

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AŞIRI DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRE BEBEKLERİN  
MORTALİTE-MORBİDİTE SONUÇLARI  
VE  
NÖROLOJİK GELİŞİMİN DENVER GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ II İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. ÇİĞDEM ELİAÇIK**

**DANIŞMAN**

**DOÇ. DR. ÖZMERT M.A. ÖZDEMİR**

**DENİZLİ – 2014**

**T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AŞIRI DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRE BEBEKLERİN  
MORTALİTE-MORBİDİTE SONUÇLARI  
VE  
NÖROLOJİK GELİŞİMİN DENVER GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ II İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**


**DR. ÇİĞDEM ELİAÇIK**

**DANIŞMAN**

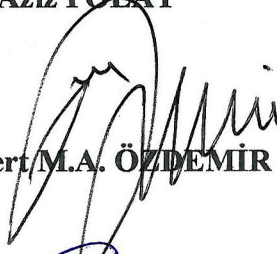
**DOÇ. DR. ÖZMERT M.A. ÖZDEMİR**

**DENİZLİ – 2014**

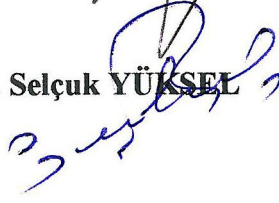
Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR'in danışmanlığında Dr. Çiğdem ELİAÇIK tarafından yapılan "Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin mortalite-morbidite sonuçları ve nörolojik gelişimin denver gelişimsel tarama testi II ile değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması 05/02/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.



**BAŞKAN: Prof. Dr. Aziz POLAT**



**ÜYE: Doç. Dr. Özmert M.A. ÖZDEMİR**



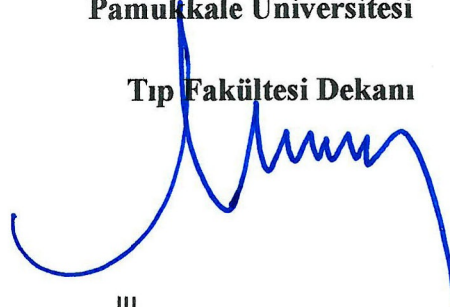
**ÜYE: Doç. Dr. Selçuk YÜKSEL**

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.  
gün.../ay..../yıl.

Prof. Dr. 

**Pamukkale Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanı**



## TEŞEKKÜR

Eğitimimin ve tezimin her aŐamasında katkılarından dolayı tez danıŐmanım Doç Dr. Özmert M.A. Özdemir'e, her zaman saygıyla anacağım hocalarım Prof. Dr. Aziz Polat, Prof. Dr. Hacer Ergin, Prof. Dr. Dolunay Gürses, Doç. Dr. Selçuk Yüksel, Doç. Dr. Yasemin IŞık Balcı, Doç. Dr. Emin Mete, Yrd. Doç. Dr. Mine CinbiŐ, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan, Yrd. Doç. Dr. Bayram Özhan, Yrd. Doç. Dr. Sebahat Yılmaz Ağladıoğlu, Uzm. Dr. Fatih Fırıncı, Uzm. Dr. Havva Evrengül, Uzm. Dr. Özlem Şahin, Uzm. Dr. Kazım KüçüктаŐacı, Uzm. Dr. Tülay İnce Becerir, hemŐire Őenay Göker'e ve tezimin istatistiğini yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Ahmet Ergin'e, birlikte çalıŐtıđım bütün asistan ve hemŐire arkadaşlarıma, çalıŐmama katılan tüm bebek ve bebeklerin ailelerine, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda yardımlarını esirgemeyen, bana kötü günlerimde destek olan ve eğitimimde büyük katkıları olan annem, babam, ablalarım ve kardeŐlerime teŐekkürü borç bilirim.

Dr. Çiğdem ELİAÇIK

## İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	IX
ÖZET.....	X
İNGİLİZCE ÖZET.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
<b>PREMATÜRİTE.....</b>	<b>3</b>
Prematüritenin Tanımı.....	3
Prematüre Doğum Nedenleri.....	4
Prematüre Bebeklerin Fizyolojik Özellikleri.....	5
Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları.....	5
Respiratuvar Distres Sendromu ( RDS).....	5
Kronik Akciğer Hastalığı (KAH).....	7
Patent Duktus Arteriozus (PDA).....	10
Prematüre Retinopatisi (ROP).....	11
İntraventriküler Kanama (İVK).....	12
Nekrotizan Enterokolit (NEK).....	13
Prematüre Apnesi.....	16

<b>Hipoglisemi.....</b>	<b>17</b>
<b>Hipokalsemi ve Prematüre Osteopenisi.....</b>	<b>17</b>
<b>Asfiksi.....</b>	<b>18</b>
<b>Hipotermi.....</b>	<b>18</b>
<b>Enfeksiyonlar.....</b>	<b>19</b>
<b>Prematüre Anemisi.....</b>	<b>21</b>
<b>Sarılık.. ..</b>	<b>21</b>
<b>Prematüre Bebeklerin Nörogelişimi.....</b>	<b>22</b>
<b>GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>25</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>27</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>37</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>52</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ADDA:</b>	<b>Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı</b>
<b>AGA:</b>	<b>Appropriate for Gestational Age</b>
<b>aSGA:</b>	<b>Asymmetric Small for Gestational Age</b>
<b>BPD:</b>	<b>Bronkopulmoner Displazi</b>
<b>CRP:</b>	<b>C Reaktif Protein</b>
<b>C/S:</b>	<b>Cesarean Section</b>
<b>ÇDDA:</b>	<b>Çok Düşük Doğum Ağırlığı</b>
<b>DDA:</b>	<b>Düşük Doğum Ağırlığı</b>
<b>DGTT II:</b>	<b>Denver Gelişimsel Tarama Testi II</b>
<b>EKG:</b>	<b>Elektrokardiyografi</b>
<b>EKO:</b>	<b>Ekokardiyografi</b>
<b>EMR:</b>	<b>Erken Membran Ruptürü</b>
<b>FiO<sub>2</sub>:</b>	<b>Fraction of inspired oxygen</b>
<b>FPF:</b>	<b>Fibroblast Pnömosit Faktör</b>
<b>GBS:</b>	<b>Grup B streptokok</b>
<b>G-CSF:</b>	<b>Granülosit Koloni Stimulan Faktör</b>
<b>GM:</b>	<b>Germinal Matriks</b>
<b>HiE:</b>	<b>Hipoksik İskemik Ensefelopati</b>
<b>IFN<math>\gamma</math>:</b>	<b>İnterferon gama</b>
<b>IUGR:</b>	<b>Intrauterine Growth Retardation</b>
<b>İViG:</b>	<b>İntravenöz İmmunglobülin</b>
<b>İVK:</b>	<b>İntraventriküler Kanama</b>
<b>KAH:</b>	<b>Kronik Akciger Hastalığı</b>
<b>LGA:</b>	<b>Large for Gestational Age</b>
<b>NEK:</b>	<b>Nekrotizan Enterokolit</b>
<b>NIH:</b>	<b>National Institute of Health</b>
<b>NICHD:</b>	<b>National Institute of Child Health and Human Development</b>
<b>NRP:</b>	<b>Neonatal Resuscitation Program</b>
<b>NSVY:</b>	<b>Normal Spontan Vajinal Yol</b>
<b>PAF:</b>	<b>Platelet Aktive Edici Faktör</b>
<b>PDA:</b>	<b>Patent Duktus Arteriozus</b>

<b>PVL:</b>	<b>Periventriküler Lökmalazi</b>
<b>pO<sub>2</sub>:</b>	<b>Pressure of Oxygen</b>
<b>RDS:</b>	<b>Respiratuvar Distres Sendromu</b>
<b>ROP:</b>	<b>Retinopathy of Prematurity</b>
<b>SGA:</b>	<b>Small for Gestational Age</b>
<b>sSGA:</b>	<b>Symmetric Small for Gestational Age</b>
<b>SPSS:</b>	<b>Statistical Package for the Social Sciences</b>
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	<b>Tümör Nekroz Faktörü-alfa</b>
<b>TNSA:</b>	<b>Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları</b>
<b>TPN:</b>	<b>Total Parenteral Nutrisyon</b>
<b>US:</b>	<b>Ultrasonografi</b>
<b>YYBÜ:</b>	<b>Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi</b>
<b>WHO:</b>	<b>World Health Organization</b>



## TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

<b>Tablo 1</b>	<b>BPD tanım ve sınıflandırması.....</b>	<b>8</b>
<b>Tablo 2</b>	<b>NEK'in klinik evrelemesi ( Modifiye Bell kriterleri ).....</b>	<b>15</b>
<b>Tablo 3</b>	<b>Hastaların prenatal demografik ve klinik özellikleri.....</b>	<b>27</b>
<b>Tablo 4</b>	<b>Hastaların natal ve postnatal demografik ve klinik özellikleri.....</b>	<b>28</b>
<b>Tablo 5</b>	<b>Hastaların doğum haftası ve doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite oranları.....</b>	<b>29</b>
<b>Tablo 6</b>	<b>Ölen ve yaşayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....</b>	<b>31</b>
<b>Tablo 7</b>	<b>Hastaların DGTT II sonuçları.....</b>	<b>32</b>
<b>Tablo 8</b>	<b>DGTT II yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....</b>	<b>33</b>
<b>Tablo 9</b>	<b>DGTT II yapılan hastaların klinik özellikleri .....</b>	<b>34</b>
<b>Tablo 10</b>	<b>Tüm hastaların mortalite ve morbidite sonuçları.....</b>	<b>36</b>

## **Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin mortalite-morbidite sonuçları ve nörolojik gelişimin denver gelişimsel tarama testi u ile değerlendirilmesi**

Son yıllarda artan bilimsel gelişmelerle beraber yenidoğan ünitelerinde prematürelde, özellikle aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA,  $\leq 1000$  gr) bebeklerde mortalite oranları belirgin olarak azalmaktadır. Bununla birlikte yaşam şansı artan bu bebeklerde, respiratuvar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, patent duktus arteriozus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD) ve prematüre retinopatisi (ROP) gibi hastalıklar daha sık görülmekte ve uzun dönemde nörogelişimsel sorunlarla karşılaşmaktadır. Bu hasta grubunun verilerinin ortaya konması tedavi-izlem protokollerinin oluşturulması ve nörogelişimsel prognozun belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir.

Bu amaçla hastanemizde Ocak 2008-Aralık 2012 yılları arasında doğan 66 ADDA bebeğin verileri retrospektif olarak incelendi. Gebelik haftasına göre altı (22-23, 24-25, 26-27, 28-29, 30-31, 32-33 hafta), vücut ağırlığına göre üç gruba ( $<500$  gr, 500-750 gr, 751-1000 gr) ayrıldı. Hastalarımızın demografik özellikleri, perinatal risk faktörleri ve eşlik eden hastalıkları (RDS, İVK, NEK, sepsis, BPD, PDA, ROP, vb.) kayıt edildi. Yaşayan ve hasta onamı alınan 30 bebeğe (düzeltilmiş yaş 6-60 ay) Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) uygulanarak nörogelişimsel durumları ve buna etki eden faktörler değerlendirildi.

Altmış altı ( 31 kız, 35 erkek) bebeğin 31'inin (%47) yaşadığı, doğum haftası ve ağırlığı arttıkça mortalite oranlarımızın belirgin olarak azaldığı saptandı ( $p<0,05$ ). Neonatal resüsitasyon uygulamasının 59 (%89,4) olguya yapıldığı, doğum haftası ve ağırlığı azaldıkça resüsitasyon uygulanma oranının arttığı görüldü ( $p<0,05$ ). ADDA bebeklerde RDS %89, BPD %65,7, PDA %55,8, ROP %38,8, sepsis %31,8, İVK %23,5, NEK ( $\geq$  evre 2) %16,6 oranlarında saptandı. Sırasıyla doğum ağırlığı ve haftası arttıkça RDS ve BPD görülme sıklığının azaldığı görüldü ( $p<0,05$ ). Doğumda small for gestational age (SGA) oranı %21,2 iken taburculukta %45,2 olarak bulundu.

DGTT II uygulanan 30 ADDA bebeğin 17'sinde (%56,6) gelişimin yaşına göre normal, 13'ünde (%43,4) gelişimin geri olduğu saptandı. En fazla etkilenmenin %40 kaba motor, %33,3 ince motor, %23,3 dil ve kişisel sosyal alanlarında olduğu görüldü. Uzun süreli oksijen alan, BPD, ROP ve NEK olan gruplarda DGTT II'nin anlamlı oranda geri olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak ADDA bebeklerde sağ kalım oranları artmakta ancak, bu grupta görülen hastalıklar nedeniyle büyüme gelişme ve uzun dönemde ilk kez DGTT II ile değerlendirilen nörogelişimsel sorunlar diğer bebeklere göre daha fazla görülmektedir. Bu konuda prospektif ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu düşünmekteyiz.

## SUMMARY

### **Mortality and morbidity results of extremely low birth weight premature infants and evolution of neurological development by denver developmental screening test II**

Dr. Çiğdem Eliaçık

In recent years, along with increasing scientific development in premature infants in neonatal units, especially extremely low birth weight (ELBW,  $\leq 1000$  g) infant's mortality rate has significantly reduced. In meanwhile, increasing the chances of these babies' overall survival rates respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), necrotizing enterocolitis (NEC), sepsis, patent ductus arteriosus (PDA), bronchopulmonary dysplasia (BPD) and retinopathy of prematurity (ROP) diseases are encountered more frequent besides long-term neurodevelopmental problems. This patient's group data is very important to reveal the preparation of treatment - follow up protocols and neurodevelopmental prognosis.

For this purpose, a total of 66 ELBW infants' (born at 22-33 weeks of gestation in our hospital between January 2008 and December 2012) data was retrospectively analyzed. Infants were separated into six groups in terms of week of gestation (22-23, 24-25, 26-27, 28-29, 30-31, 32-33 wk) and three groups based on body weight (<500 g, 500-750 g, from 751 to 1000 g). Our patients' demographic characteristics, perinatal risk factors and concomitant diseases (RDS, IVH, NEC, sepsis, BPD, PDA, ROP, etc.) were recorded. Denver Developmental Screening Test II (DDST II) was applied to surviving 30 infants (6-60 months corrected age) after their parents' consent and the factors that affect the neurodevelopmental status were evaluated.

31 of 66 (31 female, 35 male) (67%) infants who had high gestational age and birth weight, had significantly low mortality rates ( $p < 0.05$ ). Neonatal resuscitation was practised to 59 (89.4%) cases and when gestational week and weight decrease the rate of resuscitation practise was increased ( $p < 0.05$ ). In ELBW babies, the rates of diseases RDS 89%, BPD 65.7%, PDA 55.8%, ROP 38.8%, sepsis 31.8%, IVH 23.5%, NEC ( $\geq$  grade 2) 16.6% were detected. While increasing the birth weight and gestational week,

the incidence of RDS and BPD was decreased, respectively ( $p < 0,05$ ) . At birth, small for gestational age (SGA) rate was 21.2%, however, it was 45.2% at discharge.

In 30 ELBW babies whom applied DDST II, out of 17 (56.6%) were normal compared to the development of age, out of 13 (43.4%) were found to be under in development level. It was observed that the most affected development areas were gross motor 40%, fine motor 33.3% and language and personal social 23.3% . DDST II was found significantly low in the group of babies who had long-term oxygen treatment, BPD, ROP, and NEC ( $p < 0.05$ ).

Consequently, survival rates of ELBW infants increase however, growth development and long term neurodevelopmental problems assessed by DDST II are observed more frequently than other babies because of specific-diseases in this group. It is essential that further prospective and comprehensive trials are needed about this issue.

Keywords: Extremely low birth weight infant, mortality, morbidity, Denver Developmental Screening Test II

## GİRİŞ

Tüm dünyada neonatal mortalite oranı gelişen teknoloji, kullanıma giren yeni ilaçlar ve artan bilgi birikimi nedeniyle belirgin bir şekilde azalmasına rağmen halen önemini korumaktadır (1). Neonatal mortalitede azalma özellikle aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA, <1000 gr) olan bebeklerde daha belirgindir. Ancak, bu grubun yoğun bakım izlem ve tedavi özellikleri, eşlik eden morbidite sıklığı ve şiddeti diğer hasta gruplarından farklıdır. Bu hasta grubunun verilerinin ortaya konması hasta tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulması açısından önem arz etmektedir (2,3).

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları (TNSA) 2008 verilerine göre ölü doğum hızı binde 7, erken neonatal ölüm hızı binde 11, perinatal ölüm hızı binde 19, doğum sonrası ilk bir ayı içeren ölümler ise binde 13 olarak bulunmuştur. Bu ölümlerin %17'si ölü doğum, %32'si neonatal ölüm, %10'u postneonatal ölüm, %41'i bebek ölümüdür. Düşük doğum ağırlığı neonatal ölümlerin en önemli risk faktörüdür (4,5). Ülkemizde çok düşük doğum ağırlıklığı (ÇDDA, <1500 gr) olan bebeklerle ilgili çok merkezli bir araştırmada doğum ağırlığı 500-749 gram olan bebeklerde mortalite %70 saptanmıştır. Çok küçük prematüre bebeklerde mortalitenin yanı sıra morbidite de oldukça yüksektir (6). Bu konuda yapılmış çalışmaların çoğu gelişmiş ülkelerin sonuçlarını yansıtırken, gelişmekte olan ülkelere ait veriler oldukça azdır. Bu bebeklerde doğum ağırlığı arttıkça mortalite oranı da belirgin olarak azalmaktadır (7). ÇDDA ve ADDA bebeklerde morbidite oranları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin standartlarını göstermesi açısından önemlidir. Yaşayan ADDA bebekler yaşamlarının ileriki dönemlerinde önemli sorunlar ile karşılaşmaktadır. Bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP) ve intraventriküler kanama (İVK) gibi hastalıklar bu hasta grubunda daha sık görülmektedir (8).

ADDA bebekler çok daha erken haftalarda doğan ve daha dikkatli yoğun bakım gerektiren gruptur. Daha sık akciğer problemleri, daha uzun süre total parenteral beslenme (TPN) gereksinimleri, daha uzun süre ventilasyon desteği gibi nedenlerden dolayı bu bebeklerin hastanede kalma süreleri uzamaktadır. Ayrıca

ADDA bebeklerde taburculuk sonrası aile eğitimi ile birlikte multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (9).

ADDA bebeklerin önemli bir kısmında çocukluk döneminde nörogelişimsel ve nörosensoryel problemler saptanmaktadır. Bu amaçla özellikle süt çocukluğu dönemi gelişiminin izlenmesinde ve gelişimsel sorunların erken saptanmasında Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II)'nin önemli yeri vardır (10). Bu test süt çocuklarının ve okul öncesi çocukların gelişimini değerlendirmede kullanılan, bir ay ile altı yaş arasındaki çocuklara kolayca uygulanabilen bir testtir (11). DGTT II'nin Türk toplumuna uyarlanması ve standardizasyonu 1982 yılında Yalaz ve Epir tarafından yapılarak kullanıma sunulmuştur (12). Bu sayede rehabilitasyon gerektiren bebeklerin erkenden saptanması ve tedavinin erken dönemde başlanması mümkün olmaktadır.

