatal kortikosteroid uygulaması ile solunum sıkıntısı ilişkisini açıklamakta yetersizdir. Çalışmamız ve bundan sonra, geç prematürelere ilgili olarak yapılacak çok sayıda bebeği

kapsayan yeni çalışmalar, antenatal kortikosteroid uygulamaları için geç prematüre bebeklerin de aday olup olmayacağını açıklığa kavuşturabilir.

Çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde geç prematürelerin anlamlı ölçüde solunum problemi yanında beslenme problemi, hipotermi, hipoglisemi, NEK, sarılık yaşadıkları; hastanede kalış sürelerinin termlerden anlamlı ölçüde yüksek olduğu izlendi.

Elimizdeki sonuçlar 34^{0/7} - 36^{6/7} gebelik haftaları arasında doğan geç prematüre bebekleri ülkemiz koşullarında birçok sorunun beklediğini göstermektedir. Doğum zamanlamasına kadın doğumcu ile yenidoğan uzmanları anne- bebek çiftinin her ikisinin de sağlığını gözeterek, ortak karar vermelidir. Bunun yanı sıra geç prematürelerin ya anne yanında izlem süreleri uzatılmalı ya da taburculuk sonrası ilk günlerde yakından izlenmeleri sağlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubunun ortalama doğum ağırlığı $2111,9 \pm 503,6$ gram, kontrol grubunun ortalama doğum ağırlığı $3078,8 \pm 586,5$ gramdı. Çalışma ve kontrol grubunda erkek/kız oranları arasında fark yoktu ($p:0,421$). Sezaryen ile doğum oranı geç prematürelere 185 (%74) termlerden 133 (%53,2) anlamlı olarak yüksekti ($p:0,0001$). Prematüre kardeş doğum öyküsü geç prematüre grupta 20 (%8), term gruptan 7 (%2,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,01$). Antenatal sorun varlığı geç prematüre grupta 171 (%68,4), term gruptan 119 (%47,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,0001$). Doğum öncesi steroid kullanım varlığı geç prematürelere 31 (%12,4), term gruptan 0 (%0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,0001$). Çoğul gebelik geç prematüre grupta 49 (%19,6), term gruptan 12 (%4,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,0001$).

2. Geç prematürelere erken doğumların 81'i hipertansif hastalık, 49'u çoğul gebelik, 38 EMR, 26 GDM, 8 plasental nedenler, 20'si IVF sonrası gebelik nedeniyle gerçekleştirildi. Hipertansif hastalık varlığı geç prematüre grupta 81 (%32,4), term gruptan 37 (%14,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). Çoğul gebelik varlığı geç prematüre grupta 49 (%19,6), term gruptan 12 (%4,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). EMR varlığı geç prematüre grupta 38 (%15,2), term gruptan 14 (%5,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). IVF varlığı geç

prematüre grupta 20 (%8) , term gruptan 4 (%1,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,001). Oligohidramnios, anhidramnios, polihidramnios varlığı geç prematüre grupta 18 (%7,2), term gruptan 5 (%2) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,006). Geç prematüre ve term bebeklerin plasental nedenlere göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,127). GDM varlığı geç prematüre grupta 26 (%10,4), term gruptan 14 (%5,6) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,048)

3. Geç prematürelerde termlerle karşılaştırıldığında solunum problemi 4,26 kat, beslenme problemi 2,96 kat, hipoglisemi 1,12 kat, sarılık 2,24 kat, TPB kullanılması 15,11 kat daha sık izlendi. Geç prematürelerde termlerden 0,87 kat daha sık sepsis değerlendirmesi yapıldı.

4. Geç prematürelerin %2,8'inde hipotermi, %1,6'inde NEK gelişirken term bebeklerin hiçbirinde hipotermi ve NEK izlenmedi. Hipotermi ve NEK açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

5. Total parenteral beslenme kullanımı geç prematürelerde (%58,0) termlerden (%5,2) anlamlı olarak sıklı.(p:0,0001)

6. Respiratuar distres sendromu sıklığı %3,2 idi. Term bebeklerin hiçbirinde RDS gelişmedi.

7. Hem geç prematüre hem de term bebeklerde solunum sıkıntısının en sık nedeni YDGT idi.

8. Endotrakeal entübasyon, nazal CPAP, hood ile oksijen uygulama sıklığı geç prematürelerde termlerden anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,0001).

