

# Çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere bekleyen sorunlar ve sonuçları

Ayşenur CERRAH CELAYİR

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, İstanbul

## Özet

Perinatolojideki yardımcı üreme teknolojisi uygulamalarının yaygınlaşması ile prematüre ve çok düşük doğum ağırlıklı bebek doğum oranları giderek artmaktadır. Neonatoloji alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmelere paralel olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sağkalım oranları artmaktadır. Ancak bu bebekleri, gerek prematürelikten kaynaklanan, gerekse yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süren yatışlarından kaynaklanan pek çok sorun beklemektedir.

Bu çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım ve tedavileri gerçekleştirilen çok düşük doğum ağırlıklı prematürelere beklenen sorunların, göreceli olarak yüksek mortalite ve morbidite risklerinin ortaya konulması ve tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Prematürelilik, çok düşük doğum ağırlıklı bebek, yenidoğan yoğun bakım ünitesi

## Summary

**The expected problems, and their outcomes in very low birth weight prematures**

The birth rate of very low birth weight premature babies is increasing with the widespread application of assisted reproductive technologies in perinatology. The survival rates of very low birth weight infants have increased due to the scientific and technologic developments in neonatology. But these babies will be exposed to many problems associated with both the prematurity and longer stay in neonatal intensive care units.

The aim of this study is to evaluate and discuss the anticipated higher mortality and morbidity risks in these very low birth weight premature infants who are treated and followed-up in neonatal intensive care units.

**Key words:** Prematurity, low birth weight infant, neonatal intensive care unit

## Giriş

Son yıllarda dünyada ve ülkemizde sağlık alanında özellikle perinatoloji ve neonatoloji alanında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Bunların başlıcaları; 1990'lı yıllardan itibaren ülkemizde de uygulanmakta olan postnatal surfaktan tedavisi, yeni mekanik ventilatörlerin ve hasta monitörizasyon sistemlerinin kullanılması, yoğun parenteral ve enteral beslenme stratejilerinin geliştirilmesi, Yenidoğan Yoğun Bakım ünitelerinde (YYBÜ) neonatoloji yandal uzmanlığı eğitimi almış pediatri uzmanlarının çalışması, yenidoğan yoğun bakım hemşireliğinin gelişmesi ve sertifikalı hemşirelerin yoğun bakım ünitelerinde istihdam edilmesi, yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, yoğun bakımda gerekli tıbbi malzemelerdeki teknolojik gelişmeler olarak sayılabilir<sup>(1)</sup>.

**Adres:** Prof. Dr. Ayşenur Cerrah Celayir, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, 34668-İstanbul  
**Alındığı tarih:** 29.09.2015  
**Kabul tarihi:** 01.10.2015

Tüm bu gelişmelere paralel olarak çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerin yaşamda kalma oranları da artmıştır; ancak bu durum beraberinde yüksek morbidite gibi bir bedel de getirmiştir. Gerek yoğun bakımda takip edildikleri dönemde, gerekse taburcu olduktan sonraki nöromotor gelişimlerini tamamladıkları ilk iki yıl içerisinde bu bebekleri pek çok tıbbi ve cerrahi sorunlar beklemektedir. Teknolojik gelişmeler, çocuk sağlığı uzmanları ve neonatoloji uzmanlarının çabalarına rağmen, son derece düşük doğum ağırlıklı (28. gebelik haftasından önce veya 1000 g'dan az kiloda doğmuş) bebeklerde, %30-50 oranlarında mortalite riski; sağ kalanlarda ise %20-50 morbidite riski bulunmaktadır. Sürekli pozitif hava yolu basıncı ile mekanik ventilasyon ve eksojen surfaktan uygulamaları bu bebeklerin yaşam oranlarını arttırmıştır. Bu durum, 1970'li yıllardan 1990'ların başlarına kadar, yenidoğan yoğun bakım olanaklarının gelişimini tetiklemiştir<sup>(2)</sup>.

Erken doğum, bebeklerde morbidite ve mortalitenin

önemli bir nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde önceleri artış hâlindeki erken doğum oranının son 7 yıl boyunca azalarak yaklaşık %11.39'a kadar gerilediği tespit edilmiştir. Gelişmiş ülkelerde, 23.-24. hafta olarak belirlenen yaşarla bağdaşabilen en düşük gebelik yaşı sınırında, yaşam şansının %50'den fazla olduğu bildirilmektedir. Yirmi üç gebelik haftasında doğuran gebe kadınlarda bebek morbidite ve mortalite oranları yüksektir; yaşayan bebeklerde sonraki dönemde de ciddi morbidite mevcuttur. Bu doğumlarda, kız bebekler, erkek bebeklere oranla daha iyi sonuçlara sahiptir <sup>(2)</sup>.

Bu derleme riskli gruplardaki bu bebeklerde güncel durumu ortaya koymak, mortalite ve morbidite nedenlerine yakından bakmak ve olayın önemini çocuk cerrahlarına bir kez daha vurgulamak amacıyla hazırlanmıştır.

### **Prematüritelik ve enfeksiyon sorunu**

*Canadian Perinatal Network*'ün 1 Ağustos 2005 ve 31 Mart 2011 tarihleri arasında kapsayan bir kohort çalışmasında; 23+0 ile 23+6 gebelik haftasında doğumla sonuçlanan gebeliklerde maternal ve perinatal sonuçlar değerlendirilmiştir. Toplam 248 kadın ve 287 bebekte; sezaryen oranı %10,5 (26/248) saptanmıştır; kadınların % 40.3'ünde (100/248) en yaygın koryoamniyonit ve kan transfüzyonu olmak üzere ağır komplikasyonlar gelişmiştir. Perinatal mortalite %89.9 (223/248) oranında bulunmuştur. Ölü doğum 67 bebekte gözlenmiş ve neonatal ölüm oranı %62.9 (156/248) olarak belirlenmiştir. Sonuçları bilinen 181 canlı yenidoğandan 69'u yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılmış ve bunların %63.8'i (44/69) neonatal dönemde kaybedilmiştir. Taburcu olanların %58.3'ünde ciddi beyin hasarı, %44'ünde ise prematüre retinopatisi gelişmiştir <sup>(3)</sup>.