Bu çalışmada, Ocak 2008 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi (YYBÜ)'nde izlenen ADDA bebeklerin, mortalite ve morbiditelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi ve yaşayan bebeklere DGTT II uygulanarak nörogelişimsel progresyonun belirlenmesi ve bu verilerin literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### PREMATÜRİTE

#### Prematüritenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü ( World Health Organization-WHO)'nün tanımına göre son adet tarihinden itibaren 37 gestasyonel haftadan önce doğan tüm canlı doğumlara 'prematüre doğum' adı verilmektedir (12).

Bu bebeklerin gebelik yaşlarının belirlenmesinde 11 fizik muayene bulguları ve 10 nörolojik muayene bulgularının değerlendirildiği Dubowitz skorlama sistemi kullanılmıştır (13). Ballard ve arkadaşları (13) 1979 yılında bu sistemden daha az parametre içeren, uygulaması daha kısa süren ve sağlıklı yenidoğanlarda olduğu kadar hasta yenidoğanlarda da gebelik yaşını doğrulukla belirleyebilecek yeni bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Fakat bu yeni skorlamanın da ileri derecede prematüre bebeklerde gebelik yaşını belirlemede yetersiz kalması nedeniyle bu skorlama 1991 yılında yeniden düzenlenmesine gerek duyulmuştur. Yeni Ballard skorlaması olarak adlandırılan bu sistem günümüzde en yaygın kabul gören postnatal gebelik yaşı belirleme yöntemidir. Yeni Ballard skorlaması, özellikle küçük prematürelerin değerlendirilmesinde değerli bir yöntemdir. Bu skorlama ile 20-44 hafta arasındaki bebeklerin gestasyonel yaşı saptanabilmektedir. Gestasyonel 26 hafta ve daha küçük bebeklere ilk 12 saatte, 26 haftanın üzerindeki ise 96. saate kadar uygulanabilmektedir. Altı fizik ve altı nöromusküler kriterden oluşur. Elde edilen skora göre o bebeğin gebelik haftası belirlenir (14).

Pretermier gestasyon yaşlarına göre, ileri derecede preterm (24-31 hafta), orta derecede preterm (32-36 hafta), sınırda preterm (37 hafta) olarak da tanımlanabilir. Doğduklarında vücut ağırlıkları 2500 gr'ın altında olan bebeklere "düşük doğum ağırlıklı=DDA", 1500 gr'ın altında doğanlara ÇDDA bebek denir. 1000 gramın altında doğan bebekler ADDA bebekler olarak sınıflandırılmaktadır (15).

Yenidoğan bebekler hem gebelik yaşlarına, hem de o gebelik yaşına göre beklenen vücut ölçümlerine göre değerlendirilmelidir. Lubchenco eğrileri ile intrauterin büyüme ve gelişmesi değerlendirilen yenidoğan bebekler 3 gruba ayrılır (16).

1. Gebelik yaşına göre tartısı düşük grup (Smal for Gestational Age-SGA): İntrauterin büyüme eğrilerinde doğum ağırlıkları gestasyon yaşına göre 10.



persentilin altında olan bebeklerdir. SGA bebekler de kendi içinde iki grupta incelenir.

A) Simetrik SGA (sSGA): Ağırlık, boy ve baş çevresi gestasyon haftasına göre orantılı olarak küçük bebeklerdir.

B) Asimetrik SGA (aSGA): Boy ve baş çevresi korunurken ağırlıkları gestasyon haftasına göre küçük bebeklerdir.

2. Gebelik yaşına göre tartısı uygun grup (Appropriate for Gestational Age-AGA): Doğum ağırlıkları gestasyon yaşına göre 10-90 persentil arasındaki bebeklerdir.

3. Gebelik yaşına göre tartısı büyük grup (Large for Gestational Age-LGA): Doğum ağırlıkları gestasyon yaşına göre 90. persentilin üzerindeki bebeklerdir (16).

### **Prematüre Doğum Nedenleri**

Prematüre doğumda etiyoloji multifaktöriyeldir. Fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler arasında kompleks etkileşim sonucu oluşur. Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Prematüre doğumların bir kısmında neden belirlenemez. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi önemlidir (17).

Pretermatüre doğumun saptanabilen nedenleri:

A) Fetal nedenler

Fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastosis fetalis, değişik nedenlerle hidrops

B) Plasental nedenler

*Plasenta previa, abruptio plasenta*

C) Uterus ile ilgili nedenler

Uterus anomalisi, serviks yetersizliği

D) Anne ile ilgili nedenler

Preeklampsi, kronik hastalık (siyanozlu kalp hastalığı, böbrek hastalığı), enfeksiyon (L. Monositogenez, grup B Streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, koriyoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşı <16 veya >35, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi.

E-Diğer

Erken membran rüptürü (EMR), polihidramniyoz, ilaç etkisi (17).

Erken doğumların bir diğer nedeni, annenin daha önceki gebeliğinin erken sonlanmasıdır. Annenin ilk gebeliği zamanında sonlandığında ikinci gebeliğin erken sonlanma riski %4,4 iken; ilk gebeliği erken doğum ile sonuçlanan bir annenin, ikinci gebeliğinin erken doğum ile sonlanma riskinin %17,2'ye çıktığı bildirilmektedir (18).

### **Prematüre Bebeklerin Fizyolojik Özellikleri**

Prematürelerin özellikleri, karşılaştıkları sorunların da birer nedenidir.

1. Akciğerlerin immatür olması nedeniyle solunum sorunları ilk sırada yer almaktadır.

2. Santral sinir sistemi ve dolaşım sisteminin immatüritesine bağlı santral apne ve bradikardi sık rastlanan sorunlardır.

3. Serebral damarların immatür olması intraventriküler germinal matrix kanamalarına yol açmaktadır.

4. Patent duktus arteriosus (PDA) varlığı soldan sağa şanta neden olarak pulmoner fizyolojinin bozulmasına katkıda bulunmaktadır.

5. Kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı, vücut ağırlığına oranla cilt yüzeyinin fazla olması prematüreleri hipotermi ile karşı karşıya bırakmaktadır.

6. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır.

7. Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır. Bu durum hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gelişmesine neden olabilmektedir.

8. Sıvı elektrolit bozukluklarına böbrekteki glomerulo-tübüler yetersizlik nedeniyle sık karşılaşılmaktadır. Bu durum özellikle gestasyon haftası < 32 hafta olan prematürelerde belirgindir. Yeterli miktarda sıvı replasmanı yapılmaması, kolaylıkla hipernatremik dehidratasyon, asidoz ve hipotansiyon gelişmesine neden olmaktadır. Fazla sıvı verilmesi ise PDA, BPD, NEK ve İVK gelişme riskini arttırmaktadır (19).

### **Prematür Bebeklerin Genel Sorunları**

#### ***Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)***

RDS ile RDS'nin erken ve geç komplikasyonları, ADDA bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir (20). RDS'nin esas nedeni, erken doğum nedeniyle akciğerlerin gelişim aşamalarını tamamlayamamasıdır (21).

RDS görülme sıklığı 28-30 haftalık bebeklerde %70 olup, sıklık gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artar. RDS 26-28. gestasyon haftasındaki bebeklerin %50-85'inde görülürken, 30-31. haftalarda sıklık %40'a, 34. haftada %10-15'e ve 36. haftada %1'e iner (23). RDS için diğer risk faktörleri ikinci ikiz eşi olarak doğum, aile öyküsünün olması, annede diyabetes mellitus varlığı, erkek cinsiyet, sezaryen doğum ve çoğul gebeliktir (23).

Genellikle bebek doğumdan sonraki ilk saatlerde solunum sıkıntısı bulguları göstermeye başlar. Fizik muayenede bu bulgulara ek olarak; akciğer havalanmasında azalma, ral, apne, solukluk, bradikardi, hipotansiyon ve ödem eşlik edebilir (24).

Tanıda akciğer grafisinde hava bronkogramları ve yaygın retikülogranüler paternin görülmesi önemlidir. Hiç havalanmayan akciğerdeki görüntü ise buzlu cam görüntüsü olarak tanımlanır. Akciğer grafisi solunum sıkıntısına neden olan pnömotoraks, konjenital anomali, yaş akciğer ve pnömoni gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısında da yardımcıdır. Kan gazları respiratuar asidoz ve hipoksemi gösterir (23,24).

Tedavi hipoksi, hiperkapni, asidoz, hipotermi gibi sürfaktan konsantrasyonunu daha da azaltacak durumları önlemeyi, böbrek fonksiyonlarını normal düzeyde tutmayı amaçlayan semptomatik bir tedavi ile spesifik bir tedavi şekli olan akciğerdeki eksik sürfaktanın yerine konmasıdır (25).

Son yıllarda antenatal steroid, postnatal sürfaktan uygulamaları ve yeni ventilasyon teknikleri sayesinde RDS'ye bağlı mortalite ve morbitide azalsa da, prematüre doğum sayısının artması nedeniyle RDS olgularının sayısında beklenen azalma olmamıştır (26).

RDS olup sürfaktan ve mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde en ciddi erken komplikasyonlar hava kaçakları, pnömoni, santral sinir sistemi kanamaları ve sepsis; geç dönemde ise BPD ve ROP'tur (24).

### **RDS'den Koruyucu Faktörler ve Önlem**

1. Prematüre doğumların önlenmesi: RDS'den korunmanın en iyi yolu olmakla birlikte erken doğum eyleminin zamanı ve nedeni sıklıkla bilinmez. Sosyoekonomik, eğitim, kültür, sağlık hizmetlerinin etkinliği gibi çevresel etkenler ve anneye, fetusa ait pek çok faktörlerin birlikte ele alınması gerekmektedir (26).

2. Antenatal steroid uygulanması: Steroid akciğer fibroblastlarından fibroblast pnömosit faktör (FPF) salınımını artırır. FPF tip II pnömositlerden sürfaktan fosfolipidlerinin sentezini artırır. Gebeligin 34. haftasından önce meydana gelen erken eylemlerde doğumdan 24-48 saat önce anneye yapılan steroid (betametazon) RDS sıklığını ve ağırlığını belirgin olarak azaltmaktadır (27).

3. Profilaktik sürfaktan uygulanması: RDS açısından özellikle riskli olan prematüre bebeklere doğumdan hemen sonra sürfaktan tedavisi uygulanması insidansı belirgin olarak azaltmaktadır (27).

4. Perinatal asfiksini önlenmesi: Asfiksini sürfaktan döngüsünü bozarak RDS insidansını ve derecesini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle düzenli antenatal bakım, fetal distres bulgularının yakın takibi önemlidir. Doğumdan sonra da uygun resusitasyon, transport ve kardiovasküler desteğin verilmesi, hipotermi önlenmesi asfiksi riskini azaltması açısından önemlidir (28).

5. İntrauterin enfeksiyonların önlenmesi: Bakteriyel vajinozis, üriner enfeksiyon ve korioamniyonit gerek erken doğumu başlatarak, gerekse de inflamasyona bağlı sitokin yanıtı oluşturarak sürfaktan yetersizliğine neden olur (28). Bu nedenle antenatal dönemde enfeksiyonların kontrolü RDS'den korunmada yardımcıdır.

#### ***Kronik Akciğer Hastalığı (KAH)***

Kronik akciğer hastalığı postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde kalıcı değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanabilir (29).

İlk olarak Northway ve arkadaşları tarafından yapılan BPD (klasik BPD) tanımlamasında 30-37. gebelik haftasında doğmuş bebeklerin RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile ventile edildikleri, bu seyri takiben BPD geliştiğine dikkat çekilmiştir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid uygulamaları ile sürfaktanın kullanıma girmesi modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli değişmiştir (30). Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan iki önemli faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO<sub>2</sub>) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen tablo "yeni BPD" veya "kronik akciğer hastalığı" olarak

isimlendirilmiştir. Başlangıcı sessiz olan ve ventilasyon ihtiyacı az olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren geçici bir iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış, sonra da akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızla artış olmaktadır. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel enfeksiyon veya PDA eşlik eder ve böylece BPD tablosu oturur. Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar. Hafif olgularda yaygın puslu görünüm, ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve non homojen görünüm saptanır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tanımlama ve sınıflandırma sistemi, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır. Bu değerlendirme, en az 28 gündür %21'den yüksek konsantrasyonda oksijen gereksinimi olan bebeklerde yapılmalıdır (31) (Tablo 1).

Tablo 1: BPD tanım ve sınıflandırması (31)

BPD (toplam 28 günden fazla ek oksijen ihtiyacı olmalı)		
<32 gebelik haftası		>32 gebelik haftası
Postnatal 36. haftada veya taburcu edilirken		Postnatal 56. gün veya taburcu edilirken
Oksijen gereksinimi yok	Hafif BPD	Oksijen gereksinimi yok
Oksijen gereksinimi <%30	Orta BPD	Oksijen gereksinimi <%30
Oksijen gereksinimi nCPAP/PBV	Ağır BPD	Oksijen gereksinimi nCPAP/PBV

nCPAP : nazal CPAP, PBV : Pozitif basınçlı ventilasyon.

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüleri Neonatal Araştırma Grubu'nun yaptığı ve 3848 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeğin (<1000 gr) uzun süreli izleminin değerlendirildiği bir çalışmada, BPD sıklığı %77, orta ve ağır BPD sıklığı ise %46 olarak bildirilmiştir (31).

Yeni BPD'de histopatolojik inceleme eski bulgulardan farklı olarak, azalmış ve dismorfik kapiller oluşum, alveol sayısında azalma ve basit alveol görünüm, interstisyel fibroproliferasyon, havayolu epitel değişiklikleri ve pulmoner hipertansiyon bulguları görülmektedir (32).

Mikroskopik olarak ise bazı alanlarda amfizematöz alveoller ve kistik alanlar, bazı alanlarda da atelektazi görülmektedir. Buna bronşial mukozal kalınlaşma,

epitelde metaplazi, interstisyel ödem, fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale bulguları eşlik etmektedir. Sonuçta alveol sayısı ve gaz değişimini sağlayan yüzey alanı azalmaktadır (33).

### **BPD’de Tedavi**

**Mekanik ventilasyon:** Hastalığın patogeneğinde rol oynamasına rağmen, solunum yetersizliği olan hastalarda tedavi olarak kullanılması gerekir. Kan gazında pH 7.25- 7.40, pCO<sub>2</sub> 45-60 mmHg, pO<sub>2</sub> 55-70 mmHg’da tutulacak şekilde optimal basıncın ve oksijenin verilmesi akciğer hasarlanmasının azaltılması açısından önemlidir (34).

**Oksijen:** Kronik hipoksi pulmoner vazokonstrüksiyon, pulmoner hipertansiyon ve nörolojik morbiditeye neden olduğundan hastanın hipoksemisini önleyecek minimal oksijen konsantrasyonu sağlanmalıdır. Oksijen saturasyonunun %92-95 arasında tutulmasının güvenli olacağı bildirilmiştir (29).

**İlaç tedavisi:** Tedavide kullanılan ajanlar özellikle kronik kullanımda ilaç etkileşimleri, kısa ve uzun süreli yan etkiler açısından değerlendirilerek planlanmalı ve hastalar yan etki açısından yakın izlenmelidir.

**Sıvı kısıtlaması ve diüretik:** Patogeneğinde sıvı yükünün rol alması nedeniyle önemlidir. Furosemid, spironolakton ve tiyazid grubu diüretikler kullanılabilir (30).

**Kortikosteroidler:** Sentetik bir kortikosteroid analogu olan deksametazon anti inflamatuvar etkiye sahiptir. Steroid tedavisi ventilasyon süresini, oksijen gereksinimini azaltmakta ve akciğer kompliyansını artırmaktadır (30).

**Bronkodilatatörler:** Hava yolu direncini azaltmak için özellikle inhale formda albuterol ve ipratropium bromid tedavide yaygın olarak kullanılmaktadır (29).

**Pulmoner vazodilatatörler:** Pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği KAH’lı olgularda oksijenle birlikte oral nifedipin kullanılması, pulmoner basıncın azalmasını ve akciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlayabilmektedir (29).

**Beslenme:** Akciğer iyileşmesinin ve büyümesinin sağlanması için bebeğin ihtiyacı olan kalori, protein, lipid, vitamin ve eser elementler verilmelidir. Yüksek doz A vitamini tedavisi de önerilmektedir (34).

**Akciğer fizyoterapisi:** Sekresyonlarla hava yolu obstrüksiyonlarının ve atelektazilerin önlenmesi için düzenli fizyoterapi yapılmalıdır (30).

Hastalıktan korunmada en önemli faktör prematüreliliğin ve RDS'nin önlenmesidir. Sürfaktan sonrası çalışmalarda BPD sıklığında anlamlı düşüş olmaması, klinik olarak daha kritik infantların yaşatılabilmesine bağlanmıştır. Postnatal steroid uygulaması hastanın ventilatörden ayrılmasına yardımcı olur ancak komplikasyonlara neden olabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır. Ventilatör tedavisi sırasında kan gazları izlenerek düşük konsantrasyonlarda oksijen ve basınçlar kullanılmalıdır (35).

### ***Patent Duktus Arteriozus***

Prematüre doğan bebeklerde duktusun açık kalması, bu hastalarda duktal medial kas dokusunun az olması, immatür duktusun oksijenle ilişkili konstriksiyona daha az duyarlı iken prostaglandinle vazodilatasyona daha fazla duyarlı olmasına bağlıdır (36). Fazla sıvı yüklenmesinin, fototerapi tedavisinin, hipokalseminin ve teofilin tedavisinin PDA sıklığında artışa yol açtığı gözlenmiştir. Ayrıca sürfaktan akciğer direncini düşürdüğü için daha fazla sol-sağ şanta neden olmaktadır. Prematüre bebeklerde soldan sağa önemli şanta neden olan PDA'nın artmış neonatal morbidite ve mortalite ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (37). Ayrıca 1000 gr altında doğan bebeklerde %30-35 oranında duktusun spontan kapandığı da unutulmamalıdır (38).

Tanıda klinik ve ekokardiyografik (EKO) incelemeler önemlidir. Muayenede apeks vurusunda belirginleşme, nabız basıncında artma ve devamlı üfürüm duyulması PDA tanısını düşündürür. Telekardiyografide kardiyomegali, pulmoner konusta belirginleşme ve akciğer damarlanmasında artış gibi klasik sol-sağ şant bulguları görülür (39). Elektrokardiyografi (EKG)'de sol aks deviasyonu ve sol ventrikül hipertrofi bulguları vardır. Pulmoner hipertansiyon gelişirse biventriküler hipertrofi bulguları belirir. EKO'da sol atriyum, sol ventrikül ve pulmoner arter geniştir. Duktus suprasternal çukurdan EKO ile görülerek çapı ölçülebilir. Dopplerle ana pulmoner arterde devamlı türbülant akım alınır (40). EKO ile tanı kesinleştirilir.

PDA'nın kapatılması mortaliteyi değiştirmese de, morbiditeyi azaltmaktadır. PDA'nın çapı > 1,5 mm, sol atrium/aort çapı oranının 1.4'ün üstünde olması ve soldan sağa şantı olan olgular hemodinamik olarak anlamlı (Ha) PDA kabul edilir ve kapatma tedavisi önerilir (41). İlaç tedavisiyle başarılı

olunamadığında veya ilaç tedavisinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon düşünülmelidir (42).