9. C-S ile doğum ve geç prematürelilik solunum problemi açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleri olarak bulundu.

10. Ortalama hastanede kalış süresi geç prematürelerde $9,45 \pm 5,78$, termlerde $6,65 \pm 4,38$ gündü. Geç prematürelerin hastanede kalış süresi termlerden anlamlı olarak uzundu (p:0,0001).

11. Geç prematürelerde mortalite oranı %1,6 bulundu. Term bebeklerde ise %0.4 idi.

12. Klinik sepsis mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı risk faktörü olarak bulundu (p:0,0001).

7. ÖZET

GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDEKİ NEONATAL MORBİDİTE VE MORTALİTENİN TERM BEBEKLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışma Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde 01.05.2009-01.05.2010 tarihleri arasında doğan 34-36 hafta arasındaki geç prematüre bebekler ve 37-42 hafta arasındaki term bebeklerden Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 1 ve 2 ye interne edilenleri neonatal morbidite ve mortalite açısından karşılaştırmak amacıyla yapılan, 250 geç prematüre ve 250 term yenidoğanın yer aldığı bir çalışmadır.

Geç prematüre ve term yenidoğanlar karşılaştırılarak erken neonatal sorunlar ile mortalite arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Solunum sıkıntısı, beslenme problemi, hipoglisemi, hipotermi, nekrotizan enterokolit, sarılık, sepsis değerlendirmesi geç prematürelere oranla daha fazlaydı ve aradaki fark, tüm bu belirtilen parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlıydı. Geç prematürelerin %25.2 sinde solunum sıkıntısı gelişirken termlerin sadece %7.2 de solunum sıkıntısı vardı. Sezaryen ile doğum, erkek cinsiyet, gebelik haftasına göre yüksek doğum ağırlıklı olma ve geç prematürelilik solunum sıkıntısı için istatistiksel olarak anlamlı risk faktörleriydi. Geç prematürelere term yenidoğanlara göre beslenme problemi 2.96 kat, hipoglisemi 1.12 kat, indirekt hiperbilirubinemi ise 2.24 kat daha sık izlenmekteydi.

Geç prematüreler, term bebeklere oranla morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk taşırlar. Bu riskli, term bebek muamelesi gören grup ele alınırken daha büyük özen ve dikkat gösterilmelidir.

SUMMARY

COMPARISION OF NEONATAL MORBIDITY AND MORTALITY AMONG LATE PRETERM AND TERM BABIES

In this study we compared; 250 late-preterm with gestational ages of 34^{0/7} to 36^{6/7} weeks and 250 term newborns with gestational ages of 37-42 weeks, who were admitted to Neonatal Intensive Care Unit 1 and 2 between 01.05.2009-01.05.2010 at Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital, for neonatal morbidity and mortality.

Late premature and term newborns were compared and analyzed for the difference for early neonatal problems and mortality. Respiratory distress, feeding problems, hypoglycemia, hypothermia, necrotizing enterocolitis, jaundice, sepsis evaluations were more frequent in late prematures than in terms and the difference was statistically significant for all these parameters. While respiratory distress was observed in 25.2% of late-preterms, only 7.2% of terms had respiratory distress. Cesarean delivery, male gender, LGA status and late-prematurity were statistically significant risk factors for respiratory distress. The late-preterm newborns were 2.96 times more likely than term newborns to exhibit feeding problems, 1.12 times more likely to exhibit hypoglycemia and 2.24 times more likely to exhibit indirect hyperbilirubinemia.

We conclude that late- preterm babies have significantly higher risk of morbidity and mortality than term newborns. This at-risk population who is considered as term babies should be carried with greater concern and attention.