Yenidoğanlar, baskılanmış immün sistemleri ve perinatal dönemdeki birçok nedenden ötürü enfeksiyonlara yatkındır. Tüm dünyada 1.4 milyon neonatal ölümden invazif enfeksiyonlar sorumlu tutulmaktadır. Erken başlangıçlı sepsis riski; prematürelilik, bağışıklık sisteminin olgunlaşmaması, maternal Group B *Streptococcal* kolonizasyon, erken membran rüptürü ve maternal intra-amniyotik enfeksiyonlarla ilişkilidir <sup>(4)</sup>.

Koagülaz negatif *Staphylococci* ve *Staphylococcus Aureus* gibi gram pozitif mikroorganizmalarla oluşan geç başlangıçlı sepsis özellikle prematüre bebeklerde artmış morbidite ve mortalite ile birlikte gözlenmektedir. Geniş spektrumlu antimikrobiyal ajan kullanılan bebekler arasında invazif *Candidiasis* geç başlangıçlı sepsisin önemli bir nedenidir. Yaşamlarının ilk 6 haftası içinde ÇDDA bebeklere profilaktik *Fluconazole* verilmesi, fungal enfeksiyon oranları yüksek yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde invazif *Candidiasis*'i azaltır. Antimikrobiyal bulaşıcılık, sınırlı steroid kullanımı, erken enteral beslenme, invazif cihazların sınırlı kullanımı, kateter bakım pratiğinin standardizasyonu ve dikkatli el hijyeni gibi enfeksiyon ilişkili sağlık bakım önlemleri geç başlangıçlı neonatal sepsis yükünü azaltmak için maliyet etkin stratejilerdir <sup>(4)</sup>.

İnfeksiyon, yoğun bakım ünitelerinde yatırılan ÇDDA bebekler için büyük risktir. Yetmiş iki saat veya öncesi erken başlangıçlı kan kültürü pozitif sepsis ÇDDA bebeklerin %2'sinden daha azında bulunmakla birlikte, yüksek mortalite ve morbidite riski taşır. Bu bebeklerde, erken başlangıçlı Grup B *Streptococcal* enfeksiyonları belirgin olarak düşüktür, ancak erken başlangıçlı *Escherichia Coli* enfeksiyonlarında belirgin bir artış mevcuttur. Geç başlangıçlı sepsis ise bu bebeklerin %25'inden çoğunda gelişmektedir; etken çoğunlukla gram pozitif ajanlar olup, özellikle koagülaz negatif *Staphylococ*'lardır. Geç başlangıçlı sepsis riski, doğum kilosu ve gestasyonel yaşla ters ilişkilidir. Geç başlangıçlı sepsisli bebeklerde hastanede kalış süresinin uzamasıyla yenidoğan döneminde morbidite ve mortalite riski artmaktadır. İnfeksiyona bağlı ölümlerin yüzdesi, postnatal dönemde ilerleyen yaşlarda da yükselmektedir <sup>(5)</sup>.

Neonatal sepsis ÇDDA bebeklerin nörogelişimlerinde önemli bir etkiye sahiptir. Geç başlangıçlı sepsisin bebeklerin nörogelişimleri üzerine etkisini araştıran bir kohort çalışmada yoğun bakım ünitesinde interne edilen 32 haftadan küçük ve 1500 g altındaki ÇDDA bebekler iki yaşına kadar izlenmiş; septik ve septik olmayan bebeklerin sonuçları karşılaştırılmıştır. Gestasyonel yaşları 29±2.2 hafta ve ortalama doğum ağırlıkları 1,041±281 g arasında değişen ÇDDA 411 preterm bebekten 94'ünde (%22.8) geç başlangıçlı sepsis gelişmiştir. Septik olan ÇDDA bebekler, septik

olmayan bebekler ile kıyaslandığında %29.3'e karşın %68.8 gibi artmış oranda motor defisit göstermiş, ancak algı gelişimi her iki grupta benzer bulunmuştur. İnfeksiyona bağlı mortalite %26.7 bulunmuş, yarısında etken gram negatif bakteriler ve mantarlar olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada gram pozitif infeksiyonların yenidoğanlarda motor defisite yol açtığı bildirilmiştir <sup>(6)</sup>.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde uzun süre yatan bebeklerde gerek izlem, gerekse beslenme amaçlı olmak üzere intravenöz ve/veya intraarteryel kateterlere uzun süreli gereksinim vardır. Perkütan veya *cutdown* yöntemi ile periferik veya santral venöz kateter yerleştirme işlemleri yoğun bakım ünitelerinde çok sık yapılmaktadır. Kateter ile ilişkili veya ilişkisiz tromboembolik veya iskemik olaylar ve buna bağlı gelişebilecek organ kayıpları ve/veya mortalitenin ortaya çıkabileceği göz ardı edilmemelidir.