Belirgin soldan sağa şanta neden olan PDA'nın kalp debisindeki değişime bağlı olarak tedavi edilmediğinde gelişen komplikasyonları; NEK, ROP, İVK ve ventilatöre bağlı geçen sürenin uzaması ile BPD' dir (43).

### ***Prematüre Retinopatisi***

ROP retinanın damarsal bozukluğu sonucu gelişen proliferatif bir vitreoretinopatidir. İmmatür retinal damarlarda yapısal bozukluk yaratarak körlükle sonuçlanabilen bu hastalığın insidansında özellikle son yıllarda artış görülmektedir. Yirmiyedi haftadan küçük bebeklerde %100'e yakın oranlarda prematüre retinopatisi görülürken, 32 hafta ve üzerindeki bebeklerde bu oran azalmaktadır (44).

1980'lerde yapılan birçok çalışma ROP insidansının gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğunu göstermektedir (45). Etiyolojide oksijen tedavisi, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, kan transfüzyonu, serum demir düzeyinin yüksekliği, metabolik asidoz-alkaloz, sepsis, metil ksantin tedavisi, E vitamini, magnezyum, selenyum ve bakır eksikliği, beta bloker kullanımı *Candida albicans* koryoretiniti, PDA, İVK, BPD, RDS, pnömotoraks, perinatal asfiksi, uzamış renal yetmezlik, NEK, koryoamnionit, uzamış total parenteral beslenme, yedi günden fazla ventilatörde kalma, düşük Apgar skoru, fototerapi, postnatal ağırlık artışının az olması, maternal kanama-eklampsi ve in vitro fertilizasyon gibi risk faktörleri suçlanmaktadır (46).

Son zamanlarda ROP patogenezinde retinanın periferinde bulunan *spindle* hücreleri sorumlu tutulmaktadır. Serbest oksijen radikalleri ile karşılaşan bu hücreler aktive olmakta ve bir anjiojenik faktör salgılayarak vazoproliferasyonu artırmaktadır (47). Süperoksit dismutaz enzimi olgunlaşma süreciyle artan ve oksijen toksisitesine karşı hücrel korunmayı sağlayan başlıca enzimdir (48). Prematürelere bu enzimin eksikliği ROP riskini artıran bir diğer faktördür.

ROP sıklık derecesi, gestasyon haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Prematüre retinopatisi 1500 gr altındaki bebeklerin %25-35'inde görülürken, 1000 gr'ın altında sıklık %80'lere ulaşmaktadır (49).



Uluslar arası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirmesi (50).

Evre I: Avasküler ve neovasküler zonlar arasında demarkasyon hattının belirmesi.

Evre II: Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriyo venöz şant oluşması.

Evre III: Kabartıyla birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon.

Evre IV: Neovaskülarizasyonun vitrus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşması

Plus hastalık: Kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyonu

Evre I ve II'de % 82 oranında regresyon olur. Evre III'te regresyon olabilir veya evre IV'e ilerleyebilir. ROP komplikasyonları; strabismus, ambliyopi, myopi, kapalı açılı glokom, fitizis bulbi ve körlüktür (51). Tedavide evre III ve IV'te laser fotokoagülasyon ve kriyoterapi ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (51).

Prematüre bebeklerin ROP açısından ne zaman ve ne sıklıkla muayene edilmesi gerektiği halen tartışma konusudur. Günümüzde doğum ağırlığı 1500 gram ve altında ve/veya gestasyonel yaşı 30 hafta ve altında olan her preterm bebeğin postkonsepsiyonel 31-33 hafta veya doğum sonrası 4-6. haftalar arasında (hangisi erkense) ROP açısından deneyimli bir göz hekimi tarafından muayene edilmesi önerilmektedir (52).

### ***Intraventricüler Kanama***

Pretermelerde İVK germinal matriks (GM) dokusunu içine aldığı için terminolojide germinal matriks intraventricüler kanama olarak isimlendirilir (GM-İVK). Germinal matriks hücreden fakir, jelatinoz, destek dokusu az, vasküler yapıdan zengin bir kapiller yumaktır. Prematürelere aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır (53). Kız bebeklerde, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık kanama görülür (54).

Piecuch ve arkadaşları ADDA bebeklerde yaptığı bir çalışmada, gelişimsel sekel riskini %39 saptamışlar, bunun İVK derecesi, BPD, periventriküler lökomalazi (PVL) ve sosyal risklerle korele olduğunu göstermişlerdir (55).

İlk kez Papile ve ark. (56) tarafından yapılan İVK sınıflandırması değişik kliniklerde küçük modifikasyonlar yapılarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır:

Evre 0: Germinal matrikste veya intraventriküler kanama yok.

Evre I: Periventriküler germinal matriks bölgesinde kanama.

Evre II: Lateral ventrikül içinde ventriküler dilatasyon olmaksızın kanama.

Evre III: Lateral ventrikülde ventriküler dilatasyona neden olmuş kanama.

Evre IV: Ventriküler kanamaya ilave olarak intraparakimial kanama.

Uzun dönemdeki prognoz serebral parankimdeki hasara bağlıdır. İVK sonucunda posthemorajik ventriküler dilatasyon veya periventriküler hemorajik enfarkt, kistik veya difüz PVL, supratentorial gri cevher veya serebellumda hacim kaybı gelişmesi prognozu olumsuz etkiler. Hastada konvülziyonların olmasının da kötü prognostik faktör olduğu bilinmektedir (56). Yaşamının ilk haftasında İVK geçirenlerin sağkalımı evre 1 hastalarda %70 iken evre 4 hastalarda %30'lara düşmektedir (57).

Gestasyon yaşı 24-34 hafta olan premature bebeklere antenatal dönemde betametazon uygulanmasının mortaliteyi, RDS'yi ve İVK riskini azalttığı bilinmektedir.

### ***Nekrotizan Enterokolit***

Prematüre bebeklerde en sık görülen gastrointestinal sistem acil sorunudur. NEK, bağırsakların kısmi veya tam iskemisi ile karakterli önemli bir gastrointestinal hastalıktır (58). NEK insidansı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşın azalmasıyla orantılı olarak artmaktadır. Wilson ve arkadaşları (59) 148 NEK'li hastayı değerlendirmişler ve en yüksek oranların (%42) ADDA bebeklerde olduğunu bildirmişlerdir. Hastalığın başlama zamanı bir gün ile üç ay arasında değişmekte olup sıklıkla ikinci haftadır.

Prematüre bebekler, hipoksi, asidoz, hipotansiyon, hipotermi, umbilikal kateterizasyon gibi yenidoğanın bağırsak hasarının patogeneğinde rol oynayan önemli faktörlere maruz kalır (58). Enteral beslenmeye hızlı ve erken geçiş, enterik kan akımında ve mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olmaktadır. NEK

gelişen bebeklerin %90-95'inde enteral beslenmenin major rol oynadığı görülmüştür (60). Bağırsakların fonksiyonel immatüritesi, azalmış motilite, enteral ve parenteral verilen E vitamini, indometazin ve metilksantinler NEK gelişimi için hazırlayıcı faktörlerdir (61). Antenatal steroid kullanmanın NEK riskini azalttığı saptanmıştır (62).

NEK'in klinik bulguları neonatal sepsisten ayırt edilemez. En sık bulgular abdominal distansiyon (%70-90), beslenme intoleransı ve gastrik rezidülerin artması, safralı kusma (>%70), kanlı gaita (%25-63), gastrointestinal gizli kanama (%22-59) ve nadiren ishaldir (%4-26). Abdominal distansiyon, intestinal dilatasyon ve asite bağlı olarak gelişir. Başlangıç bulguları sadece letarji ve ısı düzensizlikleri şeklinde de olabilir. Daha sonra apne, bradikardi gibi ciddi kardio respiratuvar sistem bulguları ortaya çıkabilir (63).

Klinik evreleme ilk defa Bell ve arkadaşları (63) tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman (64) tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir. NEK evreleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tedavide enteral beslenme kesilir ve abdominal distansiyonu azaltmak için gastrik drenaj uygulanır. Umbilikal kateter varsa çekilir. Isı, oksijen saturasyonu, solunum sayısı, aldığı çıkardığı ve batın çevresi yakından takip edilir. Semptomlar devam ettiği sürece 6-12 saat arayla radyolojik değerlendirme yapılır. Sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Metabolik asidoz varsa tedavi edilir. Gerekirse eritrosit, trombosit ve plazma desteği sağlanır. Ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanmalı ve 10-14 gün sürdürülmelidir. Önerilen ilaçlar ampisilin, aminoglikozit ve anaerobik bakterileri kapsayan metronidazol veya klindamisin şeklinde üçlü antibiyotik tedavisidir. Bebek stabilize edildikten sonra total parenteral nütrisyon gerekirse başlanmalıdır. Medikal tedaviye rağmen NEK vakalarının %34-50'sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç olmaktadır. Acil cerrahi tedavi gerektiren en temel endikasyon, intestinal perforasyondur ve en sık terminal ileumda görülmektedir (65).

NEK'in mortalitesi %30-40 arasında değişmektedir. NEK'in en sık geç komplikasyonları striktür, fistül, abse, rekürren NEK, kısa bağırsak sendromu, malabsorbsiyon, kolestaz ve enterokist gelişimidir (64).

Tablo 2: NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri) (64)

	İntestinal bulgular	Sistemik bulgular	Radyolojik bulgular	Tedavi
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin rezidü	Isı dengesizliği	Normal veya intestinal	Gastrik dekompresyon
	Hafif distansiyon	Apne	hafif dilatasyon	Antibiyotik
	Bulantı	Bradikardi		
Evre IB (NEK şüphesi)	Rektumdan açık	Isı dengesizliği	Normal veya intestinal	Gastrik dekompresyon
	kırmızı kanama	Apne, bradikardi Letarji	hafif dilatasyon	Antibiyotik
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif vaka	Belirgin rezidü	Isı dengesizliği	İntestinal dilatasyon	Gastrik dekompresyon
	Hafif distansiyon	Apne	İleus	Antibiyotik 7-10 gün
	Gaitada gizli kan	Bradikardi	Pnömatosis intestinalis	
	Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	Letarji		
Evre IIB (Kesin NEK) Orta vaka	Belirgin rezidü	Isı dengesizliği	İntestinal dilatasyon	Gastrik dekompresyon
	Bağırsak seslerinin	Apne	İleus	Antibiyotik 14 gün
	kaybolması	Bradikardi	Pnömatosis intestinalis	Asidoz için bikarbonat
	Abdominal hassasiyet Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle	Letarji Hafif metabolik asidoz	Portal vende gaz Asit	
Evre IIIA (İleri NEK )	Bağırsak seslerinin	Trombositopeni	İntestinal dilatasyon	Gastrik dekompresyon
	kaybolması	Hipotansiyon	İleus	Antibiyotik 14 gün
	Abdominal hassasiyet	Belirgin Apne	Pnömatosis intestinalis	Asidoz için bikarbonat
	Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle, generalize peritonit	Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DİK, Nötropeni	Portal vende gaz Belirgin asit	200 cc/kg/gün sıvı İnotropik ajanlar
Evre IIIB (İleri NEK ) Bağırsak perforasyonu	Bağırsak seslerinin	Hipotansiyon	İntestinal dilatasyon	Gastrik dekompresyon
	kaybolması	Belirgin apne	İleus	Asidoz için bikarbonat
	Abdominal hassasiyet	Bradikardi	Pnömatosis intestinalis	200 cc/kg/gün sıvı
	Abdominal sellülit veya sağ-alt kadranda kitle, generalize peritonit	Metabolik ve solunumsal asidoz DİK, Nötropeni	Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitoneum	İnotropik ajanlar Cerrahi tedavi

DİK: Dissemine intravasküler koagülopati.

### ***Prematüre Apnesi***

Onbeş-yirmi saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dk'nın altında) ile birlikte olan solunum durmasına apne denir (4). Apne epizodlarının insidansı gestasyon yaşı ile ters orantılıdır.

Apne ortaya çıkış nedenine göre üç gruba ayrılır;

1) Santral apne: %40 oranında görülür, solunum çabası ve diafragma hareketi yoktur, sorun genellikle santral sinir sistemi ile ilgilidir.

2) Obstrüktif apne: %10 oranında görülür, solunum çabası vardır ancak solunum yollarındaki obstrüksiyon nedeniyle soluk alıp veremez. Yaşamın ilk günlerinde daha sık görülür.

3) Miks apne: %50 oranında görülür, önce obstrüktif tipte başlar sonra santral apneye döner (4,66).

Pretermelerde apne gelişmesine neden olan risk faktörleri şunlardır (67):

1. Hipoglisemi
2. Hipokalsemi
3. Hiponatremi, asidoz
4. Hipotermi, hipertermi
5. Anemi
6. NEK
7. İVK, PVL, hidrosefali
8. Hipoksik iskemik ensefalopati
9. PDA ve sağdan sola şant
10. Gastroözofageal reflü
11. Bakteriyemi, sepsis
12. Lokal infeksiyonlar
13. İlaçlar veya anestezi maddeler
14. Çevre ısısında artış
15. Hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler

Prematüre apnesi ADDA bebeklerde %84 oranında ve miadına dek görülebilen bir sorundur. Prematüre bebeklerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atağı görülebilir. Prematürelerin idyopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne çeşidi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Apneye yol açan tüm risk faktörleri ekarte edildikten sonra prematüre apnesinden söz edilebilir. Ciddi preterm apnesi ve tekrarlayan apne atakları olan bebeklerin gelişimsel sorunlar açısından riskli olduğu, apne ve bradikardi olan bebeklerde spastik diplejinin daha sık görüldüğü ileri sürülmüştür (68).

### ***Hipoglisemi***

Hipoglisemi, kan şekerinin mutlak veya göreceli olarak azalması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla kendini gösteren bir semptomlar kompleksidir.

Literatürde hipoglisemi sınırları konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Asemptomatik term bebeklerde plazma glukoz konsantrasyonu persistan olarak 36 mg/dl altında olmadıkça ya da kısa süreli de olsa 20-25 mg/dl altına inmedikçe müdahale edilmesini gereksiz bulan görüşlerin yanı sıra, her yaş grubunda 50 mg/dl'nin altını hipoglisemi kabul etmek gerektiğini savunan görüşler de vardır (69).

Prematüre bebeklerde hipoglisemi sıklığı %14'e kadar çıkabilmektedir. Depolarında yeterli glikojen ve yağ bulunmayan prematürelerde hayatın ilk iki haftası içinde özellikle hasta prematürelerde hipoglisemi görülmektedir. Bu bebeklerin başta glikojen depolarının yetersizliği, enteral beslenme sorunları, hastalıkları ve glükoliz metabolizmasındaki yetersizlikler hipoglisemiye neden olur (70). Glukoz beyin metabolizmasının en temel substratı olup primer enerji kaynağını oluşturmaktadır. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu olmak üzere çocuklarda hipoglisemi atakları konvülsiyona, beyinde atrofiye ve kalıcı hasarlara yol açabilmektedir (70).

### ***Hipokalsemi ve Prematüre Osteopenisi***

Pretermatürelerde serum kalsiyumunun <7 mg/dl olmasına hipokalsemi denir. Yenidoğanlarda apne nedeni olabileceğinden kalsiyum düzeyinin izlemi önemlidir. İlk aylarda bağırsak kalsiyum ve D vitamini emilimi yetersiz, vitamin ve mineral depoları az ve günlük besin alımları ihtiyaçlarını karşılamaktan uzak olduğu için prematüre bebeklerde rikets gelişimi açısından dikkatli takip gerekmektedir (71).

Prematüre Osteopenisi: Doğum ağırlığı 1000 gramdan az olan ve desteklenmemiş anne sütü ile beslenen yenidoğanların %50'sinde, doğum ağırlığı < 1500 gr olan bebeklerin %23-31'inde görülür. Etiyoloji multifaktöryel olmakla birlikte, temel etiyolojik faktör yetersiz fosfor desteğidir. Ayrıca, kalsiyum eksikliği, D vitamini eksikliği, alüminyum toksisitesi, diüretik kullanımı, kortikosteroid, kafein ve aminoglikozid gibi ilaçlar ve immobilizasyon da prematüre osteopeni etiyolojisinde yer alır (71).

### ***Asfiksi***

Perinatal asfiksi, yenidoğanlarda ve çocuklarda akut mortalite ve kronik sekellerin (serebral palsy, epilepsi, mental retardasyon gibi ) en başta gelen nedenidir. Asfiksi; organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkapni ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklık %0,2-0,4 olarak bildirilmektedir. Pretermlerde insidans artmaktadır. Vakaların %90'ında doğum eyleminden önce (ante partum) ya da doğum eylemi sırasında (intrapartum), %10 vakada ise doğum sonrası nedenlere bağlı olarak gelişir. Asfiksi infant ve çocuklardaki ensefalopatinin en sık nedenidir (72).

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği 2006 yılında asfiksiyi belirlemek için aşağıdaki kriterleri tanımlamıştır (73).

1. Umbilikal kord pH'sının < 7.00 olması
2. Beşinci dakika Apgar skorunun 3 ve altında olması
3. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE)
4. Multiorgan disfonksiyonu

Asfiktik bebeklerin akut postnatal tedavisi, genel destekleyici tedavi dışında belirli kurallara oturtulamamıştır. Hipotermi tedavisi HİE'li olgularda kabul gören tedavidir. Hipotermi tedavisiyle uzun dönemde nörogelişimsel sonuçların daha iyi olduğu belirtilmiştir (74).

### ***Hipotermi***

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasına göre hafif hipotermi vücut sıcaklığının 34-36°C, orta hipotermi 32-34°C, ağır veya şiddetli hipotermi 32°C altında olmasıdır (75). Koltuk altı ve cilt ısı olarak ölçüm yapılmaktadır. Deri ısısının 32°C'nin altına düşmesi ise soğuk stres olarak tanımlanır ve %50 mortaliteye neden olur. Hipoterminin en sık görülen nedenleri soğukla karşılaşma,

azalmış yağ dokusu ve artmış yüzey alan olmakla birlikte; hipoksi, hipoglisemi, hipovolemi, katekolamin iflası ve şok diğer önemli nedenlerdir. Prematüre yenidoğanlar daha az subkutan yağ dokusu içerdikleri, vücut yüzeyleri geniş olduğu, glikojen ve kahverengi yağ depoları yetersiz kaldığı için hipotermiye daha fazla eğilimlidirler (76).

Neonatal hipotermi, yenidoğan döneminde ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan klinik durumdur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yeterli veri olmamasına rağmen hipotermi sıklığı canlı doğanlarda yaklaşık %0.5 olarak bildirilmektedir. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan hastaların ise %5-10'unda hipotermi saptanmaktadır (75).