8. KAYNAKLAR

1. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve' R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. JAMA. 2000;284(7):843–849
2. Klebanoff MA. Conceptualizing categories of preterm birth. Prenat neonatal Med. 1998; 3(1): 13-15
3. Behrman R.E, Shiono H.P. Neonatal Risk Factors. Neonatal-Perinatal Medicine, Sixtg Edition, Eds. Fanoroff A.A, Martin R.J., Mosby, 1997, Stç Louis – U.S.A, s: 3-12
4. American Academy of Pediatrics, American College of obstetricians and Gynecologist. Guidelines for Perinatal Care. 5th. Ed. Elk. Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2005
5. Engle WA. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn. Age terminology during the perinatal period. Pediatrics. 2001; 114:1362-1364
6. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002 [published correction appears in Semin Perinatol. 2006; 30(1):313]. Semin Perinatol 2006; 30:8-15
7. Villar J, Abalos E, Carroli G, et al. Heterogenity of perinatal outcomes in the preterm delivery syndrome. Obstet Gynecol. 2004; 104(1):78-87
8. Joseph KS. Obstetric intervention, stillbirth and preterm birth. Semin Perinatol. 2002; 26(4):205-259
9. Institute of Medicine, Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes, Board on Health Sciences Policy, Behrman RE, Butler AS, eds. Preterm Birth: Causes, Consequences and Prevention. Washington, DC National Academies Press; 2007
10. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late – preterm (near – term) infants: A summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics. 2006; 118(3):1207-1214

11. Medoff-Cooper B, Bakewell – Sachs S, Buss – Frank ME, et al. Near – Term Infant Advisory Panel. The AWHONN near – term infant initiative: A conceptual framework for optimizing health for near – term infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2005; 34(6):666-671
12. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP et al. Clinical outcomes of near – term infants. *Pediatrics* 2004; 114:372-6
13. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33:803-830
14. Escoba GJ, Clark RH, Greene JD. Short – term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Semin Perinatol* 2006; 30-28:-33
15. Engle WA, Toamshek KM, Wallman C. “Late preterm” infants: A population at risk. *Pediatrics* 2007; 120:1390-1401
16. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5 and 8 years of age. *Pediatrics* 2004; 114:736-743
17. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child.* 2005; 90:125-31
18. Clark rH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005; 25:251-257 [PMID: 156050071]
19. Halliday Hl. Elective delivery at “term”: implications for the newborn. *Arch Pediatr.* 1999; 88:1180-1181
20. National Institutes of Health. State – of – the – Science Conference Statement: Cesarean Delivery on Demand. Bethesda, MD, March 27-29, 2006
21. As- Sanie S, Mercer B, Moore J. The association between respiratory distress and nonpulmonary morbidity at 34-36 weeks’ gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189:1053-1057
22. Kirkby S, Greenspan JS, Kornhauser M, Schneiderman R. Clinicak outcomes and cost of the moderately preterm infant. *Adv Neonatal Care.* 2007; 7(2):80-87
23. Dani C, Reali MF, Bertini G, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnea in newborn infants: Italian Group of Neonatal Pneumology. *Eur Respir J.* 1999; 14:155-159

24. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (4):CD000065
25. Rodriguez R.J, Martin R.J, Fanaroff A.A. Respiratory Distress Syndrome and its Management. In. *Neonatal – Perinatal Medicine, Eight Edition*, (Eds. Fanaroff A.A, Martin R.J, Rodriguez R.J) Eight Edition, Mosby, Philadelphia, 2006, U.S.A, s. 1097-1105
26. Roth – Kleiner M, Wagner BP, Bachman D, Pfenninger J. Respiratory distress syndrome in near – term babies after caesarean section. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:283-8
27. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367:1913-1919
28. Avery ME, Gatewood ON, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption at birth. *Am J Dis Child* 1966; 111:380-385
29. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute Respiratory Disorders. In: *Avery's Neonatology, 6th Edition*, Eds. MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MMK, Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2005, USA s. 569-576
30. Gross TL, Sokol RJ, Kwong MA, Wilson M, Kuhnert PM. Transient tachypnea of newborn,. The relationship to preterm delivery and significant neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 114:736-743
31. Jobe AH. Lung development and maturation. In: *Neonatal – Perinatal Medicine, Eight Edition*, Eds. Fanaroff AA, Martin RJ, Rodriguez RJ, Mosby, Philadelphia, 2006, USA s. 1072-1075
32. Sinha SK, Donn SM. Fetal - -neonatal maladaptation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:166-73
33. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30:34-43
34. Smith DE, Otuakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E, O'Brodivich HM. Epithelial Na(+) channel (EnaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. *Am j Respir Crit Care Med* 2000; 161:1322-31
35. Venkatesh VC, Katzberg HD: Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *Am J Physiol* 1997;273:L227-33