ÇDDA olsun ya da olmasın gestasyonel yaşına göre küçük doğan (SGA: %10 persantilden daha az kiloda doğan) tüm bebeklerde geç başlangıçlı sepsis riski artmıştır. Alman Yenidoğan *Network*'ünün 2009-2011 yıllarında doğmuş 23. ile 32. postmenstruel haftalık ÇDDA bebekleri içeren çok merkezli prospektif bir çalışmada, SGA doğmuş ÇDDA bebekler ile SGA olmayan bebekler arasındaki bulgular karşılaştırılmıştır. Ana sonuç ölçütü, kan kültürü ile kanıtlanmış klinik sepsis olgularında, 72. saatten sonra oluşan geç başlangıçlı sepsis olması ve sepsisle seyreden en az bir atak olması idi. Çalışmada 5886 ÇDDA bebek yer almıştı. Altı yüz doksan iki SGA bebekte, SGA olmayan bebeklere göre geç başlangıçlı sepsis insidensinde %14.3'e karşın %20.1 şeklinde bir artış olduğu görüldü. Santral venöz kateterlerin daha sık kullanılması; farklı tedavi modaliteleri; uzamış parenteral beslenme, mekanik ventilasyon veya hospitalizasyon; uzun süreli invaziv tedaviler SGA'lı grupta *Coagulase-Negative Staphylococci* ile artmış sepsis riskini açıklayabilmektedir. Multivaryant lojistik regresyon analizine göre daha yüksek gestasyonel yaş, antenatal steroid tedavisi ve glikopeptid antibiyotikler ile profilaksi yapılmasının geç başlangıçlı sepsise karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, uzun süre parenteral beslenme ve SGA olmanın belirgin risk faktörleri olduğu öne sürülmektedir <sup>(7)</sup>.

## Prematürel ve respiratuvar distres sendromu

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS), yenidoğanın mekanik ventilasyon gereksinimi gerektiren solunum yetersizliğinin en sık nedenidir. Prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Mekanik ventilasyon gerektiren RDS'li bebeklerin yaşam oranlarının, 1000 g'dan düşük ağırlıklı yenidoğanlarda %25 iken, 2500 g'dan büyük doğanlarda %53'e kadar değişebildiği bildirilmiştir <sup>(8,9)</sup>.

Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkeler ile kıyaslandığında, yenidoğan bebeklerde solunum bakım olanaklarına rağmen, RDS ile ilişkili mortalite oranı ve komplikasyonlarının yüzdesi hâlen çok yüksektir. Ocak 2003 ile Aralık 2004 tarihleri arasında RDS tanısıyla takip ve tedavi edilen düşük doğum ağırlıklı yeni doğanların demografik özellikleri, uygulanan tedaviler ile karşılaştıkları erken ve geç neonatal sorunlar açısından değerlendirildiği retrospektif bir çalışmaya göre, çalışmaya dâhil edilen 49 olgunun 35'i erkek, 14'ü kız idi. Otuz beşi sezaryen, 14'ü vajinal yolla doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1493±456 g (780-2320 g), ortalama gebelik haftası 30.0±2.5 hafta (25-36 hafta) bulundu. RDS şiddeti 5 olguda ağır, 12 olguda orta, 32 olguda hafif olarak değerlendirildi. RDS'li bebeklerin %85.7'sine en az bir kez surfaktan tedavisi uygulanmıştı. Bronkopulmoner displazi (BPD) (%36.7), prematüre retinopatisi (%16.3), periventriküler lökomalazi (%10.2) ve evre III-IV intrakraniyal kanama (%6.1) en sık karşılaşılan morbidite nedenleri idi. Yedi olguda patent duktus arteriyozus nedeniyle indometazin veya ibuprofen tedavisi uygulanmıştı. Mortalite oranı %6.1 idi. Bu sonuçlara göre RDS'li prematüre bebeklerde mortalite oranı yüksek olmasa da, özellikle BPD gibi RDS'na bağlı geç neonatal sorunların oldukça sık görüldüğü belirtilmiştir <sup>(10,11)</sup>.

RDS'li prematürede mekanik ventilasyon uygulamaları sırasında pnömotoraks gelişebilmektedir. Yüzde 10'dan az pnömotorakslarda monitorizasyon ve izlem altında stabil tutulabilen bebeklerde genellikle mekanik ventilasyon nedeniyle pnömotoraks hızla ilerlemektedir. Hızla torasentez ile boşaltma veya tüp torakostomi ile su altı drenaja alınmazsa bebekler kaybedilebilmektedir. RDS'li bebeklerde pnömoto-

raks geliştiğinde bu hastayı stabilize etmek genellikle olası olamamaktadır. Bir yandan akciğerleri ekspansiyon tutabilmek için yüksek pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) ve zirve inspiratuar basınç (PIP) değeri uygulamak gerekirken, diğer yandan yüksek PIP ve PEEP ventilasyon stratejisi hava kaçağını arttıracak ve pnömotoraksi ağırlaştıracaktır.

### Bronkopulmoner displazi

BPD, ÇDDA prematüre bebeklerdeki en önemli kronik morbiditedir ve gerek YYBÜ dönemi gerekse uzun süreli izlemde önemli ek morbiditeler ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. BPD, yoğun bakım ünitelerindeki yatış ve taburculuk sonrası dönemde önemli tıbbi, ailevi, sosyal, ve ekonomik sorunları da beraberinde getirmektedir (12,13). Ülkemizde BPD'li hastaların YYBÜ'ndeki yatış dönemi, uzun süreli izlemi ve yeniden hastaneye yatış özellikleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır (12-14).

BPD, çoğunlukla mekanik ventilasyon ile solunum desteği gereksinimi olan prematüre bebeklerin yaklaşık %20'sini etkileyen akciğerin kronik bir hastalığıdır (15). Son yıllardaki perinatal bakımdaki gelişmeler, bu hastalara özgü demografik özellikler, mekanik ventilasyon tekniklerindeki değişiklikler ve postnatal surfaktan tedavisi gibi birçok faktörün etkisi ile BPD'nin etiopatogenez ve klinik seyri oldukça değişmiştir (16).