Hipotermiye ikincil gelişebilen problemler olarak; deri ve mukozalarda, yüz, el ve ayaklarda hiperemi, diğer kısımlarda solukluk, el ve ayaklarda ödem, kutis marmoratus, sklerem, yağ nekrozu, hipoventilasyon, pulmoner hemoraji, kardiyovasküler şok, hipotansiyon, bradikardi, sağ-sol şant, pulmoner hipertansiyon, gastrik distansiyon, kusma, nekrotizan enterokolit, oligüri, böbrek yetmezliği, intrakranial kanama, iskemik beyin zedelenmesi, metabolik asidoz, hiperglisemi, hipoglisemi, pıhtılaşma bozuklukları, dissemine intravasküler koagülasyon ve artmış metabolik hız nedeniyle büyümede duraklama tanımlanmaktadır (76).

### ***Enfeksiyonlar***

Neonatal sepsis her 1000 canlı doğumda 1-5 oranında görülmekte iken, pretermelerde bu oran uzun süre hospitalizasyon ve bahsedilen nedenlerden dolayı 1000 canlı doğumda 300'e kadar çıkabilmektedir (77).

Klasik olarak klinik bulguların ortaya çıkış zamanına göre sepsis ikiye ayrılmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın 7. gününden önce, geç başlangıçlı sepsis yaşamın 7-30. günlerinde gelişir (77). Günümüzde neonatal sepsisin üçüncü kategorisi olarak çok geç başlangıçlı sepsis terimi de kullanılmaktadır. Çok geç sepsis 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişir (78).

Erken başlangıçlı yenidoğan sepsisi olan bebeklerde genellikle bir veya daha fazla risk faktörü vardır. Erken sepsisin risk faktörleri prematürelilik, düşük doğum ağırlığı (<2500 gr ), EMR, korioamnionit ve doğum kanalının Grup B streptokok (GBS) ile kolonizasyonudur. Erken sepsis için diğer risk faktörleri üriner enfeksiyon, ikiz gebelik veya GBS hastalık ile birlikte ikiz gebelik, doğum sırasında fazla sayıda



vajinal muayene, erkek cinsiyet, Apgar skorunun düşük olması ve resüsitasyondur (78). Doğumdan önce veya sonra 24 saat içinde annede ateş olması sıklıkla erken neonatal sepsise neden olan GBS veya *Escherichia coli* (E.coli) gibi patojenlere bağlı korioamnionit, bakteriyemi veya endometritin habercisidir (79).

Geç başlangıçlı sepsiste maternal ve obstetrik komplikasyonlar nadirdir, bebeklerin çoğu matürdür. Mikroorganizma doğum kanalından, hastaneden veya toplumdan kazanılabilir (80). Bebek taburcu olduktan sonra gelişen geç neonatal sepsiste bilinen bir maternal risk faktörü yoktur. Geç yenidoğan sepsis riskini artıran önemli faktörler bebekleri yaşatmak için hastanede yapılan işlemlerdir (79). Geç sepsiste multisistemik veya fokal tutulum görülebilir (80).

Çok geç başlangıçlı sepsisli bebekler genellikle doğumdan sonra haftalarca hastanede tedavi görmüş prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Enfeksiyon hastaneden ve nadiren toplumdan kazanılır. Çok geç başlangıçlı sepsiste de multisistemik veya fokal tutulum görülebilir (80).

Yenidoğan sepsisinde klinik bulguları sepsise özgü değildir. Bu nedenle antibiyotik tedavisini ve hastanede kalış süresini azaltmak, hastaların en kısa sürede doğru tanı ve tedavi alabilmelerini sağlamak için yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. Tanıda altın standart kan kültürü pozitifliğidir. Ancak, klinik değerlendirme yanında lökosit sayımı, total nötrofil sayımı, immatür polimorfonükleer lökositlerin matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi yardımcı yöntemler tanıda kullanılmaktadır. Sepsisin bulguları çok ağır olabileceği gibi başlangıçta çok belirsiz de olabilir (79,80).

En sık görülen belirti ve bulgular:

- Bebeğin iyi görünmemesi
- Ateş veya hipotermi
- Beslenmeyi redetme, karın şişliği, kusma
- Apne, takipne, dispne
- Taşikardi veya bradikardi
- Hipotansiyon
- Hipoglisemi, hiperglisemi
- Konvülsiyon

- Hiperbilirubinemi

Sepsiste rutin kültürler alındıktan sonra geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapi (sıklıkla ampisilin+aminoglikozid şeklinde ikili) başlanmalıdır. Ayrıca sepsiste destekleyici tedavi çok önemlidir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesi sürdürülmelidir. Elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulmalı, uygun sıvı ve elektrolit tedavisi uygulanmalı, asidoz ve hipovolemi önlenmeli, şok erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanmalıdır (79). Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum yetmezliği açısından hasta izlenmeli gerektiğinde solunum cihazı kullanılmalıdır (79,80). Konvülsiyon varsa antikonvulsif tedavi uygulanmalı ve konvülsiyon nedeni bulunmalıdır. Dissemine intravasküler koagülasyon gelişmişse taze donmuş plazma, trombosit veya eritrosit süspansiyonu verilmelidir (78). Kortikosteroidlerin yalnızca adrenal yetmezlik varlığında kullanılması önerilmektedir (80). Prematüre ve/veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde enfeksiyon veya sepsis profilaksisi için rutin intravenöz immünglobulin (İVİG) uygulaması önerilmemektedir. Yenidoğan sepsisinde İVİG tedavisinin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar varsa da, İVİG tedavisinin yenidoğan sepsisinde mortaliteyi azalttığı kanıtlanmamıştır (78,80). Yenidoğan sepsisinin tedavisinde granülosit transfüzyonu veya G-CSF uygulanmasının yararlı olduğu da gösterilememiştir (78).

#### ***Prematüre Anemisi***

Prematüre anemisi eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, demir depolarının yetersizliği, hızlı büyüme, eritropoetin eksikliği ve laboratuvar testleri için sık kan alınması nedeniyle gelişmektedir. Düşük retikülosit sayısı, kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin normal sayılarda olması ve düşük eritropoetin düzeyleri prematüre anemisinin özelliklerini oluşturur (81).

#### ***Sarılık***

Sarılık, yenidoğanda en sık görülen klinik bulgulardan biridir. Sarılık, hemoglobinin, hem parçasının yıkım ürünü olan ve karaciğer tarafından atılan bilirubin plazma düzeyinin, cilt ve sklerayı sarıya boyayacak kadar yükselmesi olarak tanımlanır (82). Patolojik sarılık; ilk 24 saatte total serum bilirubin yüksekliğini, kord kanında total bilirubin düzeyinin  $\geq 4$  mg/dl, direkt bilirubin değerinin 2 mg/dl üzerinde olması, herhangi bir zamanda total serum bilirubin

düzeşinin term bebekte  $\geq 13-15$  mg/dl, preterm bebekte  $\geq 10$  mg/dl ölçülmesi, günlük bilirubin artışının 5 mg/dl üzerinde olması durumunda patolojik sarılık düşünölmelidir. Sarılığın term bebeklerde 10 günden, pretermelerde 14 günden uzun sürmesine uzamış sarılık denir (83).

Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan geçici bilirubin yükselmesi fizyolojik sarılık olarak adlandırılır. Fizyolojik sarılık yaşamın ilk 3 gününde en yüksek düzeyine ulaşır ve bir hafta içinde kalıcı bir etki bırakmadan normale döner. Prematüre bebeklerde ise bu yükselme 5-7 günlerde görülür ve daha geç dönemde normale döner. Irk, beslenme şekli, gestasyon haftası, ailevi etkenler, annenin geçirdiğı hastalıklar ve kullandığı ilaçlar gibi faktörlere bağılı olarak sarılığın süresi ve şiddeti değışmektedir (83).

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşının küçük olması hiperbilirubinemi riskini artırır. Otuzsekiz haftadan biraz küçük olan bebeklerde bile bu risk belirgindir. Prematüre bebekler term bebeklere kıyasla, bilirubin ensefalopatisi yönünden daha riskli gruptur. Bu nedenle kan değışimi ve fototerapi endikasyonları ve uygulamaları term yenidoğanlardan tamamen farklıdır. Doğum ağırlığı 1500 gramdan düşük pretermelerde bilirubin düzeyinin 15 mg/dl'den yüksek olmasının sensörinöral sağırılığa yol açabileceğı gösterilmiştir (84).

### **Prematüre Bebeklerin Nörogelişimi**

Prematürite ile ilgili en önemli başarı sağkalımdır. Sağkalım oranı 22. gestasyonel haftadan 33. haftaya kadar artarak yükselir. Her gestasyon yaşı için geçerli olmak üzere düşük doğum ağırlığı mortalite riskini artırır. Prematüre doğum; KAH, PVL, sepsis, ROP, İVK ve NEK gibi komplikasyonlara zemin hazırlayan bir durumdur. Bu tür komplikasyonlar doğum ağırlığının azalması ile birlikte nörolojik, gelişimsel ve fonksiyonel sekellere sebebiyet verir (85). Farklı 12 merkezde yapılan ADDA'lı 1151 prematüre bebeğın nörogelişimsel prognozunun incelendiğı bir çalışmada; araştırmacılar, nörolojik, gelişimsel, nörosensöriyel ve fonksiyonel morbiditenin doğum ağırlığı azaldıkça arttığını rapor etmişlerdir. Artmış nörolojik gelişim morbiditesini etkileyen en önemli faktörler olarak BPD, 3. veya 4. derece İVK ve PVL, KAH için kullanılan steroid tedavisi, NEK ve erkek cinsiyeti bildirmişlerdir. Azalmış morbidite ile ilişkili olan faktörler ise doğum ağırlığının düşük olmayışı, kız cinsiyet, anne eğitim düzeyinin yüksek olması ve beyaz ırk

saptanmıştır (86). Benzer bir başka çalışmada ÇDDA bebeklerde okul performansının düşük olduğu, özellikle matematik alanında başarısızlık bildirilmiştir (87).

Erken doğan bebeklerin uzun süreli izleminde görülen nörogelişimsel bozukluklar çok etmenli olup, doğum öncesi ve yenidoğan dönemi sorunlarından etkilenmektedir. Etiyolojide anne ve bebeğe ait sorunlar yanında sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyin de gelişimi etkilediği literatürde bildirilmiştir (88). Nörogelişimsel bozukluklar ağır ve hafif nörolojik sekeller olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır nörolojik sekeller; serebral palsi (SP), zeka geriliği, körlük, sağırılık, hidrosefali ve konvülsiyondur. Hafif nörolojik sekeller ise, uyum ve denge bozuklukları, miyopi, hafif işitme azlığı, algılama güçlüğü, davranışsal sorunlar olarak sınıflandırılmaktadır (89).

Sıfır ile altı yaş arası çocuklara uygulanabilen, gelişimsel sorunları yakalamada sağlık personeline yardımcı olmak amacıyla yapılan DGTT II, ilk kez 1967'de kullanıma giren bir tarama testidir (90). Birçok ülkede farklı toplumlara uyarlanarak standardize edilmiştir. DGTT II ilk Denver testinin 1990'da yeniden gözden geçirilmesi ile oluşturulmuştur. Her iki ölçeğin Türk toplumuna standardizasyonu Yalaz ve Anlar tarafından 0-6 yaş arasında sağlıklı çocuklara uygulanmak üzere yapılmıştır. Test gelişimsel tarama aracı olarak kullanılabilir, buna karşılık zeka testi olarak kullanılmaz (90). DGTT II aşağıdaki gelişimsel alanları taramak üzere test formu üzerinden dört bölümde toplanmış 116 maddeden oluşmaktadır.

Kişisel-sosyal: İnsanlarla anlaşma, kendi bireysel gereksinimlerini karşılayabilme.

İnce-motor: El-göz koordinasyonu, küçük cisimleri kullanabilme, problem çözme.

Dil: İşitme, anlama, dili kullanma.

Kaba-motor: Oturma, yürüme, zıplama.

Literatürde ÇDDA bebeklerin uzun süreli izlemi ve sorunları ile ilgili bir çok çalışma bulunurken ADDA bebeklerde yapılan çalışmalar çok azdır. Özellikle nörogelişimsel gerilik bir halk sağlığı sorunu olarak algılanıp gelişmiş ülkelerde önleyici yöntemler, iyileştirme programları, yakından çok merkezli izlem ön plana

alınarak kişinin topluma sağlıklı birey olarak kazandırılması hedeflenmektedir (88,90).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'nde 01.01.2008-31.12.2012 tarihleri arasında yatarak tedavi gören, ADDA ( $\leq 1000$  gr ) prematüre bebeklerin dosyaları retrospektif taranarak mortalite ve morbidite oranları incelendi. Çalışmaya hastanemiz Kadın Doğum Kliniği'nde canlı doğan bebekler alındı. Bebeklerin verileri retrospektif olarak taranarak dosyalardan ve epikrizlerden elde edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, perinatal risk faktörleri, hastanede yatış süreleri, sürfaktan tedavisi, mekanik ventilasyon uygulamaları, eşlik eden hastalıklar (RDS, İVK, PVL, NEK, KAH, ROP ) ve sağ kalım ile ilgili verileri toplandı. Çalışma için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Etik Kurulu'ndan (05.03.2013 tarihli, 04 sayılı karar ) onay alındı.

NEK Modifiye Bell sınıflandırmasına göre tanımlandı (64). Sepsis kan kültürü pozitifliğine göre belirlendi. Kronik akciğer hastalığı kriteri 36. gebelik haftasında ya da doğumdan sonraki 28. günde oksijen desteği ihtiyacının devam etmesi olarak kabul edildi (31). İVK bir radyolog tarafından kraniyal ultrason (US) ile saptandı. Papile ve ark.'nın kriterlerine göre İVK derecelendirildi. İVK saptananlarda periyodik (bir hafta-on gün ara ile) kraniyal US çekildi ve periventriküler kistik ekolusans alanları gösterilenler PVL olarak kabul edildi (54). ROP taraması tüm prematüre yenidoğanlara postnatal 4-8. haftalar arasında hastanemiz göz hekimlerince yapıldı. ROP sınıflaması uluslararası prematüre retinopati sınıflandırmasına göre yapıldı (50).

Çalışmaya dahil edilen hastalar doğum ağırlığına göre  $<500$  gr, 500-750 gr ve 751-1000 gr olmak üzere üç gruba ayrıldı Ayrıca gebelik haftasına göre 22-23 hafta, 24-25 hafta, 26-27 hafta, 28-29 hafta, 30-31, 32-33 hafta olmak üzere altı gruba ayrıldı (91). Bu gruplar arasında mortalite ve morbite oranları karşılaştırıldı.

Yaşayan hastaların ebeveynlerine telefonla ulaşıp, çocukların gelişiminin izlenmesinde ve gelişimsel sapmaların erken tanınması için DGTT II (86) anlatıldı. Ailelerden gönüllü onam formu alınarak, DGTT II uygulandı. DGTT II testi bu konuda sertifika sı olan aynı hekim tarafından uygulandı. Bu test sonrası DGTT II anormal olan ve normal olan alt gruplar oluşturuldu ve bu gruplara etki eden prenatal

(steroid alımı, SGA, gebelik yaşı), perinatal (doğum kilosu, NRP, asfiksi, Apgar skoru, oksijenasyon) ve postnatal (solunum desteği ve tipi, oksijen destek süresi, BPD, PDA, ROP, sepsis, NEK ve İVK ) faktörler incelendi.

Tüm verilerin yüzdeleri ve median değerleri hesaplandı. Kategorize değişkenler (RDS, PDA, ROP, BPD, NEK, İVK, NRP ve SGA) için ki-kare, sürekli değişkenler (gebelik yaşı, doğum kilosu, Apgar 1. ve 5. dk, FiO<sub>2</sub>, PIP, PEEP, nazal CPAP süresi, nazal IPAP süresi, SIMV süresi, PDA kapanma zamanı, O<sub>2</sub> destek süresi, İVK zamanı, doğum kilosuna ulaşma süresi, anne sütü başlama zamanı ve TPN alma süresi) için Kruskal Wallis testi yapıldı. Burada istatistiksel anlamlılık saptandığında grupların ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin bilgisayarda hesaplanmasında statistical package for the social sciences (SPSS) (SPSS for Windows 17.0; SPSS, Chicago, Illinois, ABD) yazılım programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya hastanemiz YYBÜ'sinde 01.01.2008-31.12.2012 tarihleri arasında canlı doğan 66 ADDA bebek alındı. Çalışmaya alınan hastaların prenatal demografik ve klinik özellikleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 Hastaların prenatal demografik ve klinik özellikleri

n: 66 (%)	
<b>Doğum şekli</b>	
NSVY	25 (37,9)
Sezaryen (C/S)	41 (62,1)
<b>Doğumda resüsitasyon (NRP)</b>	
PBV	7 (11,8)
PBV +Entübasyon	37 (62,7)
PBV +Entübasyon+İlaç	15 (25,4)
<b>EMR</b>	19 (28,8)
<b>Preeklamsi</b>	6 (9,1)
<b>Gestasyonel diyabetes melitus</b>	5 (7,6)
<b>Koryoamniyonit</b>	2 (3,0)
<b>Steroid alımı</b>	34 (51,5)
<b>Steroid türü</b>	
<b>Betamatazon/Dexametazon alımı</b>	33 (50)/1 (1,5)
<b>Steroid dozu</b>	
1 doz	29 (43,9)
2 doz	5 (7,6)

NSVY: Normal spontan vajinal yol, PBV: Pozitif basınçlı ventilasyon, EMR: Erken membran Ruptürü

Hastalarımızın 25'i (%7,39) NSVY ile 41'i (%62,1) C/S ile doğmuştu. Hastaların 59'una (%89,4) neonatal resüsitasyon uygulanırken, yedisine (%10,6) uygulanmadığı saptandı. NRP uygulanan 59 (%89,4) hastanın yedisine pozitif basınçlı ventilasyon (PBV), 37 hastaya PBV ve entübasyon, 15 hastaya PBV, entübasyon ve ilaç uygulandığı görüldü. Çalışmamızda en sık obstetrik sorunun EMR (%28,8) olduğu görüldü. Diğer obstetrik sorunlar olarak, altı hastada preeklamsi (%9,1), beş hastada (%7,6) gestasyonel diyabetes melitus, iki hastada (%3) koryoamniyonit tesbit edildi. Hastaların 34'üne (%51,5) prenatal steroid verildiği görüldü.



Çalışmaya alınan hastaların natal ve postnatal demografik ve klinik özellikleri tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4 Hastaların natal ve postnatal demografik ve klinik özellikleri

	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kız	31 (47)
Erkek	35 (53)
<b>Doğum Kilosu</b>	
<500gr	6 (9,1)
501-750	25 (37,9)
751-100	35 (53)
<b>Gebelikyaşı</b>	
22-23	8 (12,1)
24-25	17 (25,8)
26-27	26 (39,4)
28-29	9 (13,6)
30-31	4 (6,1)
32-33	2 (3,0)
NSVY	25 (37,9)
<b>Sarılık</b>	46 (69,6)
<b>Prematüre anemisi</b>	41 (62,1)
<b>Apne öyküsü</b>	30 (45,5)
<b>Sepsis (Kan kültürü pozitif)</b>	21 (31,8)
<b>Böbrek yetmezliği</b>	11 (16,7)
<b>Asfiksi</b>	9 (13,6)
<b>Doğumda SGA</b>	14 (21,2)
Simetrik	11 (16,7)
Asimetrik	3 (4,5)
<b>Taburculukta SGA (n:31)</b>	14 (45,2)
<b>Kontrolde SGA (n:30)</b>	9 (30,0)
<b>DGTT II Normal (n:30)</b>	17 (56,6)
<b>DGTT II Anormal (n:30)</b>	13 (43,4)

SGA: Small for gestational age, SGA: Small for gestational age, DGTT II: Denver gelişimsel tarama testi II

Çalışmaya alınan 66 hastanın 31’i (%47) kız, 35’i (%53) erkek idi. Hastaların 6’sı (%9,1) <500 gr, 25’i (%37,9) 500-750 gr, 35’i (%53) 751-1000 gr doğmuştu. Hastalar doğum haftasına göre; 22-23, 24-25, 26-27, 28-29, 30-31 ve 32-33 hafta olarak gruplandırıldığında sırası ile 8 (%12,1), 17 (%25,8), 26 (%39,4), 9 (%13,6), 4 (%6,1) ve 2 (%3) sıklığında idi.