36. Jain L, Chen XJ, Brown LAS, et al. Beta adrenergic agonists stimulate lung epithelial sodium transport via cGMP mediated activation of amiloride sensitive cation channels. *Pediatr Res* 1998; 43:287A
37. Hook B, Kiwi R, Amini SB, et al. Neonatal morbidity after elective repeat cesarean section and trial of labor. *Pediatrics* 1997; 100:348-53
38. Riskin A, Abend – Weinger M, Riskin – Mashiah S, Kugelman A, Bader D. Cesarean section, gestational age, and transient tachypnea of the newborn: Timing is the key. *Am J Perinatol* 2005; 22:377-82
39. Edwards MS. Postnatal Bacterial Infections In: *Neonatal – Perinatal Medicine*, Eight Edition, Eds. Fanaroff A.A, Martin R.J, Rodriguez RJ, Mosby, Philadelphia, 2006, USA s.791-808
40. Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ. Respiratory Disorders in Preterm and Term Infants. In: *Neonatal – Perinatal Medicine*, Eight Edition, Eds. Fanaroff AA, Martin RJ, Rodriguez RJ, Mosby, Philadelphia, 2006, USA s.1126-1141
41. Hansen T, Corbet A. (1198). Control of breathing. In: *Avery's Diseases of the Newborn*, Seventh Edition, Eds. Taeusch HW, Ballard RA, WB Saunders Company, Philadelphia, USA, s. 552-561
42. Newman TB, Xiong B, Gonzales VM, et al. Prediction and prevention of extreme neonatal hyperbilirubinemia in a mature health maintenance organization. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000; 154:1140-1147
43. Ip S, Chung M, Kulig J, et al, and the American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Hyperbilirubinemia. An evidence-based review of important issues concerning neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics.* 2004;114:e130-e153
44. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants *Semin Perinatol* 2006; 30:89-97
45. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33:839-852
46. Sarıcı SÜ, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Orhan O, Tekinalp G et al. Incidence, course and prediction of hyperbilirubinemia in near – term and term newborns. *Pediatrics* 2004; 113:775-780
47. Kinney HC. The near term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia : a review. *Semin Perinatol* 2006; 30:81-88

48. Billiards SS, Pierson CR, Haynes RL, et al. Is the late preterm infant more vulnerable to gray matter injury than the term infant? *Clin Perinatol* 2006; 33:915-933
49. Maisels MJ. Neonatal jaundice. *Pediatr Rev* 2006; 27:443-54
50. Kaplan M, Muraca M, Vreman HJ, et al. Neonatal bilirubin production – conjugation imbalance: effect of glucose – 6 – phosphate dehydrogenase deficiency and borderline prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F123-7
51. Kawade N, Onish S. The prenatal and postnatal development of UDP – glucuronyltransferase activity towards bilirubin and the effect of premature birth on its activity in the human liver. *Biochem J* 1981; 196:257-60
52. Wight NE. Breastfeeding the borderline (near – term) preterm infant. *Pediatr Ann* 2003; 32:329-36
53. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels MJ, et al. Kernicterus: Epidemiological strategies for its prevention through systems – based approaches. *J Perinatol* 2004; 24:650-62
54. Hyman PE, Clarke DD, Everett SL, et al. Gastric acid secretory function in preterm infants. *J Pediatr*. 1985; 106:467-471.
55. Antonowicz I, Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. *Gastroenterology*. 1977;72:1299-1303
56. Hamosh M. Digestion in the newborn. *Clin Perinatol*. 1996;23:191-209
57. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 1999; 104:e2
58. Tomashek KM, Shaprio – Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, Naninni A, Declercq E. Early discharge among late preterm and term newborn and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol* 2006; 30:61-68
59. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *Br Med J* 1988;297:1304-1308
60. Burchell A, Gibb L, Waddell ID, et al. The ontogeny of human hepatic microsomal glucose-6-phosphatase proteins. *Clin Chem*. 1990;36:1633-1637.
61. Hume R, Burchell A. Abnormal expression of glucose-6-phosphatase in preterm infants. *Arch Dis Child*. 1993; 68: 202-204.
62. Burchell A, Allan BB, Hume R. Glucose-6-phosphatase proteins of the endoplasmic reticulum. *Mol Membr Biol*. 1994;11:217-227.