BPD gelişim insidansı, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 500-750 g arasında olan bebeklerde %65-70 oranında görülebilmektedir; bu oran doğum ağırlığı 1250-1500 g arasında olanlarda %1-5'e kadar düşmektedir (17). Literatürde doğum ağırlığı 1500 g altında olan ÇDDA bebeklerde BPD sıklığı %3 ile 43 arasında değişik oranlarda bildirilmiştir (18). Bir başka çalışmada ise sağ kalan ÇDDA bebeklerde BPD sıklığı %17.4 olarak bulunmuştur (19). Bu oran gebelik yaşı 28 haftadan küçük bebeklerde %53.2'ye ve doğum ağırlığı 1000 g'ın altında olan son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ise %40'a çıkmaktadır (20).

Ocak 1999 ve 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi

YYBÜ'nde izlenen ve BPD tanısı almış olan hastalarda retrospektif olarak yapılan bir çalışmada; toplam 782 ÇDDA bebek izlendiği; 165'inde (%21.1) BPD tanısı konulduğu, 26'sının (%15.8) ise kaybedildiği bildirilmiştir (1). Yüz BPD'li olgunun %26'sının hafif, %59'unun orta ve %15'inin ise ağır BPD olduğu, ortalama gebelik yaşının  $28.6 \pm 1.8$  (25.4-34.8) hafta, ortalama doğum ağırlığının  $1087 \pm 288$  (r:600-2060) gr, %61'inin erkek olduğu, doğumda %85'ine agresif resüsitasyon uygulandığı, YYBÜ'e ilk kabulde %45'inin hipotermik olduğu ve %76'sında yaşamın ilk 24 saati içinde hipotansiyon geliştiği vurgulanmaktadır (1). Bu çalışmanın sonuçlarına göre, yaşamın ilk üç gününde arteriyel kan gazı değerlerinde hipoksi, hiperkarbi, hipokarbi olması ve yaşamın ilk 24 saatinde hipotansiyon gelişmesinin, ağır BPD gelişmesi için en önemli risk faktörleri olduğu belirtilmiştir. Hastaların 85'ine (%85) doğumda pozitif basınçlı ventilasyon, endotrakeal entübasyon, göğüs kompresyonu veya ilaç uygulamasını içeren agresif resüsitasyon yapıldığı, ortalama beşinci dk. APGAR skorunun  $6.6 \pm 1.6$  (2-9) olduğu, dokuz (%9.0) olguda klinik ve laboratuvar bulgularına göre perinatal hipoksi tanısı konulduğu, bu olguların altısında (%66.7) ağır BPD geliştiği, YYBÜ'ne kabulde 45'inde (%45) hipotermi ve 76'sında (%76) yaşamın ilk 24 saati içinde hipotansiyon geliştiği bildirilmiştir (1).

Aynı çalışmada, YYBÜ izleminde %69'unda RDS, %53'ünde pnömoni, %62'sinde PDA, %33'ünde NEK, %67'sinde neonatal sepsis, %44'ünde intraventriküler kanama, %34'ünde prematüre retinopatisi geliştiği, %10'unun öldüğü bildirildi. Taburcu edilen 90 hastanın %76.7'si ise eve ancak oksijen tedavisi ile gönderilebilmişti. Hastaların 50'sinde düzeltilmiş yaşları 12.-24. ayda değerlendirildiğinde %22'sinde büyüme geriliği olduğu, %74'ünün nörolojik olarak normal olmasına rağmen, %16'sında serebral palsi, %24'ünde Evre 3-4 prematüre retinopatisi, %18'inde işitme bozukluğu bulunduğu saptandı. Bu oranları literatür ile uyumlu bulunmuştu. YYBÜ'den taburcu olan 90 hastanın 43'ünün (%47.8) bir yıl içinde en az bir kez yeniden hastaneye yatırıldığı tespit edilmiş olup, en sık yatış nedenleri %23.4 pnömoni, %15.6 akut bronşiolit ile %10.4 sepsis idi (1).

RDS'li 69 olgunun 68'ine surfaktan tedavisi verildi-

ği, 38'inde pulmoner hava kaçağı, 53'ünde pnömoni geliştiği; 62'sinde ekokardiyografi ile PDA saptandığı ve bunların 60'ına indometazin tedavisi verildiği, bu grubun 16'sına ilaç tedavisine yanıt vermedikleri için cerrahi ligasyon yapıldığı, 33'ünde NEK geliştiği ve bu olguların yalnızca ikisinde hastalığın Evre 3'e ilerlediği, 67'sinde klinik olarak neonatal sepsis düşünüldüğü ve bunların 40'ında kan kültüründe üreme olduğu, 44'ünde intraventriküler kanama geliştiği, bunların 22'sinin Evre III ve IV kanama olduğu, 15'inde ventrikülomegali, 34'ünde prematüre retinopatisi geliştiği, bunların 12'sinin Evre III ve IV retinopati olduğu tespit edildi. YYBÜ'nde ortalama yatış süreleri  $49.6 \pm 19.5$  (30-120) gün olan hastaların 10'unun YYBÜ'de izlemi sırasında kaybedildiği belirlendi. BPD tanısı alan hastaların kronolojik 28. günlerinde tamamı (n=100, %100) oksijen desteği alırken, bu sayının gestasyonel yaşları 36. haftada iken 61'e (%61) düştüğü bulundu. Kaybedilen hastaların beşinin (%50) solunum yetmezliği, üçünün (%30) sepsis ve dissemine intravasküler koagülasyon, ikisinin Evre 4 intraventriküler kanama nedeniyle kaybedildiği belirlendi. Eksitus olan 10 hastadan biri (%10) hafif BPD, biri (%10) orta BPD ve sekizi (%80) ağır BPD'li idi. BPD'li hastaların uzun süreli izleminde yeniden hastaneye yatış dönemleri incelendiğinde, bazı ek cerrahi sorunların da gözlemlendiği belirlendi. Başlıca cerrahi nedenlerin sırasıyla retinopati tedavisi amacıyla lazer fotokoagülasyon veya kriyoterapi (15 olgu, %19,5), inguinal herni tamiri (6 olgu, %7,8) ve ventriküloperitoneal şant operasyonu (3 olgu, %3,9) olduğu saptandı<sup>(1)</sup>.