Hastalarımızın doğum sonrası YYBÜ’ne kabulünde 14’ünde (%21,2) SGA tesbit edildi. SGA tesbit edilen hastaların 11’inin (%78,5) sSGA, üçünün (%21,5) aSGA olduğu görüldü. Taburcu edilen 31 hastanın 14’ünde (%45,2) SGA (Bu hastaların 12’si YYBÜ’ne kabulde SGA olanlardı ve dokuzu sSGA, üçü aSGA idi)

tesbit edildi. Kontrole gelen 30 hastanın ise dokuzunda (%30) SGA saptandı. Bu hastaları taburculukta sSGA olan hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmamızda hastaların 46'sında (%69,6) indirek hiperbilirubinemi (fototerapi ile düzelen), 41'inde (%62,1) prematüre anemisi, 21'inde (%31,8) sepsis, 11'inde (%16,7) böbrek yezmezliği, dokuzunda asfiksi (%13,6) saptandı. DGTT II yapılan 30 bebeğin 17'sinin (%56,6) gelişimi normal iken, 13'ünün (%43,4) gelişiminin geri olduğu görüldü.

Tüm hastaların doğum haftasına ve doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite verileri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 Hastaların doğum haftası ve doğum ağırlığına göre mortalite ve morbidite oranları

	Doğum Haftası						p	Doğum Ağırlığı (gr)			p
	Grup 1 22-23 n:8 (%)	Grup 2 24-25 n:17 (%)	Grup 3 26-27 n:26 (%)	Grup 4 28-29 n:9 (%)	Grup 5 30-31 n:4 (%)	Grup 6 32-33 n:2 (%)		Grup I <500 n:6 (%)	Grup II 500-750 n:25 (%)	Grup 3 751-1000 n:35 (%)	
Yaşayan	1(12,5)	5 (29,4)	16 (61,5)	4 (44,4)	3 (75)	2 (100)		-	7 (28)	24 (68,6)	
Ölen	7(87,5)	12(70,6)	10 (38,5)	5 (55,6)	1(25)	-	0,039 <sup>A</sup>	6 (100)	18 (72)	11 (31,4)	<0,01 <sup>a</sup>
RDS +	6(100)	17 (100)	22 (84,6)	8 (88,9)	2 (50)	2 (100)		4 (100)	25 (100)	28 (80)	
RDS -	-	-	4 (15,4)	1 (11,1)	2 (50)	-	0,079	-	-	7 (20)	0,039 <sup>b</sup>
PDA+	2(75)	7(100)	9 (47,4)	5 (55,6)	1(33,3)	-		-	9 (64,3)	15 (51,7)	
PDA -	1(25)	-	10 (52,6)	4 (44,4)	2 (66,7)	2 (100)	0,095	-	5 (35,7)	14 (48,3)	0,437
ROP +	2 (100)	4 (57,1)	4 (25)	4 (66,7)	-	-		-	7 (63,6)	7 (28)	
ROP -	-	3 (42,9)	12 (75)	2 (33,3)	3 (100)	2 (100)	0,061	-	4 (36,4)	18 (72)	0,067
BPD +	2 (100)	6 (100)	12 (63,2)	5 (83,3)	-	-		-	10 (90,9)	15 (55,6)	
BPD -	-	-	7 (36,8)	1(16,7)	3 (100)	2 (100)	0,012 <sup>B</sup>	-	1 (9,1)	12 (44,4)	0,060
NEK +	-	2 (11,8)	7 (26,9)	2 (22,2)	-	-		-	4 (16)	8 (22,9)	
NEK -	8 (100)	15 (88,2)	19 (73,1)	7 (77,8)	4 (100)	2 (100)	0,623	6 (100)	21(84)	27 (77,1)	0,187
İVK +	1 (50)	4 (50)	4 (20)	3 (42,9)	-	-		-	6 (46,2)	6 (20,7)	
İVK -	1(50)	4 (50)	16 (80)	4 (57,1)	3 (100)	2 (100)	0,340	-	7 (53,8)	23 (79,3)	0,095
NRP +	8 (100)	17 (100)	23 (88,5)	7 (77,8)	2 (50)	2 (100)		6 (100)	25 (100)	28 (80)	
NRP -	-	-	3 (11,5)	2 (22,2)	2 (50)	-	0,050 <sup>C</sup>	-	-	7 (20)	0,031 <sup>c</sup>
SGA+	2 (25)	3 (17,6)	4 (15,4)	2 (22,2)	1 (25)	2 (100)		5(83,3)	4 (16)	5 (14,3)	
SGA -	6 (75)	14 (82,4)	22 (84,6)	7 (77,8)	3 (75)	-	0,146	1(16,7)	21 (84)	30 (85,7)	0,001 <sup>d</sup>

RDS: Respiratuvar distres sendromu, PDA: Patent duktus arteriosus, ROP: Prematüre Retinopatisi, BPD: Bronko pulmoner displazi, NEK: Nekrotizan enterokolit, İVK: İntraventriküler kamama, NRP: Neonatal resüsitasyon, SGA: Small of gestational age.

A: Grup1>Grup3, p=0,039

B: Grup2>Grup5, p=0,012; Grup2>Grup6, p=0,036

C: Sınırdan anlamlı kabul edildi. Grup2>Grup5, p=0,029

a: Grup1>Grup3, p=0,003; Grup2>Grup3, p=0,002

b: Grup2>Grup3, p=0,035

c: Grup2>Grup3, p=0,035

d: Grup1>Grup2, p=0,004; Grup1>Grup3, p=0,002.

Çalışmamızda 66 hastanın 31'inin (%46,9) yaşadığı, 35 hastanın (%53,1) öldüğü tesbit edildi. Otuz bir kız hastanın 15'i (%48,4), 35 erkek hastanın 20'sinin (%57,1) öldüğü saptandı. Ancak cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Doğum haftasına göre mortalite oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,05$ ). Doğum haftasına göre mortalite oranlarının doğum haftası arttıkça azaldığı tesbit edildi. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında bu farklılığın grup 1 ile grup 3 arasında olduğu görüldü ( $p=0,039$ ).

Çalışmamızda doğum ağırlığı arttıkça mortalite oranının azaldığı tesbit edilmiş olup sıra ile <500 gr bebeklerin %100'ünün, 500-750 gr bebeklerin %72'sinin, 751-1000 gr bebeklerin %31,4'nün öldüğü saptandı. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında grup 1-grup 3 ve grup 2-grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edildi ( $p<0,05$ ).

29 kız hastanın 28'inde (%96,6), 31 erkek hastanın 26'sında (%83,9) RDS saptandı. Cinsiyet ile RDS görülmesi açısından anlamlı farklılık tesbit edilmedi ( $p>0,05$ ). 22-23 haftalık canlı doğan iki bebeğe doğum salonunda kardiyopulmoner resüsitasyon uygulandı ancak cevap alınamayıp ilk saat içinde kaybedildiği için RDS açısından değerlendirilemedi. Gebelik haftası arttıkça RDS görülme oranının azaldığı saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0,05$ ), doğum kilosu arttıkça RDS görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı bulundu ( $p<0,01$ ). Bu farklılığın grup 2 ile grup 3 arasında olduğu görüldü ( $p=0,035$ ). Grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında farklılık bulunmamasının nedeni grup 1'deki hasta sayısının az olmasına bağlandı.

BPD açısından değerlendirilen 18 kız hastanın 11'inde (%61,1) BPD saptanırken, 20 erkek hastanın 14'ünde (%70) BPD tesbit edildi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda doğum kilosuna göre BPD görülme sıklığı değerlendirildiğinde doğum kilosu arttıkça sıklığın azaldığı görüldü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Doğum haftasına göre BPD karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel bir farklılık tesbit edildi ( $p=0,012$ ). Bu farklılığın grup 2 ile grup 5 ve grup 6 arasında olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).

Hastalarımız doğum kilosu ve gebelik haftasına göre NRP açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tesbit edildi. Doğum kilosu arttıkça NRP ihtiyacının azaldığı saptandı. Bu farklılığın doğum kilosuna göre grup 2 ile grup 3 arasında ( p=0,035), gebelik haftasına göre ise grup 2 ile grup 5 arasında olduğu görüldü (p=0,029).

Çalışmamızda hastalarımızda SGA görülme sıklığı açısından gebelik haftasına göre anlamlı farklılık tesbit edilmezken, doğum kilosuna göre grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,01) (Tablo 5).

Çalışmamızda PDA, ROP, İVK ve NEK gibi diğer problemlerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0,05) (Tablo 5).

Ölen ve yaşayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 6'de gösterilmiştir.

Tablo 6 Ölen ve yaşayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Ölen Median (min-max)	Yaşayan Median (min-max)	P değeri
Gebelik yaşı (hafta)	24.0 (22-30)	27.0 (23-33)	0.001
Doğum ağırlığı (gr)	650 (440-1000)	930 (560-1000)	0.004
Apgar 1.dk	4.0 (1-8)	5.0 (2-9)	0.004
Apgar 5.dk	7.0 (3-9)	8.0 (5-9)	0.001
FiO <sub>2</sub>	50.0 (30-100)	40.0 (21-80)	0.021
PIP	13.0 (11-17)	15.0 (11-18)	0.010
PEEP	4.0 (3-5)	4.0 (4-5)	0.152
Nazal CPAP süresi (gün)	7.0 (2-30)	6.5 (1-41)	0.843
Nazal IPAP süresi (gün)	9.0 (3-12)	6.5 (1-32)	0.502
SIMV süresi (gün)	3.5 (1-82)	7.5 (1-73)	0.506
PDA kapanma zamanı (gün)	20.0 (3-66)	20.0 (4-115)	0.520
O <sub>2</sub> destek süresi (gün)	9.0 (1-94)	52.0 (1-133)	0.017
İVK zamanı (gün)	11.0 (3-22)	25.0 (2-58)	0.077
Doğum kilosuna ulaşma süresi (gün)	14.5 (7-30)	14.0 (2-27)	0.648
Anne sütü başlama zamanı (gün)	1.0 (1-22)	3.0 (0-19)	<0.001
TPN alma süresi (gün)	3.0 (1-94)	29.0 (1-72)	<0.001

FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspired oxygen, PIP: Positive inspiratory pressure, PEP: Positive end-expiratory pressure, CPAP: Continuous positive airway pressure, IPAP: Inspiratory positive airway pressures, SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation, PDA: Patent ductus arteriosus, İVK: İntraventricüler kanama, TPN: Total parenteral beslenme.

Çalışmamızda gebelik haftası yaşayanlarda ortanca 27 hafta (min:23, max:33), ölen hastalarda ortanca 24 hafta (22-30 hafta) tesbit edilmiş olup, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p=0,001). Doğum ağırlığı yaşayan hastalarda ortanca 930 gr (560- 1000) iken ölen hastalarda 650 gr (560-1000 gr) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulundu (p=0,004). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe mortalitenin belirgin olarak arttığı görüldü.

Hastaların gebelik yaşı, 1. ve 5. dk Apgar değerleri, sürfaktan uygulanırken FiO<sub>2</sub>, PIP, toplam oksijen destek süresi, kilosuna ulaşma süresi, TPN alma süresi açısından gruplar açısından anlamlı farklılık görülürken, PEEP ayarı, nazal CPAP süresi, nazal IPAP süresi, SIMV süresi, PDA kapanma zamanı, İVK zamanı, doğum kilosuna ulaşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tesbit edilmedi (Tablo 6).

DGTT II uygulanan hastaların düzeltilmiş yaşı 6-60 ay arasında idi. DGTT II yapılan 30 hastanın 17'sinin (%56,6) gelişiminin yaşına göre normal, 13 hastanın (% 43,4) gelişiminin geri olduğu görüldü. DGTT II'nin bölümlerine göre bakıldığında (Hastalarda birden fazla alanda etkilenme görülmektedir) kişisel-sosyal alanda 23 (%76,7) olgunun yaşına göre normal, 7 (%23,3) olgunun gelişiminde gerilik olduğu; dil alanında 23 (%76,7) olgunun gelişiminin normal, 7 (%23,3) olgunun gelişiminin geri olduğu görüldü. İnce motor hareketlerde ise 20 (%66,7) olgunun yaşına göre uyumlu, 10 (%33,3) olgunun yaşına göre geri olduğu saptandı. Kaba motor alanı değerlendirilen bölümde ise 18 (%60) olgunun gelişiminin yaşına göre normal, 12 (%40) olgunun gelişiminde gerilik olduğu tesbit edildi (Tablo 7).

Tablo 7 Hastaların DGTT II sonuçları

Alan	DGTT II Normal n (%)	DGTT II Anormal n (%)
Kişisel- Sosyal	23 (76,7)	7 (23,3)
Dil	23 (76,7)	7 (23,3)
İnce Motor	20 (66,7)	10 (33,3)
Kaba Motor	18 (60)	12 (40)

DGTT II yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8 DGTT II yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri

	DGTT II Normal Median (Min-max)	DGTT II Anormal Median (Min-max)	p değeri
Gebelik yaşı (hafta)	27 (25-33)	27 (23-32)	0.41
Doğum ağırlığı (gr)	877 (560-1000)	827 (610-1000)	0,63
Apgar 1.dk	6 (3-9)	5 (2-8)	0.86
Apgar 5.dk	8 (7-9)	8 (5-9)	0,89
FiO <sub>2</sub>	40 (30-90)	45 (21-50)	0.55
PIP	15 (11-16)	15 (12-18)	0.22
PEEP	4 (4-5)	4 (4-5)	0.49
Nazal CPAP süresi (gün)	5 (1-41)	11 (1-23)	0.38
Nazal IPAP süresi (gün)	6,5 (2-22)	6 (1-32)	0.77
SIMV süresi (gün)	4,5 (1-24)	13 (1-73)	0.19
PDA kapanma zamanı	28 (7-45)	17 (4-115)	0,63
O <sub>2</sub> destek süresi (gün)	15 (1-80)	68.5 (3-133)	0.02
İVK zamanı (gün)	27 (15-36)	23 (2-58)	0.82
Doğum kilosuna ulaşma süresi (gün)	14 (2-27)	14 (4-21)	0.68
Anne sütü başlama zamanı (gün)	3 (1-11)	3 (0-19)	0,47
TPN alma süresi (gün)	29 (7-36)	28 (1-72)	0,66

FiO<sub>2</sub>: Fraction of inspirerd oxygen, PIP: Positive inspiratory pressure, PEP: Positive end-expiratory pressure, CPAP: Continuous positive airway pressure, IPAP: İnspiratory positive airway pressures, SIMV: Synchronized intermittent mandatory ventilation, PDA: Patent duktus arteriosus, İVK : İnvavriküler kanama, TPN: Total parenteral beslenme.

Hastaların gebelik yaşı, 1. ve 5. dk Apgar değerleri, ventilatör modları ve ventilatörde kalma süresi, toplam oksijen destek süresi, PDA kapanma zamanı, İVK zamanı, doğum kilosuna ulaşma süresi, TPN alma süresi gibi natal ve postnatal klinik özelliklerinin DGTT II’ye etkisi değerlendirilmiştir. Bu parametrelerden

sadece toplam oksijen desteği alma süresi DGTT II anormal olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ( $p=0,02$ ), diğerleri arasında bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

Çalışmamızda nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilen NRP uygulanması, asfiksi, BPD, PDA, ROP, sepsis, SGA, prenatal steroid alımı, NEK ve İVK gibi parametrelerin DGTT II'ye etkisine bakılmıştır. Bu parametrelerin DGTT II'ye etkisi tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9 DGTT II yapılan hastaların klinik özellikleri

		DenverII Normal n=17	Denver II Anormal n=13	P değeri	OR	GA
Neonatal Resüsitasyon	NRP(+)	13 (52)	12 (48)	0,355	3,69	0.36-37.80
	NRP(-)	4 (80)	1 (20)			
Asfiksi	Var	1 (33,3)	2 (66,7)	0,565	0,34	0,02-4,27
	Yok	16 (59,3)	11 (40,7)			
BPD	Var	7 (38,9)	11 (61,1)	0,016	0,12	0,02-0,76
	Yok	10 (83,3)	2 (16,7)			
PDA	Var	6 (40)	9 (60)	0,065	0,24	0,05-1,13
	Yok	11 (73,3)	4 (26,7)			
ROP	Var	4 (33,3)	8 (66,7)	0,035	0,19	0,04-0,93
	Yok	13 (72,2)	5 (27,8)			
Sepsis	Var	4 (50)	4 (50)	0,657	0,69	0,13-3,50
	Yok	13 (59,1)	9 (40,9)			
SGA	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	0,672	0,59	0,09-3,86
	Yok	13 (54,2)	11 (45,8)			
Prenatal Steroid Alımı	Var	11 (57,9)	8 (42,1)	0,858	1,14	0,25-5,11
	Yok	6 (54,5)	5 (45,5)			
NEK	Var	1 (14,3)	6 (85,7)	0,025	13,7	1,38-136,2
	Yok	16 (69,6)	7 (30,4)			
İVK	Var	3 (50)	3 (50)	0,660	1,50	0,25-9,46
	Yok	14 (60,9)	9 (39,1)			

BPD: Bronko pulmoner displazi, PDA: Patent duktus arteriosus, ROP: Prematüre retinopatisi, SGA: Small of gestational age, NEK: Nekrotizan enterokolit, İVK: İntraventricüler kanama, OR: Odds ratio, GA: %95 güven aralığı

Olgular değerlendirildiğinde BPD saptanan 18 olgunun 11'inde (% 61,1), ROP saptanan 12 olgunun 8'inde (%66,7) ve NEK saptanan yedi hastanın birinde (%14,3) DGTT II anormal saptanırken; BPD olmayan 12 hastanın 2'sinde (%16,7), ROP saptanmayan 18 hastanın 5'inde (%27,8) ve NEK saptanmayan 23 hastanın 16'sında (%69,6) DGTT II'si anormal saptanmıştır. Gruplar karşılaştırıldığında BPD, ROP ve NEK saptanan gruplarda DGTT II'nin anlamlı oranda geri olduğu görüldü

( $p < 0,05$ ). Ayrıca, backward logistik regresyon modelde BPD, NEK ve ROP koyulduğunda modelde sadece NEK'nin kaldığı tesbit edildi (OR: 13,7, %95 GA:1,38-136,0,  $p = 0,025$ ).