63. Garg M, Devaskar SU. Glucose metabolism in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006; 33:853-870
64. Nelson textbook pediatrics: 2007:785
65. Knobel RB, Wimmer JE, Holbert D. Heat loss prevention for preterm infants in the delivery room. *J Perinatol*. 2005; 25:304-308. [PMID:15861196]
66. Watkinson M. Temperature control of premature infants in the delivery room. *Clin Perinatol*. 2006;33(1):43-53.
67. World Health Organization. Thermal Protection of the Newborn: A Practical Guide. 1997. Available at: www.who.org. Accessed May 18, 2007
68. American Society of Heating, Refrigeration and Air-Conditioning Engineers, Inc, 2003. ASHRAE Handbook: Heating, Ventilating and Air-Conditioning Applications, Atlanta. Available at: www.ashrae.org. Accessed May 18, 2007
69. Lott JW. State of the science: neonatal bacterial infection in the early 21st century. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2006; 20(1):62-70
70. Lawn JE, Cousens S, Zupan K. For the Lancet neonatal survival steering team. Neonatal survival 1: 4 million neonatal deaths: When? Where? Why? *Lancet*. 2007; 365:893-900
71. Batra S, Kumar R, Seema KA, Ray G. Alterations in antioxidant status during neonatal infection. *Ann Trop Paediatr*. 2000; 20:27-33
72. Benjamin DK, Stoll BJ. Infection in the late preterm infants. *Chin Perinatol*. 2006; 33:871-882
73. Gerdes J, Polin R. Early diagnosis and treatment of neonatal infection. *Indian J Pediatr*. 1998; 65(1):63-78
74. Klein J, Remington JS. Current Concepts of Infections of the Fetus and Newborn Infants. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001; 1-23
75. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guideline from CDC. *MMWR Recomm Rep*. 2002; 52(RR-11):1-22
76. Edwards M, Baker C. Group B streptococcal infections. In: Remington KS, Klein JO, eds. *Infectious Disease in the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001; 1091-1156

77. Klein J. Bacterial infection and meningitis. In: Remington KS, Klesin JO, eds. *Infectious Disease in the Fetus and Newborn Infant*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders. 2001; 943-998
78. Sinha A, Yokoe D, Platt R. Epidemiology of neonatal infections: experience during and after hospitalization. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:244-250
79. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002; 110:285-291
80. Drew JH, Guarun RL, Cichello M, Hobbs JB. Neonatal whole blood hyperviscosity: *Clin Hemorheol Microcirc* 1997; 17:67-72
81. Pappas A, Delaney – Black V. Differential diagnosis and management of polycythemia. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51:1063-1086
82. Llamas AR, Moss ME, Pinzon MC, Dye T, Sinkin RA, Kendig JW. Epidemiology of neonatal necrotizing enterocolitis: a population-based study. *Pediatric Perinatal Epidemiology* 2002; 16:342-349
83. Gutrie So, Gordon PV, Thomas V, Thorp JA, Peabody J, Clark rh. Necrotizing enterocolitis among neonates in the United States. *J Perinatology* 2003; 23:278-285
84. Caplan M. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. In: *Neonatal – Perinatal Medicine*, eighth Edition, Eds. Fanaroff A.A, Martin R.J, Rodriguez RJ, Mosby, Philadelphia, 2006, USA s.1403-1409
85. Lucas A, Cole TJ. (1990). Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 336:1519-1523
86. Walsch MC et al. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatric Clinics of North America* 1986; 33:179-201
87. Luig M, Lui K. Epidemiology of necrotizing enterocolitis – part II: risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Pediatr Child Health* 2005; 41:174-179
88. Nelson textbook pediatrics: 2007: 683-687
89. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005; 54(2):1-116
90. Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagnolo A, Dani C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. *Biol Neonate* 1998; 74:7-15

91. Arnon S, Dolfen T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34-36 weeks of gestation: should it be arrested? *Pediatr Perinat Epidemiol*
92. McIntire DD, and Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol.* 2008; 111:35-41
93. 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; 30:54-60
94. Handerson – Smart DJ. The effect of gestational age on the incidence and duration of recurrent apnoea in newborn babies. *Aust Pediatr J.* 1981; 17:273-271
95. Young PC, Glasgow TS, Li X, Guest – Warnick G, Stoddard G. Mortality of late – preterm (near – term) newborns in Utah. *Pediatrics* 2007; 119:659-665
96. American College of Obstetrician and Gynecologists. Preterm labor. Washington: American College of Obstetrician and Gynecologists, 1995; Technical Bulletin no 206
97. Lewis Df, Futayyeh S, Towers CV, Asrat T, Edwards MS, Brooks GC. Preterm delivery from 34 to 37 weeks of gestation: Is respiratory distress syndrome a problem? *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:525-528