Yurttuan ve ark.'nın<sup>(1)</sup> araştırmasının sonuçlarına bakıldığında, uzun entübasyon gereken olgularda, entübasyonun sonlandırılması çabalarının ardışık olarak 3 kez başarısız olduğu ve bebeğin 45. günde hâlen entübe olması durumunda, trakeostomi gerekliliği eve taburculuğunun sağlanması açısından değerlendirilmelidir. RDS olsun veya olmasın ekstübe edilemeyen her olguda ayrıca doğumsal veya edinsel uzun entübasyona bağlı vokal paraliziler, trakeal veya subglottik stenoz olasılığı dikkatle değerlendirilmelidir, olası ilk fırsatta veya trakeostomi açılmadan önce hastaya bronkoskopi yapılması planlanmalıdır.

Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi

Enstitüleri Neonatal Araştırma Grubunun yaptığı ve 3848 aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeğin (<1000 g) uzun süreli izleminin değerlendirildiği bir çalışmada, BPD sıklığının %77, orta ve ağır BPD sıklığının ise %46 olduğu belirlenmiştir<sup>(15)</sup>. Bir başka çalışmada ise bu dağılım hafif BPD %51,4, orta BPD % 29,4 ve ağır BPD %11,7 olarak verilmiştir<sup>(21)</sup>. Ağır BPD'li bebeklerde mortalite oranları %20-40 arasında değişmektedir<sup>(22)</sup>. Neonatal dönem ve sonrasındaki ölümlerin çoğunluğu ilerleyici solunum yetmezliğine, solunum sistemi infeksiyonlarına veya pulmoner hipertansiyona bağlıdır<sup>(23)</sup>.

BPD'li bebeklerin intrauterin büyüme durumu değerlendirildiğinde yaklaşık 1/4'inin (%24) SGA bebekler olduğu, bunların tamamının prenatal dönemde intrauterin büyüme geriliği tanısı aldığı, ağır BPD'li olguların yarıdan fazlasının (%53,3) SGA olduğu belirlenmiştir. İntrauterin büyüme geriliği, özellikle gebelik yaşı 32 hafta ve altındaki bebeklerde artmış RDS ve BPD riski ve uzamış mekanik ventilasyon desteği süresi ile ilişkili bulunmuştur<sup>(24)</sup>. Benzer şekilde, bir başka çalışmada RDS ve BPD riski, gebelik yaşı 28 haftadan küçük ve intrauterin büyüme geriliği olan prematürelere aynı gebelik yaşında olan ancak intrauterin büyümesi normal olan bebeklere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>(25,26)</sup>.

Doğumda neonatal resüsitasyon çabaları sırasında da BPD gelişimine zemin hazırlayan önemli olaylar gerçekleşebilir. Gebelik sırasında haftalar boyunca maternal hastalıklar (korioamnionit, preeklampsi) ve steroidler gibi ilaçların etkisi altında kalan fetal akciğer, 15 dk.'lık neonatal resüsitasyon sırasında yüksek oksijen konsantrasyonu, soğuk ve kuru oksijen, yüksek tidal volüm, yetersiz PEEP, yüksek akım hızı, hipotermi, surfaktan eksikliği, gibi birçok olumsuz faktörün etkisi altında zedelenir ve enflamasyon gelişir<sup>(17)</sup>. Prematüre bebekler için henüz hangi konsantrasyonda oksijen ile neonatal resüsitasyon yapılması konusunda görüş birliği olmamasına rağmen, %100 oksijenden kaçınılması gerektiği yönünde birçok yayın vardır<sup>(27,28)</sup>. BPD'li hastaların tümünün doğumda %100 oksijen ile ve %85'inin pozitif basınçlı ventilasyon ile resüsite edilmek zorunda kalınmış olması, bu hastalarda akciğer zedelenmesinin doğumdan sonra başladığını düşündürmektedir.

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin doğum sonrası ilk 60 dk.'ları yani altın saatleri, onların yaşamlarının belki de en önemli anlarıdır. Solunum yönetimi, ısı regülasyonu, vasküler erişimleri, standardize edilmiş yaklaşımlar yoluyla üstlenilmesine özel özen gösterilmesi, bebeklerin sağkalımı açısından ve uzun vadeli yararlar açısından önemli yararlar sağlayabilir.

Başlangıç vücut ısısı, hastanede kalış süresi, ÇDDA bebeğin BPD sıklığı açısından bir protokol geliştirmek için yapılan bir çalışmada, canlandırma sırasındaki minimum ısı, hastanede kalış süresinde veya altın saat uygulamaları sonrası BPD gelişim oranında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığı tesbit edildi<sup>(29)</sup>. Intraventriküler hemoraji oranında %46'dan 18'e düşüş gözlemlendi. Altın saat sırasında umbilikal kateter yerleştirilme süresinin 56 dk.'dan 35 dk.'ya inmesine karşın, doğumhaneden YYBÜ'ne ulaşım 15 dk.'dan 80 dk.'ya çıkmıştı. Altın saat protokolünün ısı yönetimi, BPD veya ortalama hastanede kalış uzunluğunda farklılık olmamasına rağmen, protokol öncesine göre umbilikal kateter yerleştirme zamanında daha hızlanma ve intraventriküler kanamada belirgin bir düşme gözlemlendi. Bu bebeklerin uzun dönem takiplerinde protokol kullanımından elde edilen nörogelişimsel yararların değerlendirilmesi açısından altın saat uygulamasının önemli olduğu belirtilmiştir<sup>(29)</sup>. BPD'li hastaların yatış süreleri değerlendirildiğinde literatürdeki bir çalışmada, bu bebeklerin YYBÜ'de ortalama yatış süresi  $91 \pm 27$  gün olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada, taburculuk yaklaşımı ve ağır BPD oranı belirtilmemiştir<sup>(17)</sup>. BPD oranlarındaki farklılıkların YYBÜ'nin hasta popülasyonu, izlem protokolü, fiziksel kapasite ve altyapısı ile personel özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabileceği yönünde düşünülmektedir.