Bu çalışmada NRP uygulanması, asfiksi, PDA, sepsis, SGA, prenatal steroid alımı ve İVK açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 9).

Çalışmaya alınan tüm hastaların mortalite ve morbidite oranları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10 Tüm hastaların mortalite ve morbidite sonuçları

		n	(%)
Mortalite	Ölen	35	(53)
	Yaşayan	31	(47)
Kız	Ölen	15	(48,4)
	Yaşayan	16	(51,6)
Erkek	Ölen	20	(57,1)
	Yaşayan	15	(42,9)
RDS	Var	57	(89)
	Yok	7	(11)
Sürfaktan	Alan	57	(89)
	Almayan	7	(11)
PDA	Var	24	(55,8)
	Yok	19	(44,2)
PDA cerrahisi	Yapılan	6	(25)
	Yapılmayan	18	(75)
BPD	Var	25	(65,7)
	Yok	13	(34,3)
Palivizumab	Alan	26	(83,8)
	Almayan	5	(16,2)
NEK	Var	11	(16,6)
	Yok	37	(83,4)
ROP	Var	14	(38,8)
	Yok	22	(61,2)
ROP cerrahisi	Var	7	(50)
	Yok	7	(50)
İVK	Var	12	(28,5)
	Yok	30	(71,5)

RDS: Respratuvar distres sendromu, PDA: Patent duktus arteriosus, BPD: Bronko pulmoner displazi, NEK: Nekrotizan enterokolit, ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntrakventriküler kanama

Altmış altı hastanın 35'nin (%53) öldüğü, 31'inin (%47) yaşadığı tesbit edildi. Otuzbir kız hastanın 15'inin (%48,3), 35 erkek hastanın 20'sinin (%57,1)



öldüğü görüldü. Cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

RDS açısından değerlendirilen 64 hastanın 57'sinde (%89) RDS saptanırken, 7'sinde (%11) RDS bulgusu yoktu. RDS olan hastaların tümüne sürfaktan verildi. EKO ile değerlendirilen 43 hastanın 24'ünde (%55,8) hemodinamik açıdan anlamlı PDA tesbit edilirken, 19'unda (%44,2) PDA saptanmadı. PDA saptanan 24 hastanın 6'sı (%25) cerrahi olarak kapatıldı. Yirmisekiz günden fazla yaşayan 38 hastanın 25'inde (%67,7) BPD tesbit edilirken, 13'ünde (%34,3) BPD saptanmamıştır. Yaşayan 31 hastanın 26'sının (%83,3) synagis proflaksisi aldığı görüldü. Altmışaltı hastanın 11'inde (%16,6) evre II ve üzeri NEK tesbit edilirken, 44'ünde (%83,4) NEK saptanmadı. ROP muayenesi yapılan 36 hastanın 14'ünde (%38,8) ROP tesbit edildi. ROP saptanan 14 olgunun altısı (%42,8) evre I, biri evre II (%7,2) ve yedisi (%50) Evre III idi. Evre I ve evre II olan hastalar sekelsiz iyileşirken evre III olan hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Bu hastaların takibinde görme problemi olmadıkları öğrenildi. Kranial US yapılan 42 hastanın 12'sinde (%28,5) İVK saptanırken, 30 hastanın (%71,5) kranial ultrason bulguları normal idi. İVK saptanan 12 olgunun üçü (%25) evre I, biri (%8,4) evre II, beşi (%41,6) evre III, üçü (%25) evre IV idi. Evre I ve II İVK saptanan olguların tümü sekelsiz düzeldi. Evre III İVK saptananların üçü eksitus, biri hidrosefali (şant takıldı) ve SP, biri sekelsiz düzeldi. Evre IV İVK saptanan üç olgunun ikisi eksitus biri ise SP ile sonuçlandı.

## TARTIŞMA

Son yıllarda artan bilimsel gelişmelerle birlikte yenidoğan ünitelerinde prematüre bebeklerde mortalite belirgin olarak azalmıştır. Bu azalma özellikle ADDA bebeklerde daha belirgindir. Bu grubun yoğun bakım izlem ve tedavi özellikleri, yoğun bakım kısa dönem sonuçları, eşlik eden morbidite sıklığı ve şiddeti diğer hasta gruplarından belirgin derecede farklıdır. Bu hasta grubunun verilerinin ortaya konması, hasta tedavi ve izlem protokollerinin oluşturulması açısından önem arz etmektedir (1,3).

Bilimsel gelişmelerle yapılan düzenlemeler sonucunda bebek ölüm oranında hızlı bir düşüş gerçekleşmiştir. TNSA sonucuna göre bebek ölüm hızı, 1998-2003 ile 2003-2008 yılları arasındaki on yıllık dönemde %48 oranında azalmıştır. Bebek ölüm hızı 2008 yılında %0,17, çocuk ölüm hızı ise %0,6 olarak bildirilmiştir (4,5).

ADDA bebeklerin yaşama şansı 1970'li yıllarda %25 iken yeni mekanik solunum sistemlerinin kullanılması, antenatal steroid ve postnatal ekzojen sürfaktan verilmesi gibi yenidoğan yoğun bakımındaki uygulamalar ile bu oran %75'lere kadar çıkmıştır (92).

Japonya'da yapılan bir çalışmada 2000 yılında 501-750 gr ve 751-1000 gr bebeklerde mortalite oranı sırasıyla %41,7, %13 iken, 2009 yılında bu oranın sırasıyla %36,6 ve %11,7'ye gerilediği bildirilmiştir (93).

Gülcan ve arkadaşlarının 2003 yılında yaptıkları çalışmada mortalite oranları 750 gr altındaki hastalarda %75 ve 751-1000 gr arasındaki hastalarda %43 olarak tespit edilmiştir (94). Bülbül ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı bir çalışmada 500-750 gr arasında doğan bebeklerin mortalite oranı %87,8 saptanırken, 751-1000 gr doğan bebeklerde bu oran %58 saptanmıştır (95). Ülkemizde 2009 yılında yapılan başka bir çalışmada ADDA bebekler doğum ağırlıklarına göre gruplandırıldığında mortalite oranı 250-500 gr arasında % 100, 501-750 gr arasında %90 ve 751-1000 gr arasında %50 olduğu görülmüştür (91).

Bizim çalışmamızda ADDA bebeklerin tümü ele alındığında mortalite oranı % 53 iken; doğum ağırlıklarına göre incelendiğinde ise mortalite oranları sırasıyla

< 500 gr bebeklerde %100, 500-750 gr bebeklerde %72 ve 751-1000 gr bebeklerde %31.4 olarak tespit edildi. Mortalite oranlarımız ülkemizde yapılan diğer çalışmalara göre 500-750 gr ve 751-1000 gr arası düşük, gelişmiş ülkelere göre ise yüksek saptandı.

Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği'nin 31 yenidoğan yoğun bakım ünitesi verilerinden oluşan, 2008 yılı çok merkezli araştırmasında doğum haftasına göre 22-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32 ve 33-34 hafta şeklinde sınıflandırıldığında mortalite oranları sıra ile %87,5, %61,1, %28,1, %12,8, %5,8 ve %4,2 olarak bildirilmektedir (96). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada 22-24, 25-26, 27-28, 29-30, 31-32 ve 33-34 haftalarda mortalite oranları sıra ile %100, %90, %30,7, %10, %3 ve %0 olduğu gösterilmiştir (91). Çalışmamızda hastalar doğum haftasına göre 22-23, 24-25, 26-27, 28-29, 30-31 ve 32-33 hafta olarak gruplandırıldığında mortalite oranları sıra ile %87,5, %70,6, %38,5, %55,6, %6,1 ve %0 olarak tespit edilmiş olup sonuçlar daha önceki çalışmalarla benzer bulunmuştur.

NICHD raporlarında aynı doğum ağırlığı ve gebelik haftasına dahil bebek grubunda erkeklerdeki mortalitenin kızlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir (97). Ülkemizden Özdemir ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmada mortalite oranı %29,1 olup erkeklerde kızlardan daha yüksek (%62,8, %37,2) olduğu rapor edilmiştir (98). Çalışmamıza alınan erkek bebeklerin %57,1'inin, kız bebeklerin %48,4'ünün öldüğü tespit edilse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Prematüre doğum riski olan gebelere doğum öncesi uygulanan steroid tedavisinin RDS riskini, İVK ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir. Vermont-Oxford Network çalışmalarında prenatal steroid uygulanma oranı 1991'de %24 iken, 1999'da bu oran %72 olarak bildirilmiştir (99). Ülkemizden 2009 yılında yapılan bir çalışmada preterm doğum eylemi olan annelerin sadece %19'na doğum öncesi steroid uygulandığı saptanmıştır (91). Çalışmamızda ise annelerin %51,5'ine steroid uygulandığı tespit edilmiştir.

RDS prematüre bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. ADDA bebeklerde RDS sıklığı %86-%98 arasında değişmektedir (100). Canbak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RDS oranı 500-750 gr doğan bebeklerde %100, 751-1000 gr bebeklerde %93,8 olarak belirtilmiştir (91). Yurttutan ve arkadaşlarının

ADDA bebeklerde yaptığı başka bir çalışmada RDS oranının %76 olduğu bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda RDS oranı <500 gr bebeklerde %100, 500-750 gr arasında %72 ve 750-1000 gr bebeklerde %31,4 saptanmış olup, doğum kilosu arttıkça RDS'nin anlamlı oranda azaldığı görülmüştür ( $p=0,039$ ). Amerika'da 2010 yılında raporlanan, 9575 ÇDDA bebekte yapılan bir çalışmada 22, 23, 24, 25, 26, 27 ve 28. gebelik haftalarında RDS oranlarının sırası ile %95, %98, %98, %97, %94, %90 ve %86 olduğu bildirilmiştir (102). Çalışmamızda 22-23, 24-25, 26-27, 28-29, 30-31 ve 32-33 doğum haftalarında RDS görülme oranlarının sırayla %100, %100, %84,6, 88,9, %50 ve %100 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda doğum haftası arttıkça RDS görülme oranının azaldığı görülmüştür, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda 32-33 gebelik haftalarında RDS oranının %100 olduğu görülmüştür. Ancak, bu durumun olgu sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

ADDA bebeklerde azalan mortalite ile birlikte PDA, BPD, NEK ve İVK gibi problemlerin görülme sıklığı artmaktadır. Vermont-Oxford Network çalışmasında ADDA bebeklerde PDA sıklığı %66 olarak bildirilmiştir (99). Waal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDA, ADDA bebeklerin %51,4'ünde saptanmıştır (103). Ülkemizde Yurttutan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ADDA bebeklerdeki PDA oranını %53,9 olarak bildirilmiştir (101). Bizim çalışmamızda da ADDA bebeklerde PDA görülme sıklığı %55,8 olarak literatürdeki verilerle benzer oranlarda saptanmıştır. Hastalarımız doğum haftası ve doğum kilosuna göre sınıflandırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ).

ROP, prematüre bebeklerde görme problemlerinin ana sebebidir. Gestasyon haftası ve doğum kilosu arttıkça ROP görülme sıklığı ve şiddeti azalır (104). ROP'un kesin prevalans ve insidansını tespit etmek için çok fazla sayıda örnekleme ihtiyaç olması, bu klinik antitenin prevalans ve insidansının hesaplanmasını güçleştirmektedir (91). Brezilya'da tek merkezli yapılan bir çalışmada ADDA bebeklerde ROP sıklığı %48,9 (105), Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada %37,5 olarak tespit edilmiştir (103). Ülkemizden Türkmen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 500-750 gr bebeklerde hastaların %18'inde ROP olduğu bildirilmiştir (106). Çalışmamızda ADDA bebeklerde ROP sıklığı %38,8 olarak saptanmıştır. ROP saptanan hastalarımızın %50'sine cerrahi müdahale uygulandığı tespit

edilmiştir. Hastalarımızda doğum ağırlığı ve doğum kilosu arttıkça ROP görülme sıklığı azalsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Antenatal steroid ve sürfaktan tedavisinin klinik uygulamaya girmesiyle BPD görülme sıklığı azalmıştır (29). Amerika Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüleri Neonatal Araştırma Grubu'nun 2005 yılı raporunda; 3848 ADDA bebeğin uzun süreli izleminin değerlendirildiği çalışmada BPD sıklığı %77, orta ve ağır BPD sıklığı ise %46 olarak bildirilmiştir (31). Japonya'da postnatal 28. günde yaşayan ADDA bebeklerde KAH insidansı %46 olarak bildirilmektedir (107). İspanya'dan bildirilen ADDA bebeklerde BPD görülme sıklığını değerlendiren bir çalışmada, 1997-2000 yıllarında %58,5, 2001-2005 yılları arasında %74,2 ve 2006-2009 yılları arasında %75 olarak BPD görülme sıklığının anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (108). Vermont-Oxford Network çalışmasında ADDA bebeklerde BPD sıklığı %66 olarak verilmektedir (99). Ülkemizde ise Yurttutan ve arkadaşlarının ADDA bebeklerde yaptığı çalışmada hastaların %30,3'ünde BPD saptanmıştır (101). Çalışmamızda ADDA bebeklerde BPD sıklığı %65,7 olarak saptanmış olup hastalarda doğum haftası arttıkça BPD görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Doğum kilosu arttıkça BPD görülme sıklığı azalsa da bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Ancak 500 gr altı doğan bebeklerden 28 gün ve üzeri yaşayan bebek olmadığı için bunun istatistiksel verileri etkileyebileceği düşünülmektedir.

NEK yenidoğan döneminde karşılaşılan en önemli gastrointestinal problem olmaya devam etmektedir. Prematüre bebeklerde intestinal immatürite, antioksidan cevabın yetersizliği ve intestinal kanlanmanın az olması NEK görülme oranını arttırmaktadır (101). NEK insidansı azalan doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı ile orantılı olarak artmaktadır. Wilson ve arkadaşlarının 148 NEK'li hastayı değerlendirdiği çalışmada en yüksek oranların 1000 gramın altındaki bebeklerde (%42) olduğu bildirilmiştir (59). Amerika'da yapılan bir çalışmada 1982-1989 yıllarında ADDA bebeklerde NEK görülme sıklığı %10, 1990-1998 yıllarında ise %6 olarak saptanmıştır (109). Hollanda'da yapılan başka bir çalışmada NEK görülme oranı %9 olarak bildirilmiştir (103). Ülkemizdeki çalışmalarda ADDA bebeklerde NEK evre  $\geq 2$  sıklığı %3,2 ve 1000 gr bebeklerde tüm evrelerde NEK oranı %11,2 olarak tespit edilmiştir (110). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmada ADDA

bebeklerde NEK sıklığı %9,7 olarak bildirilmiştir (101). Çalışmamızda NEK görülme sıklığını %16,6 olarak saptamış olup, verilerimizin literatürdeki çalışmalardan biraz daha yüksek olması tam kür prenatal steroid alımının (%7,6) düşük olmasına bağlanmıştır.

Son yıllarda İVK ve PVL görülme oranı azalmakla beraber İVK doğum ağırlığı 500-750 gr arası olan bebeklerde %26 ve 751-1000 gr arası olan bebeklerde %12 ve PVL 500-1000 gr arasında %7 olarak bildirilmiştir (111). Amerika'da 2008 yılında raporlanan ve 7693 ADDA bebekte yapılan bir çalışmada bebeklerin %33'ünde İVK saptandığı, bunların %13'ünün evre 3 ya da evre 4 olduğu ve bu hastaların da %3'ünün şant ihtiyacı olduğu bildirilmektedir (111). Ülkemizden Özdemir ve arkadaşlarının (98) ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmada evre II ve üzeri İVK sıklığı %22,2 olarak, Yurttutan ve arkadaşlarının ADDA bebeklerde yaptığı çalışmada ise İVK sıklığı %21,4 olarak belirtilmiştir (101). Çalışmamızda hastalarımızın %28,5'inde İVK tespit edilmiştir. İVK saptanan olgularımızın %25'i evre I, %8,4'ü evre II, %41,6'sı evre III, %25'i evre IV idi. Evre I ve II İVK saptanan olguların tümü sekelsiz düzeldi. Evre III İVK saptananların üçü eksitus, biri hidrosefali (şant takılan) ve SP, biri sekelsiz düzeldi. Evre IV İVK saptanan üç olgunun ikisi eksitus biri ise SP ile sonuçlandı. Doğum haftası ve doğum ağırlığı arttıkça İVK görülme sıklığı azalmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Amerikan ulusal yenidoğan araştırma grubununun 14 merkezi kapsayan araştırmasında, 500-1500 gr arasındaki 4438 yenidoğan bebek izlenmiş, 36 gebelik haftasında 1500 gr'ın altındaki bebeklerin %97'si, 1000 gr'ın altındaki bebeklerin %99'u vücut ağırlığına göre 10. percentilin altında bulunmuştur. Postnatal 18-22. aya kadar yapılan izlemlerinde ise %40'ının ağırlık, boy ve baş çevresinin 10. percentilin altında olduğu saptanmıştır (111). Vohr ve ark. 1993-1994 yılları arasında 1527 ADDA bebeklerde yaptığı çalışmada, bebekler 18-22 ay izlenmiş, 36. haftada hastaların %99'unun ağırlığının 10. percentilin altında olduğu, 18. ayda doğum ağırlığı 601-1000 gr olanların çoğu büyümeyi yakalasa da hâlâ %40'ının ağırlığının 10. percentilin altında olduğu bulunmuştur (85). Ülkemizden Özdemir ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmada doğumda SGA oranı % 16,2 olarak saptanmıştır (98). Çalışmamızda ADDA bebeklerin %21,2'sinin doğumda

SGA bebek olduğu tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı azaldıkça SGA görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı ( $p<0,001$ ) bulunurken, doğum haftasına göre SGA görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki kaydedilmemiştir. Tüm SGA bebeklerin yaklaşık %20-30'u sSGA iken %70-80'i aSGA'dır (112). Literatürdeki verilerde aSGA oranı daha fazla bildirilse de çalışmamızda ADDA bebeklerden 14 SGA bebeğin 11'inin sSGA, üçünün aSGA olduğu saptanmıştır. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabilir, ancak bu konuda net bir şey söyleyebilmek için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Prematüre bebeklerin yoğun bakım döneminde yaşadığı sorunlar nörolojik gelişimlerini olumsuz etkileyebilmektedir (113). Bu sorunların başlıcaları BPD, sepsis, ROP, İVK ve NEK olarak sayılabilir. Farklı 12 merkezde yapılan ADDA'lı 1151 prematüre bebeğin nörogelişimsel prognozunun incelendiği bir çalışmada, araştırmacılar; nörolojik, gelişimsel, nörosensöriyel ve fonksiyonel morbiditenin doğum ağırlığı azaldıkça arttığı rapor edilmiştir (85). Thompson ve arkadaşlarının çalışmalarında ise doğum ağırlığı  $<1000$  gr ve doğum ağırlığı  $\geq 1000$  gr olan gruplar arasında gelişimsel gerilik açısından bir fark olmadığı bildirilmiştir (114). Ülkemizden Göçer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doğum ağırlığının Denver II sonuçlarını etkilemediği bildirilse de bu durumun 1000 gr ve altındaki olgu sayısının (17/ %14,5) azlığına bağlı olabileceği ifade edilmiştir (115). Çalışmamızda DGTT II yapılan 30 ADDA bebeğin 13'ünde (%43,4) DGTT II anormal tespit edilmiştir.

Nörolojik morbiditeyi kötü yönde etkileyebilecek önemli faktörler olarak BPD, 3. veya 4. derece İVK ve PVL, KAH için kullanılan steroid tedavisi, NEK ve erkek cinsiyet bildirilmektedir (86). BPD, uzamış ventilasyon, oksijen tedavisi, hipoksi, apne, enfeksiyona eğilim, İVK, tedavide kullanılan steroidin yan etkileri gibi bir çok risk etmenleri nedeniyle nörogelişimsel sekele zemin hazırlayan ciddi bir hastalıktır. Majnemer ve arkadaşlarının çalışmalarında; 27 BPD'li prematüre bebek gebelik yaşları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri açısından benzer 27 kontrol grubuyla karşılaştırılmış; BPD tanılı grupta nörolojik sekel riskini %71, kontrol grubunda ise %19 olarak bildirilmiştir (116). Bir başka çalışmada 78 BPD'li erken doğmuş bebeğin nörolojik sonuçları, doğum ağırlıkları benzer 78 süt çocuğu ile karşılaştırıldığında nörogelişimsel gecikme oranlarının BPD tanısı alan grupta daha yüksek olduğu ancak istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı saptanmıştır (117).

Çalışmamızda BPD saptanan ADDA bebeklerde DGTT II'nin anlamlı derecede geri olduğu görüldü ( $p=0,016$ , OR: 0,12 %95 GA:0,02-0,76) (Tablo 8).

Sherloc ve arkadaşlarının ADDA bebeklerde yaptığı çalışmada evre III ve evre IV İVK olan prematüre bebeklerin hepsinde SP geliştiği bildirilmiştir (118). Piecuch ve arkadaşları ADDA bebekleri 55 aylık iken değerlendirdiklerinde, gelişimsel sekel riskini %39 saptamışlar, bunun İVK derecesi, BPD, PVL ve sosyal risklerle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (55). Ülkemizden Göçer ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmada İVK ile nörogelişimsel sekel arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (115). Çalışmamızda DGTT II normal olan hastalarla, DGTT II anormal olan hastalarda İVK görülme sıklığı karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

ROP ile DDA (<2500 gr) bebeklerin nöro-gelişimsel seyri arasındaki ilişkiyi inceleyen çok az çalışma vardır. Msall ve arkadaşları ROP evresinin 5,5 yaştaki işlevsel sorunların belirlenmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada ROP'un en ağır komplikasyonu olan körlüğün %0,1-15 oranında görüldüğü bildirilmiştir (119). Ülkemizden Göçer ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmada ROP ile DGTT II anormalliği arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (115). Çalışmamızda ise ROP olan ADDA bebeklerde DGTT II anlamlı derecede geri saptandı ( $p=0,035$ ). Ancak görme problemi olan hastamız yoktu.

NEK ve sepsis'in etiyopatogenezinde rol oynadığı bilinen proinflamatuvar sitokinlerin aynı zamanda nörogelişim üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir ( 113, 119-121). Literatürdeki bir çalışmada sepsisli erken doğmuş bebeklerin %20-30'unun bakteriyel menenjitte komplike olduğu ve bu olguların %27'sinde ağır nörolojik bozukluk olduğu bildirilmiştir (119). İnflamatuvar sitokinlerin nöronal prekürsör hücrelerin proliferasyonunu inhibe ederek, astrogliozisi ve oligodentrositlerin ölümünü stimüle ettiği ve beyaz cevher hasarında önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Hücre kültürlerinde de tümör nekroz faktörü alfa ( $TNF-\alpha$ ) ve interferon gama ( $IFN-\gamma$ )'nin oligodentrositler üzerinde toksik etkileri gösterilmiştir (120). Üç yüz yirmi yenidoğan sepsisli bebeğin araştırıldığı bir başka çalışmada yaşayanların %20'sinde orta ve ağır nörolojik sekel bildirilmiştir (119). Ülkemizde ÇDDA bebeklerde yapılan bir çalışmada sepsisli olguların %10,3'ünde DGTT II



sonuçlarının istatistiksel olarak anormal olduğu tespit edilmiştir (115). NEK'li hastalarda nörogelişimi değerlendiren birkaç çalışma vardır. Hitz ve arkadaşlarının 2948 ADDA'lı bebeklerde yaptığı çalışmada cerrahi müdahale edilen NEK olguları ile medikal tedavi edilen NEK ve NEK olmayan hastalar değerlendirdiğinde cerrahi yapılan grupların nöromotor gelişiminin diğer gruplardan anlamlı derecede geri olduğu bildirilmiştir (121). Çalışmamızda ADDA bebeklerde NEK'li olgularda DGTT II'nin anlamlı derecede geri olduğu tespit edilirken ( $p<0,05$ ), sepsisli olgularda anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). NEK ya da sepsisli çalışma gruplarımızda proinflatuar sitokinler değerlendirmeye alınmamıştır. Ancak, enfeksiyonun DGTT II'ye etkisini net olarak ortaya koyabilmek için daha fazla sayıda ve geniş kapsamlı çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Prematüre SGA bebeklerin Bayley puanlarının daha düşük olduğunu öne süren çalışmalar vardır (122). Ancak yapılan farklı iki çalışmada ÇDDA bebeklerde SGA ile nörogelişim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bildirilmemiştir. (115,123). Çalışmamızda da SGA ile DGTT II arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Karin ve arkadaşları (124) 5. dk Apgar skoru azaldıkça ağır SP görülme sıklığının arttığını bildirirken, Behne ve arkadaşlarının (125), Erdem ve arkadaşlarının (126) çalışmalarında SP ile 5.dk Apgar skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da ülkemizdeki çalışmalarla benzer şekilde 5.dk Apgar ile DGTT II arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Antenatal steroid verilmesi ile santral sinir sistemi zedelenme riskinin azaldığı ve SP vakalarının diğer vakalara göre daha düşük oranda antenatal steroid aldığı bildirilmektedir (127). Ülkemizden Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada steroid alımı ile SP sıklığının azaldığı, ancak zeka puanları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (126). Çalışmamızda da prenatal steroid alımının DGTT II'ye olumsuz bir etkisi tespit edilmemiştir.

Litaretürde PDA'nın nörogelişim üzerine etkisini değerlendiren çok az çalışma vardır. ÇDDA bebeklerde Waal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDA ile nörogelişim arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (103). Ülkemizden Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PDA ile SP gelişimi açısından

anamlı bir ilişki saptanmamıştır (9). Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde çalışmamızda PDA ile DGTT II arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

NICHD'nın 5364 ADDA'lı bebeklerde yaptığı mekanik ventilasyon süresi ile nörolojik ve gelişimsel prognoz arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada 60 gün ve daha az ventile edilenlerde nörolojik sekelsiz sağ kalım %24, 60-90 gün ventile edilenlerde %7, 90-120 gün ventile edilenlerde bu oranı %0 olarak bildirmiştir (128). Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ventilatör desteği süresi ile SP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, oksijen alma süresi ile SP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (126). Biz de çalışmamızda DGTT II anormal olan hastaların DGTT II normal olan hastalara göre daha fazla oksijen desteği aldığını bulduk.

ADDA ve ÇDDA bebeklerin uzun süreli izleminde başta motor, sensörinöral, zeka, algı, dikkat, davranış, dil gelişimi, yönetimsel kapasite ve sosyal alanda sorunların ortaya çıktığı literatürde son 10-15 yılda yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak bildirilmiştir (9). Ancak literatürde bu bebeklerdeki nörolojik ve gelişimsel sorunların standart tanımları, değerlendirme yöntemleri ve en uygun değerlendirme yaşları ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bu nedenle değişik merkezlerin sonuçlarının karşılaştırılmasında güçlükler yaşanmaktadır (9). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 211 ADDA bebeğin düzeltilmiş yaşı 18. aydaki değerlendirmesinde Bayley gelişim tarama testinde tüm motor bozukluklar %24, görme bozuklukları %23, konuşma geriliği %42, ağır nörolojik ve gelişimsel bozukluklar ise %18 oranında belirlenmiş, vakaların yalnızca %42'sinin nörolojik ve gelişimsel muayenesinin normal olduğu bildirilmiştir (129). Avustralya'da ADDA bebeklerle normal kilolu bebekleri okul çağında nörogelişim açasından karşılaştıran çalışmada genel kognitif bozukluk, okuma, konuşma, davranışsal ve aritmetik zeka alanlarında ADDA bebeklerde anlamlı derecede gerilik saptanmıştır (130). Amerika Birleşik Devletleri'nde NICHD'in gerçekleştirdiği ve 1993-1994 döneminde doğan 1480 ÇDDA bebeğin uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlemi çalışmasında düzeltilmiş yaş 18-22. ayda bebeklerde anormal nörolojik muayene oranı %25, Bayley gelişim tarama testinde mental gelişim indeksi (MDI)'nin 70'in altında olma sıklığı %37, psikomotor gelişim indeksi (PDI)'nin 70'in altında olma sıklığı %29, görme sorunları %9 ve işitme sorunları %11 oranında belirlenmiştir (85). Schendel ve

arkadaşlarının çalışmasında 367 ÇDDA ve major nörolojik sorunu olmayan bebekler düzeltilmiş yaşı 15. ayda DGTT II ile değerlendirilmiş ve genel performansta %10.9, kaba motor alanda %10.7, dil alanında %8.8, ince motor alanda %7.9 ve kişisel sosyal alanda %7.1 oranında gerilik olduğu saptanmıştır (131) Ülkemizden ADDA bebeklerin nörogelişimini DGTT II ile değerlendiren bir çalışmaya rastlamadık. Göçer ve arkadaşlarının ÇDDA bebeklerde yaptığı çalışmada DGTT II uygulanan 117 olgudan 85'nin (%72,6) yaşına göre normal, 32'sinin (%27,4) geri olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada Denver II testinin bölümlerine göre bakıldığında dil alanında 27 (%23,1) olgunun, ince motor alanında 15 (%12,8) olgunun, kişisel sosyal alanda ise 15 (%12,8) olgunun ve kaba motor alanını değerlendiren bölümde 12 (%10,3) olgunun yaşına göre geri olduğu tespit edilmiştir (115). Korkmaz ve arkadaşlarının ÇDDA 128 bebekte yaptığı başka bir çalışmada olguların %12,5'inde gerilik saptanmış olup bu bebeklerin kaba motor alanında %12,5, ince motor alanında %9,4, kişisel-sosyal alanında %7 ve dil ve konuşma alanında ise %7,8 oranında gerilik olduğu bildirilmiştir (9). ADDA bebeklerde ilk olarak DGTT II araştırması olan çalışmamızda, bebeklerin %43,4'ünde DGTT II'nin anormal olduğu saptandı. Anormal DGTT II saptananlarda en fazla etkilenmenin sırasıyla %40 kaba motor, %33,3 ince motor, %23,3 dil ve kişisel sosyal alanlarında olduğu görüldü. Schendel ve arkadaşlarının ayrıca Korkmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da kaba ve ince motor alanlarındaki etkilenmenin daha belirgin olduğu görülmüştür. DGTT II oranlarımız diğer çalışma gruplarına göre yüksek gözükmektedir. Ancak, her ne kadar hasta sayısı az olsa da çalışma grubumuzun 1000 gr ve altı bebekleri içermesi ve bu grupta ilk kez DGTT II'nin uygulanmış olması bakımından önemli sonuçlar elde edildiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak prematüre bebeklerde özellikle de ADDA ( $\leq 1000$  gr) bebeklerde mortalite oranları azalmaktadır, ancak bu bebekler perinatal ve postnatal dönemde neonatal resüsitasyon, RDS, BPD, PDA, ROP, sepsis, İVK ve NEK gibi ciddi sorunlara maruz kalmaktadır. Daha da önemlisi bu bebeklerin sağ kalım oranlarında artışa rağmen büyüme-gelişme geriliği ve nörolojik sorunlarının azalmadığı, nörogelişimsel bozukluklarının diğer bebeklere ( $>1000$  gr) göre yüksek olduğu görülmektedir. Bu

veriler ışığında ADDA bebeklerde mortalite ve morbiditeyi özellikle de uzun dönem nörogelişimsel sonuçları etkileyen faktörleri araştıran daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

1. Altmış altı hastanın 35'nin (%53) öldüğü, 31'inin (%47) yaşadığı tespit edildi. Çalışmaya alınan 66 hastanın 31'i (%47) kız, 35'i (%53) erkek hastaydı. Otuzbir kız hastanın 15'inin (%48,3), 35 erkek hastanın 20'sinin (%57,1) öldüğü görüldü. Cinsiyet ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

2. Doğum haftası arttıkça mortalite oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında bu farklılığın grup 1 ile grup 3 arasında olduğu görüldü ( $\text{Grup1}>\text{Grup3}$ ,  $p=0,039$ ).

3. Doğum ağırlığı arttıkça mortalite oranlarının istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı tespit edildi ( $p<0,01$ ). Sırası ile  $<500$  gr bebeklerin %100'ünün, 500-750 gr bebeklerin %72'sinin, 751-1000 gr bebeklerin %31,4'nün öldüğü saptandı.

4. Gebelik haftası yaşayanlarda ortanca 27 hafta (min:23, max:33), ölen hastalarda ortanca 24 hafta (min:22, max:30) tespit edilmiş olup, bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p=0,001$ ). Doğum kilosuna yaşayan hastalarda ortanca 930 gr (min: 560, max: 1000) iken ölen hastalarda 650 gr (min: 560, max:1000) idi ve gruplar arasında anlamlı farklılığın olduğu bulundu ( $p<0,004$ ).

5. Yaşayan ve ölen hastalar karşılaştırıldığında hastaların gebelik yaşı, 1. ve 5. dk Apgar değerleri, sürfaktan uygulanırken  $\text{FiO}_2$ , PIP, toplam oksijen destek süresi, doğum kilosuna ulaşma süresi, TPN alma süresi açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilirken; PEEP ayarı, nazal CPAP süresi, nazal IPAP süresi, SIMV süresi, PDA kapanma zamanı, İVK zamanı, doğum kilosuna ulaşma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

6. Çalışmamızda en sık obstetrik sorunun EMR (%28,8) olduğu görüldü. Diğer obstetrik sorunlar olarak, altı hastada preeklamsi (%9,1), beş hastada (%7,6)

gestasyonel diyabetes melitus, iki hastada (%3) koryoamniyonit tespit edildi. Hastaların 34'üne (%51,5) prenatal steroid verildiği görüldü.

7. Çalışmamızda hastaların 46'sında (%69,6) indirek hiperbilirubinemi (fototerapi ile düzelen), 41'inde (%62,1) prematüre anemisi, 21'inde (%31,8) sepsis, 11'inde (%16,7) böbrek yetmezliği, dokuzunda asfiksi (%13,6) saptandı.

8. Hastaların YYBÜ'ne kabulünde %21,2 olguda SGA tespit edilirken taburculukta bu oran %45,2 olarak bulundu. SGA görülme sıklığı açısından gebelik haftasına göre anlamlı farklılık tespit edilmezken, doğum kilosuna göre grup 1 ile grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p<0,05$ ).

9. ADDA bebeklerin %89'unda RDS saptandı. Yirmi dokuz kız hastanın 28'inde (%96,6), 31 erkek hastanın 26'sında (%83,9) RDS vardı. Cinsiyet ile RDS görülmesi açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Gebelik haftası arttıkça RDS görülme oranının azaldığı saptandı. Bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken ( $p>0,05$ ), doğum kilosuna arttıkça RDS görülme sıklığının istatistiksel olarak anlamlı oranda azaldığı bulundu (Grup2>Grup3,  $p=0,035$ ).

10. BPD ADDA bebeklerin %67,7'sinde saptandı. On sekiz kız hastanın 11'inde (%61,1) BPD saptanırken, 20 erkek hastanın 14'ünde (%70) BPD tespit edildi, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Çalışmamızda doğum kilosuna göre BPD görülme sıklığı değerlendirildiğinde doğum haftası arttıkça sıklığın azaldığı görüldü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Doğum haftasına göre BPD karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel farklılık tespit edildi (Grup2>Grup5,  $p=0,012$ ; Grup2>Grup6; $p=0,036$ ).

11. Doğum haftası ve doğum kilosuna azaldıkça NRP uygulanan hasta sayısının istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek olduğu saptandı ( $p<0,05$ ).

12. Çalışmamızda PDA, ROP, İVK ve NEK gibi diğer problemlerin görülme sıklığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

13. EKO ile değerlendirilen 43 hastanın 24'ünde (%55,8) hemodinamik açıdan anlamlı PDA tespit edilirken, 19'unda (%44,2) PDA saptanmadı. PDA saptanan 24 hastanın 6'sı (%25) cerrahi olarak kapatıldı.

14. Altmışaltı hastanın 11'inde (%16,6) evre II ve üzeri NEK tespit edilirken, 44'ünde (%83,4) NEK saptanmadı.

15. ROP muayenesi yapılan 36 hastanın 14'ünde (%38,8) ROP tespit edildi. ROP saptanan 14 olgunun altısı (%42,8) evre I, biri evre II (%7,2) ve yedisi (%50) evre III idi. Evre I ve II olan hastalar sekelsiz iyileşirken evre III olan hastalara cerrahi tedavi uygulandı. Bu hastaların takibinde görme problemlerinin olmadığı öğrenildi.

16. Kranial US yapılan 42 hastanın 12'sinde (%28,5) İVK saptanırken, 30 hastanın (%71,5) kranial ultrason bulguları normal idi. İVK saptanan 12 olgunun üçü (%25) evre I, biri (%8,4) evre II, beşi (%41,6) evre III, üçü (%25) evre IV idi. Evre I ve II İVK saptanan olguların tümü sekelsiz düzeldi. Evre III İVK saptananların üçü eksitus, biri hidrosefali (şant takılan) ve SP, biri sekelsiz düzeldi. Evre IV İVK saptanan üç olgunun ikisi eksitus biri ise SP ile sonuçlandı.

17. DGTT II uygulanan hastaların düzeltilmiş yaşı 6-60 ay arasında idi. DGTT II yapılan 30 hastanın 17'sinin (%56,6) gelişiminin yaşına göre normal, 13 hastanın (%43,4) gelişiminin geri olduğu görüldü. DGTT II'nin bölümlerine göre bakıldığında kaba motor alanı değerlendirilen bölümde 12 (%40) olgunun, ince motor hareketlerde 10 (%33,3) olgunun, kişisel-sosyal alanda 7 (%23,3) olgunun ve dil alanında 7 (%23,3) olgunun gelişiminde gerilik olduğu görüldü.