BPD'li bebeklerin uzun süreli izlemi de tıpkı yoğun bakım izlemi gibi oldukça kompleks ve multidisiplinerdir. Bu bebeklerde uzun dönemde büyüme geriliği, kronik solunum sistemi (ev oksijen tedavisi, trakeostomi, yeniden hastaneye yatış, astım) sorunları ve nörogelişimsel sorunlar ön plandadır<sup>(23)</sup>. Bu bebekler kronik olarak oksijen bağımlıydılar ve bu durum yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışın uzaması, beslenme sorunları (emme yutma disfonk-

siyonu, gastroösofageal reflü, reaktif hava yolu) ve nozokomial infeksiyon riskinde artış ile ilişkilidir. Bu nedenle son yıllarda gelişmiş ülkelerde BPD'li prematüre bebeklerin eve oksijen tedavisi ile daha erken taburcu edilmeleri yaklaşımı benimsenmiştir, ancak ev oksijen tedavisine başlamada kanıta dayalı kriterler bulunmamaktadır<sup>(34,35)</sup>. Ev oksijen tedavisi ile %93-95 düzeyinde tutulan oksijen saturasyonu aralıklı hipoksik atakları, pulmoner hipertansiyon gelişme riskini ve solunum iş yükünü azaltır, büyümeyi hızlandırır. Pulmoner hipertansiyonu olan olgularda ise oksijen saturasyonu %94'ün üzerinde tutulmalıdır. Ev oksijen tedavisi oranı literatürde %28-60 olarak bildirilmiştir<sup>(35)</sup>. BPD'li bebeklerin %90'ınının taburcu edildiği, bunların 69'una (%76.6) ev oksijen tedavisi başlanıldığı, ev oksijen tedavisinin ortalama  $35.2 \pm 7.1$  (5-43) gün sürdüğü ve bunun literatürdeki sürelerle göre daha kısa olduğu belirlenmiştir<sup>(1)</sup>. Literatürde bu süreler  $4.3 \pm 3.4$  ay ve 2,1 ay, 3.5 ay gibi farklı olarak bildirilmiştir<sup>(35,36)</sup>.

Yeterli beslenme ve büyümenin sağlanmasının, BPD'li bebeklerin bakımındaki anahtar nokta olduğu bilinmektedir. Bu bebeklerdeki büyüme geriliği esas olarak malnütrisyonu bağlıdır. Malnütrisyon akciğerde somatik büyüme ve yeni alveollerin gelişmesini geciktirir, kas gücünü azaltarak ventilatörden ayrılma sürecini güçleştirir. Bunun en önemli nedenleri yetersiz protein alımı, artmış metabolik gereksinim ve nörogelişimsel sorunlardır. Zenginleştirilmiş mamalar ve güçlendirilmiş anne sütü BPD'li bebeklerin protein ve enerji gereksinimini karşılamada yetersiz kalabilir, ancak bu bebeklere yüksek kalori ve protein verilmesinin yararı da tartışmalıdır<sup>(37)</sup>.

BPD'li prematüre bebeklerde santral sinir sistemi ile ilişkili morbiditelerin sık görülmesi, kronik hipoksi-nin başta serebral palsi gibi motor bozukluklar olmak üzere algısal, davranışsal ve eğitimsel uzun süreli nörogelişimsel sorunlara eğilimi arttırdığını düşündürmektedir. Ayrıca bu bebeklerde mikrosefali sık görülmektedir<sup>(38,39)</sup>. Eşlik eden intraventriküler kanama ve ventrikülomegali gibi morbiditeler de önemli risk faktörleridir<sup>(39)</sup>. Düzeltilmiş yaş 12-24 ayda değerlendirilen hastalarda serebral palsi oranı %16 olarak bulunmuştur<sup>(1)</sup>. Ayrıca BPD'li bebeklerin %24'ünde prematüre retinopatisi ve %18'inde işitme bozukluğu

olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular BPD'li bebeklerde uzun dönemde en önemli sorunların nörolojik, nörosensöriyel ve gelişimsel kaynaklı olduğunu göstermektedir.

ÇDDA bebeklerin yaklaşık yarısında yaşamın ilk yılı içinde yeniden hastaneye yatış gerekebilmektedir. BPD'li bebeklerin ise yaklaşık %42-63'ü erken sütçocuğu döneminde yeniden hastaneye yatışa gereksinim gösterir; bu oran BPD olmayan prematüre bebeklerin yaklaşık 2,5 katıdır. Literatürde BPD'li bebeklerde %45-91 arasında değişen oranlarda yeniden hastaneye yatış bildirilmiştir. Yeniden hastaneye yatış oranı, eve oksijen ile taburcu edilen veya RSV enfeksiyonu geçiren bebeklerde en yüksektir<sup>(40,41)</sup>. Bu oran başka bir çalışmada, BPD olmayan bebeklerde %16, BPD olan bebeklerde ise %30 olarak bildirilmiştir<sup>(42)</sup>.

BPD 1500 g altındaki ÇDDA bebeklerde ağır bir morbidite oluşturur. Hastanelere göre BPD oranlarının ve BPD gelişiminde kişisel risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla, Ocak 2007-Aralık 2011 arasında California'daki, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin %90'ından fazlasını içeren *California Perinatal Quality Care Collaborative*'den retrospektif bir kohort çalışması yapıldı<sup>(43)</sup>. On beş bin yedi yüz yetmiş dokuz bebeği içeren bu çalışmada, 1534 bebeğin 36. gestasyon haftasından önce kaybedildiği belirlendi. Toplam 7081 bebek (%44.8) BPD'nin primer sonucuyla karşılaştı veya kaybedilmişlerdi. BPD veya ölüm kombinasyonu, 116 yenidoğan yoğun bakım ünitesi genelinde, %17.7'den %73.4'e değişmekteydi. Dördüncü düzey YYBÜ ile kıyaslandığında, BPD gelişimi riski, II. düzey yenidoğan yoğun bakım üniteleri için çok yüksek bulundu; III. düzey YYBÜ için benzer oranlarda bulundu. Otuz altıncı gestasyonel haftadan önce ölüm veya BPD gelişimi, California genelinde ÇDDA bebeklerin %45'ini etkilemekteydi. BPD oluşumundaki potansiyel riskin hastaneler genelinde geniş yelpazede farklılık göstermesinin, YYBÜ'ndeki şartların ve bakım kalitesinin iyileştirilmesiyle ÇDDA bebekler arasında BPD'nin azaltılabileceğini göstermektedir<sup>(43)</sup>.

ÇDDA bebeklerin yeniden hastaneye yatışlarının %65-81'inden bronşiolit ve pnömoni gibi solunum

sistemi hastalıkları sorumludur<sup>(44)</sup>. Konjenital cerrahi patolojisi olmayan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin taburculuk sonrası cerrahi nedenlerle yeniden hastaneye yatışında ise prematüre retinopatisi tedavisi ve inguinal herni ameliyatlarının ön planda olduğu belirlenmiştir

### Patent duktus arteriyozus sorunu

Patent duktus arteriyozus (PDA) sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır ve ÇDDA bebeklerde yaklaşık %30-70 oranında görülür. Prematüre bebeklerde PDA'nın intraventriküler kanama, NEK, BPD ve mortalite riskini arttırdığı gösterilmiştir. PDA artmış pulmoner kan akımı ile pulmoner ödeme neden olabilir. Bu durum akciğer kompliyasının azalmasına, gaz değişiminin bozulmasına, hipoksi ve hiperkarbi riskinin artmasına neden olur. Artmış pulmoner kan akımı ile kapiller endotelde zedelenme ve enflamatuvar hücrelerin akciğere artmış göçü nedeniyle akciğer zedelenmesi gelişir. Bu durum klinikte akciğer radyolojisinde beklenen düzelmelerin olmaması veya kötüleşme ve uzamış ve artmış ventilasyon desteği ile karakterlidir<sup>(30,31)</sup>.

BPD'li hastaların %62'sinde semptomatik PDA belirlenmiş olup, bu oran ağır BPD'li grupta %86.7 olarak bulunmuştur<sup>(1)</sup>. Tüm BPD'li hastalarda ortalama tanı ve tedaviye başlama zamanı  $4.9 \pm 4.4$  gün olup, bu süre iki ve 30 gün arasında oldukça geniş bir aralıkta değişmekteydi. Hafif ve ağır BPD'li gruplar PDA sıklığı, tanı ve tedaviye başlama zamanı ve cerrahi ligasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında, ağır BPD'li grupta PDA sıklığının anlamlı olarak yüksek olduğu, ortalama tanı ve tedaviye başlama gününün daha geç olduğu, cerrahi ligasyon sıklığının daha fazla olmasına rağmen, istatistiksel olarak önemli olmadığı belirlenmiştir. Literatürde semptomatik PDA süresi ile BPD gelişimi arasında güçlü bir ilişki olduğu, indometazin ile PDA kapanmasının yaşa bağımlı olduğu ve erken tedavinin PDA kapanma şansını arttırdığı bildirilmiştir<sup>(32)</sup>. Çok düşük doğum ağırlıklı 139 bebekte yapılan bir çalışmada, semptomatik PDA'nın tanısı ortalama  $1.7 \pm 0.7$  günde konulmuş, bu bebeklerde indometazin tedavisi başarısı %77.7 olarak bulunmuş, hastaların %19.4'ü ligasyona gitmiştir. Cerrahi ligasyon gereksinimi indometazin tedavisi-

ne başlama süresi ile doğru orantılı olarak artmıştır<sup>(31)</sup>. Bunun yanında, literatürde PDA ligasyonunun tek başına BPD riskini artırdığı belirtilmiştir. Bunun perioperatif hipotermi, kardiyopulmoner dengesizlik ve anestezi ilaçlarının etkisiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür<sup>(30)</sup>.

### **Prematüre retinopatisi**

Prematüre retinopatisi (ROP) riskli prematürelere en önemli morbidite sorunlarından biridir. YYBÜle- rinde yaşam oranlarının artmasıyla gün geçtikçe daha sık rastlanan bir sorun hâline gelmiştir. ROP, düşük doğum ağırlıklı ve erken doğan bebeklerde görülen, immatür retina damarlarının anormal proliferasyonu sonucu gelişen ve patogenezi tam bilinmeyen bir hastalıktır. Patogenezi en iyi bilinen faktörlerin oksijen tedavisi ve immatürite olmasına karşın, kan transfüzyonu, RDS gelişimi, perinatal asfiksi, sepsis, intraventriküler kanama, apne atakları, asidoz gibi pek çok risk faktörü prematüre retinopatisi gelişiminden sorumlu tutulmaktadır<sup>(45)</sup>.