18. Hastaların gebelik yaşı, 1. ve 5. dk Apgar değerleri, ventilatör modları ve ventilatörde kalma süresi, toplam oksijen destek süresi, PDA kapanma zamanı, İVK

zamani, doğum kilosuna ulaşma sũresi, TPN alma sũresi gibi natal ve postnatal klinik ȳzelliklerinden sadece toplam oksijen desteği alma sũresi DGTT II anormal olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yũksek saptandı (p=0,02). Diğer parametrelerle DGTT II arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

19. Gruplar karşılaştırıldığında BPD, ROP ve NEK saptananlarda DGTT II'nin anlamlı oranda geri olduğu gȳrũldũ (p<0,05). Ayrıca, backward logistik regresyon modele BPD, NEK ve ROP koyulduğunda modelde sadece NEK'nin kaldığı tespit edildi (OR: 13,7, %95 GA:1,38-136,0, p=0,025).



## Kaynaklar

1. Lawn JE, Cousens S, Bhutta ZA, Lawn JE, Steketee RW. Why are 4 million newborn babies dying each year? Lancet 2004; 31-364:399-401.
2. Lucey JF, Rowan CA, Shiono P, Wilkinson AR, Kilpatrick S, Payne NR, et al. Fetal infants: the fate of 4172 infants with birthweights of 401 to 500 grams: The Vermont Oxford Network Experience (1996 -2000). Pediatrics 2004;113:1559-66.
3. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for extremely low birthweight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. Pediatrics 2004;113:1223-9.
4. Dogramaci İ. Yenidoğan ölümleri, Yurdakök M, Erdem G, eds.Türk Neonatoloji Derneği. Neonatoloji. 2003;3-5.
5. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanatoff AA, Kilpatrick S, Lacoric M, et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. Pediatrics 2002;110:143-51
6. Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2003;519-640.
7. Türkiye’de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite-2005. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2006;14:10-4.
8. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Bronkopulmoner Displazili Bebeklerin Kısa ve Uzun Süreli İzlemi: On Yıllık Deneyim. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:1-15.

9. Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D, Anlar B, Yiğit Ş, Yurdakök M. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009;52:101-12.
10. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. Lancet 2008;371:261-9.
11. Carlo WA. The high-risk infant. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Schor NF, Behrman RE, eds. Nelson textbook of pediatrics. 19th Ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011:552-64.
12. Yalaz K, Epir S: Denver Gelişimsel Tarama Testi El Kitabı. Türk Çocuklarına Uygulanması ve Standardizasyonu. Ankara: Meteksan kitapevi 1982.
13. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for postnatal assessment of fetal maturation of newly born infants. J Pediatr 1979; 95:769-74.
14. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991;119: 417-23
15. Neyzi O. Pediatri. Ankara: Nobel Kitapevleri 2002:326-40.
16. Can G, Coban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T, eds. Pediatri. İstanbul: Nobel Kitapevleri 2002:296-431.
17. Çiçek N, Vitrinel A, Cömert S, Erdağ G, Aksoy F, Akın Y. Prematüre Bebeklerin İzlem Sonuçları. Türk Pediatri Arşivi 2005;40:33-8.
18. George AM. Prematurity: Causes and prevention. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA , eds. Avery's Diseases of the Newborn. 8th Ed. Philadelphia: Saunders 2005:139-45.

19. Altuncu E, Bezen D, Kesikminare M, Kavuncuoğlu S, Aldemir E, Özbek S. Bir yıllık kısa dönem doğumhane sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri. Kongre kitabı 2005:293.
20. Ambalavanan N, Carlo WA. Bronchopulmonary dysplasia: new insights. Clin Perinatol 2004;31:613-28.
21. Rodriguez RJ, Martin RJ, Fanaroff AA. Respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 7th Ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002:1001-11.
22. Stoll BJ, Kliegman RM. The Fetus and the Neonatal Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM., Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17 th Ed. Elsevier Science U.S.A. 2004:519-641
23. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respir Care 2003;48:279-86.
24. Rudolph AJ, Smith CA. Idiopathic respiratory distress syndrome of the newborn. J Pediatr. 1960;57:905-21.
25. Clark M, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. Semin Fetal Neonatal Med 2005;10:271-82.
26. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Brg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. Arch Gynecol Obstet 2005; 271:26.
27. Dızdar A. Dılmen U. Surfactant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2013;9:34-7.
28. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. Seminars in Neonatology 2003;8:9-17.

29. Davis MJ, Rosenfeld WN. Chronic Lung Disease. In Avery GB, Fletcher AM, Macdonald MG, eds. Neonatology Pathophysiology and management of the Newborn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 1999;509-31.
30. Greenough A, Robertson NRC. Respiratory Distress Syndrome. In Greenough A, Milner AD, Robertson NRC, eds. Neonatal Respiratory Disorders. 1st Ed. Arnold, The Hodder Headline Group, London, 1996;238-79.
31. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics 2005;116:1353-60.
32. Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: a discriminant analysis model. Acta Paediatr Scand 1981;70:723-7.
33. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. Pediatric Research 1999;46(6):641.
34. Tin W, Wiswell TE. Drug therapies in bronchopulmonary dysplasia debunking the myths. Semin Fetal Neonatal Med 2009;14:383-90.
35. Türkiye’de yenidoğan bakım ünitelerinde mortalite oranları 2004. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2004;10:10-4.
36. Clyman RI, Heymann MA. Pharmacology of the ductus arteriosus. Pediatr Clin North Am 1981;28:77-93.
37. Hillman ND, Mavroudis C, Backer CL. Patent ductus arteriosus. In: Mavroudis C, Backer CL, eds. Pediatric Cardiac Surgery. 3rd Ed. Philadelphia: Mosby 2003:223-33.
38. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. Pediatrics 2006;117:1113-21.

39. Tuncel E, Yazıcı Z. Çocuk Hastalıklarında Radyolojik Bulgular. Bursa: Nobel Tıp Kitapevi 2002;416-29.
40. Snider AR, Serwer GA, Ritter SB. Echocardiography in Pediatric Heart Disease. St. Louis: Mosby 1997;452-9.
41. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. J Pediatr 1995;127:774-9.
42. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a review and overview of randomized trials. Semin Neonatol 2001;6:63-7.
43. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 1996;75:183-6.
44. Aslan S. Prematüre Retinopatisi. Türkiye Klinikleri Fetal ve Neonatal Tıp Özel Sayısı 2004;2:382-6.
45. Ved GP, Upreet D, Rohit S, Piyush G, Jolly R. Retinopathy of prematurity-risk factors. Indian J. Pediatr 2004;71:887-92.
46. Sharma S, Kelgeri C, Avasthi BS. Retinopathy of Prematurity Indian Pediatrics 2002;39:267-70.
47. Blair BM, O'halloran HS, Pauly TH, Stevens JL. Decreased incidence of retinopathy of prematurity. J. AAPOS 2001;5:118-22.
48. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. NICHD-NHLBI-ORD Workshop. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1723-9.
49. Kır N. Prematüre retinopatisi. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N, eds. Neonatoloji. İstanbul: Nobel Kitapevleri 2000;768-9.
50. International Committee for the Classification of Retinopathy Of Prematurity. The International Classification Of Retinopathy Of Prematurity revisited. Arch. Ophthalmol. 2005;123:991-9.

51. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenetic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:409-32.
52. Palmer EA, Hardy RJ, Dobson V, Phelps DL, Quinn GE, Summers CG, et al; Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. 15-Year Outcomes Following Threshold Retinopathy of Prematurity Final Results From the Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:311-8.
53. Volpe J. Intracranial hemorrhage: Neurology of the newborn 2008;481-588.
54. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: Understanding it preventing it. *Clin Perinatal* 2009;36:737-62.
55. Piecuch, RE, Leonard CH, Cooper BA, Sehring SA. Outcome of extremely low birth weight infants(500 to 999 grams) over a 12 year period. *Pediatrics* 1997;100:633-9.
56. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship between cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983;103:273-7.
57. Burstein J, Papile LA, Burstein R. Intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in premature newborns: A prospective study with CT. *Am J Roentgenol* 1979;132:631-5.
58. Oygür N. Nekrotizan Enterokolit. Yurdakök M, Erdem G,eds. *Türk Neonatoloji Derneği, ANKARA, 2004:552-6.*
59. Wilson R, Kanto WP Jr, McCarthy BJ, Burton T, Lewin P, Terry J, Feldman RA. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: A population-based study. *Am J Epidemiol* 1981;114:880-7.
60. Stoll BJ. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 1994;21:205-18.

61. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2004;93:999-1001.
62. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005;27:26-32
63. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1-7.
64. Dimmit RA, Lawrance R. Clinical management of necrotizing enterocolitis. *American Academy of Pediatrics* 2001;2:110-7.
65. Reber KM, Nankervis CA. Necrotizing enterocolitis: preventative strategies. *Clin Perinatol* 2004;3:157-67.
66. William E. Hathaway, Jessie R. Groothuis. The preterm infant *CURRENT Pediatric Diagnosis & Treatment*. 6th Ed. Mosby, St Louis-U.S.A 1997:71-85
67. Hansen T, Corbet A. Control of breathing. In: Taeusch, H.W, Ballard RA eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 7th Ed. Philadelphia WB Saunders 1998:552-61.
68. Amiel-Tison, C., Stewart, A. Follow up studies during the first five years of life: A pervasive assessment of neurological function. *Arch. Dis. Child*. 1989;64:496-502.
69. De Leon DD, Stanely CA, Sperling MA. Hypoglycemia in Neonates and Infants. In: Sperling MA, ed. *Pediatric Endocrinology*. 3rd Ed. Philadelphia:Saunders Elsevier Co 2008;166-93.
70. Dalgic N, Ergenekon E, Soysal S, Koc E, Atalay Y, Gucuyener K. Transient neonatal hypoglycemia-long-term effects on neurodevelopmental outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:319-24.
71. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition:

Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents, *Pediatrics* 2008;122:1142-52.

72. Can G. Neonatal asfiksi, Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediatrici I*. 2.nd Ed. İstanbul: Nobel Kitapevi, 1993; 235-241.

73. The Apgar Score. American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn, The American college of obstetrician and gynecologists and Committee on Obstetric Practice. 2006;117:1444-7.

74. Akar M, Aydemir Ö, Oğuz Ş. M, Erdevre Ö. Tüm vücut soğutma yöntemi ile hipotermi uygulanan hipoksik iskemik ansefalopatili yenidoğanları değerlendirilmesi. *Turk Ped Arş*. 2011;46:286-91.

75. Samancı N. Yenidoğanda ısı kontrolü. Dağoğlu T, ed. *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Kitapevleri 2000:155-8.

76. Kennedy N, Gondwe L, Morley DC. Temperature monitoring with thermospots in Malawi. *Lancet* 2000;355:1364-6.

77. Polin RA and the committee on fetus and newborn. Management of neonates with suspected or proven early- onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012;129:1006-15.

78. Polin RA, Parravicini E, Regan JA, Taeusch HW. Bacterial sepsis and meningitis. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th Ed. Philadelphia: Elsevier 2005; 551-77.

79. Saez-Llorens X, McCracken GH. Perinatal bacterial diseases. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th Ed. Philadelphia: Saunders 2004;929-66.

80. Stoll BJ. Infections of the neonatal infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th Ed. Philadelphia: Saunders 2004; 623-40.



81. Neyzi O. Yenidoğan Hastalıkları, Ertuğrul T, ed. *Pediatrici*. 3 th Ed. İstanbul: Nobel Kitapevleri 2000;295-444.
82. Oran O, Gürakan B. Bilirubin Metabolizması. *Katkı Pediatrici Dergisi* 1995;16:667-9.
83. Kaplan M, Wrong RJ, Sibley E, Stevenson DK. Neonatal jaundice and Liver Diseases of the fetus and infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Neonatal Perinatal Medicine: Disease of the Fetus and Infant*. 9th Ed. Elsevier Mosby, St Louis 2011:1443-96.
84. Graziani LJ, Mitchell DG, Kornhouse M, Pidcock FS, Metron, DA, Stanley C, et al. Neurodevelopment of preterm infants: Neonatal neurosonographic and serum bilirubin studies. *Pediatrics* 1992;89:229-34.
85. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development neonatal research network, 1993–1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-22.
86. Mc Grath MM, Sullivan MC, Lester BM, Oh W. Longitudinal neurologic follow-up in neonatal intensive care unit survivors with various neonatal morbidities. *Pediatrics* 2000;106:1397-405.
87. Vohr BR, Allan WC, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Makuch RW et al. School-age outcomes of very low birth weight infants in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2003;111:340-6.
88. Allen MC. Risk assessment and neurodevelopmental outcomes. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CSA, eds. *Avery's diseases of the newborn*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders 2005:1026–42.
89. Wilson DE, Hack CM. Follow up for high risk neonates. In: Fanaroff AA, Richard JM, Michele CW, eds. *Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant*. 7th Ed. St Louis: Missouri 2002;934-8.

90. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi: Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1996.
91. Canbak Y. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Yenidoğanlarda Mortalite ve Morbidite Oranları (Tıpta Uzmanlık tezi). İstanbul: Okmeydanın Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2009.
92. Kilbride HW. Effectiveness of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;114:1374-5.
93. Jeffrey D, Horbar MD, Joseph H. Carpenter MS, Gary J. Badger, Morrow KA, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to1500 Grams From 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019.
94. Gülcan H, Üzüm İ, Aslan S, Yoloğlu S. İnönü Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Hastaların Değerlendirilmesi. *İNönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;11:19-23.
95. Bülbül A, Okan F, Şahin S, Nuhoglu A. Düşük Doğum Ağırlıklı Erken Doğmuş Bebeklerde Erken Dönem Hastalık Ve Ölüm Oranı Sonuçları. *Türk Ped Arch* 2008;43:94-8.
96. Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008;17:15-9.
97. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, Tyson JE, Wright E, Wright L. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Network. *Pediatrics* 1991;87:587-97.
98. Özdemir ÖMA, Yıldırım N, Alkılıç L, Adalı F, Öztürk ŞY. Van Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Olgularımızın Değerlendirilmesi. *Van Tıp Dergisi* 2011;18:77-82.
99. Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF; Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental Outcome of

Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003. *Neonatology* 2010;97:329-38.

100. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S, et al. Births: final data for 2005. *Natl Vital Stat Rep* 2007;56:1-103.

101. Yurttutan S, Özdemir R, Sandal G, Öncel Y, Oğuz S, Erdeve Ö, et al. Demographic characteristics and short term follow up outcomes of extremely low birth weight infants. *Turkish J. Pediatr* 2011;5:208-13.

102. Toll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126:443.

103. Waal CG, Kuperus NW, Goudoever JB, Walther FJ. Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in the Netherlands in 2007. *PLoS ONE* 7; e41302.

104. Gilbert C. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev* 2008;84:77-82.

105. Aydemir O, Sarikabadayi YU, Aydemir C, Tunay ZO, Tok L, Erdeve O, et al. Adjusted poor weight gain for birth weight and gestational age as a predictor of severe ROP in VLBW infants. *Eye* 2011;25:725-9.

106. Türkmen M, Altıncık A, Acar Ç, Tosun A, Aydoğdu A. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006;7:3-6.

107. Ogawa Y, Shimizu H, Takasaki J, Nakamura T, Itakura. Chronic lung disease in VLBW infants. Role of cytokines and strategies for the management. The perinatal medicine in new millenium. Carrera JM, Cabero L, Baraibar R, Eds. World association of perinatal medicine. Proceedings of the 5th World Congress of Perinatal Medicine 2001;727-31.

108. Botet F, Figueras-Aloy J, Miracle-Echegoyen X, Rodríguez-Miguélez JM, Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X. Trends in survival among extremely-low-birth-weight infants (less than 1000 g) without significant bronchopulmonary dysplasia. *BMC Pediatrics* 2012;12:63.
109. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved Survival Rates With Increased Neurodevelopmental Disability for Extremely Low Birth Weight Infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:1997.
110. Armangil D, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Morbidite ve Mortalite. 15. Ulusal Neonatoloji Kongresi bildiri kitabı 2007:77.
111. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development, neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107.
112. Blanchette V, Doyle J, Schmidt B, Zipursky A. Hematology in Neonatology. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald M, eds. *Pathophysiology and management of the newborn*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Company 1994:952-99.
113. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics* 2008;121:1167-77.
114. Den Ouden L, Rijken M, Brand R, Ouden LD, Rijken M, Brand R, et al. Developmental milestones in preterm infants. *J Pediatr* 1991;118:399-403.
115. Göçer C, Kavuncuoğlu S, Arslan G, Ertem İ, Özbek S, Öztüregen E ve ark. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Erken Doğmuş Bebeklerin Nörogelişimsel Sorunları Ve Nörolojik Hastalığa Etki Eden Etmenlerin Araştırılması. *Türk Ped. Arş.* 2011;46:207-14.

116. Gray PH, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, Tudehope DI. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with BPD. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1995;73:128-34.
117. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Altuncu E, Arduç A, Alpaslan S, Arslan G ve ark. Bronkopulmoner Displazili Hastalarımızın Uzun Dönem İzleminde Somatik Büyüme, Akciğer Sorunları Ve Nörogelişimsel Özelliklerinin İrdelenmesi. Turk Ped. Arş 2008;43:17-23.
118. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. Early Human Development 2005;81:909-16.
119. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, Dobson V, Tung B, McClead RE et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Pediatrics 2000;106:998-1005.
120. Bennet R, Bergdahl S. The outcome of neonatal septisemia during fifteen years. Acta Pediatr 1989;78:40-3.
121. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. Pediatrics 2005;115:696-703.
122. Bayley N. Nature and purpose of the scale. In: Bayley N, ed. Bayley scales of infant development. 2nd Ed. New york: The Psychological Corporation 1993;1-8.
123. Elovitz MA, Mrinalini C, Sammel MD. Elucidating the early signal transduction pathways leading to fetal brain injury in preterm birth. Pediatr Res 2006;59:50-5.
124. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. Pediatrics 1979;64:225-32.

125. Behnke M, Eyler FD, Carter RL, Hardt NS, Cruz AC, Resnick MB. Predictive value of Apgar scores for developmental outcome in premature infants. *Am J Perinatol* 1989;6:18-21.
126. Erdem G, Bakar EE, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde İzlenen Prematüre Bebeklerin Nörogelişimsel İzlemi. *Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006;49:185-92.
127. Latal-Hajnal B, Von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-70.
128. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely low birth weight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005;146:798-804.
129. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, Pokela ML, Tammela O, Järvenpää AL, et al. A national two year follow-up study of extremely low birth weight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:29-35.
130. Hutchinson EA, De Luca CR, Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ; Victorian Infant Collaborative Study Group. School-age outcomes of extremely preterm or extremely low birth weight children. *Pediatrics* 2013;131:1053.
131. Schendel DE, Stockbauer JW, Hoffman HJ, Herman AA, Berg CJ, Schramm WF. Relation between very low birth weight and developmental delay among preschool children without disabilities. *Am J Epidemiol* 1997;146:740-9.

## Denver II TÜRKİYE STANDARDİZASYONU

Tarih \_\_\_\_\_

Soyadı, Adı \_\_\_\_\_

Doğum Tarihi \_\_\_\_\_

Protokol No. \_\_\_\_\_

Uygulayıcı \_\_\_\_\_

Geçen Çocukların Yüzdesi			
25	50	75	90
Anlatımla geçebilir		Formun arkasında not no. 1	
Madde			