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Prematüre Servisinde Ocak 2005-Mayıs 2006 tarihleri arasında izlenen 179 olgu retinopati açısından prospektif olarak incelenmiştir<sup>(45)</sup>. Çalışmaya alınan olguların 103'ü (%57,5) erkek olup, 101'i (%56,4) normal spontan vaginal yol ile doğurtulmuştu. Doğum ağırlıkları 650-2400 g, doğum haftaları 24-37 hafta arasında değişmekteydi. Altmış beş olguda (%36,3) çeşitli evrelerde ROP gelişti. Yüzde 58,4'ünde Evre 1 ROP tespit edildi. Retinopati gelişimi yönünden risk faktörleri değerlendirildiğinde gestasyon haftası ve doğum ağırlığı ile retinopati gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Retinopatili olguların evreleri ile doğum ağırlıklarına göre dağılımları değerlendirildiğinde, Evre 3 retinopati saptanan olgulardan 3'ünün doğum ağırlığının 1500 g'dan fazla ve 2'sinin gestasyon haftasının 32 hafta olduğu belirlendi. Asfiktik doğum, kan transfüzyonu, RDS gelişimi, oksijen tedavisi verilmesi ve bu tedavi süresinin uzaması ile retinopati gelişimi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. PDA ve intrakranial hemoraji varlığı ile retinopati gelişimi arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Retinopatili olguların %56,9'unda tam

iyileşme elde edildi; %30,7'sine lazer fotokoagulasyon uygulandı. Retina vaskülarizasyonu tamamlanan olgular göz polikliniğinde ambliyopi ve refraksiyon kusurları açısından kontrole alındılar<sup>(45)</sup>.

Finlandiya grubunun 4009 bebeği içeren sonuçlarında 1000 g'dan düşük ağırlıkta doğan bebeklerde retinopati gelişme oranı %80 iken, 1000-1250 g arasında doğan bebeklerde ise bu oran %47 olarak saptanmıştır<sup>(45)</sup>. Ülkemizde yapılan başka bir grubun çalışmasında retinopati gelişimi 1000 g altında prematürelere %50,8, 1001-1250 g arasındaki prematürelere %21,3 olarak bildirilmiştir<sup>(45)</sup>. Bir diğer çalışmada, 1000 g altında %78,9, 1001-1250 g arasında %47,2 olarak retinopati saptanmıştır<sup>(45)</sup>.

Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça ROP gelişme riski artmaktadır. Oksijen kullanımı ve süresinin uzaması, asfiksi, RDS, kan transfüzyonu uygulanması önemli risk faktörleridir. Azalan sıklıkta da olsa 1500 g ve 31 haftadan büyük bebeklerde de cerrahi tedavi gerektiren ROP görülmesi doğum ağırlığı ve gestasyon haftası sınırlaması olmaksızın tüm riskli prematürelere bu açıdan taranması gerektiğini ortaya koymaktadır. Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yaşam şanslarının artması nedeniyle sık görülen prematüre retinopatisinin kalıcı görme kaybı oluşturmamasını engellemek için ailelerin bilinçlendirilmesi, pediatrist ve çocuk cerrahisi uzmanlarının, oftalmologların ortak çalışması, risk faktörlerinin iyi tanınarak olası olabildiğince kaçınılması, zamanında tarama, takip ve tedavinin uygulanması çok önemlidir.

Prematüre bebekler dengesiz hematolojik parametreler nedeni ile tromboembolik atak riskindedirler. Retinopati için laser tedavisi sırasında bir gözünde sentral retinal ven obstrüksiyonu gelişen prematüre bir bebek tanımlanmıştır. Araştırıldığında bu bebekte aynı zamanda edinilmiş protein C eksikliği olduğu tespit edilmiştir. Bu bebekte Intravitreal Bevacizumab retinal ven tıkanıklığını tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Bu makalede, prematürelere retinopatisi için lazer tedavisi sırasında retinal ven tıkanıklığı ilk defa raporlanmıştır<sup>(46)</sup>. Dolayısıyla tromboembolik komplikasyonları olan prematüre bebeklerde sepsis veya protein C eksikliği gibi alta yatan diğer olası



lıklar açısından da dikkatli olunmalıdır.

### **Taburcu olmuş prematürelde morbidite ve nöromotor gelişim**

Bin g'dan az ve 34. hafta ve altındaki son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin düzeltilmiş yaşları 24 aylık iken, pediatrik nöropsikiyatrist tarafından yapılan nörolojik gelişim değerlendirme sonuçlarına göre, hasta grubu normal, minör nörolojik sekelli ve major nörolojik sekelli olarak üç gruba ayrıldı<sup>(36)</sup>. Neonatoloji bölümünden taburcu olan 183 bebekte RDS %76.6 oranla en sık görülen patoloji idi. BPD %19,5, PDA %29,7, NEC %5,5 oranında görüldü. Otuz dört bebekte ROP %26,6, Intraventricüler Hemoraji %14,8, Periventricüler Lökomalazi %14,1 oranında görüldü. Yüz yedi bebeğin 2. yaş nörolojik değerlendirmesinde, 22'si (%20,6) ağır nörolojik sekelli, 20'si (%18,7) minor nörolojik sekelli olup, 65'i (%60,7) normal nörolojik gelişimliydi.

Seksen dört intrauterin gelişme geriliği olan fetusta umbilikal arterin Doppler değerlendirmesi de yapılmıştı. Normal umbilikal velosimetrik grubun %67'si, artmış umbilikal dirençli grubunun %93'ü, ve ters end-diastolik akımlı veya akım olmayanların %59'u nörolojik olarak normal idi. Intrauterin gelişme geriliği olan 84 fetusta yapılan Umbilikal Arter Doppler değerlendirmesinde saptanan velosimetrik grafikleri; bu bebeklerin nörolojik sonuçları ile uyumlu idi. Bu çalışma, son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin çok yüksek neonatal morbiditeye sahip olduğunu, uzun dönem nörolojik sonuçların gestasyonel yaşa göre çok değişken olduğunu göstermektedir<sup>(36)</sup>.

Bin beş yüz g altındaki çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin intrauterin ve neonatal gelişim yetersizliği, yetişkin büyümeye ulaşılmasını etkileyebilir ve yetişkin sağlığı için uzun vadeli etkileri olabilir. Doğumdan 20 yaşına kadar büyümede cinsiyete özgü değişiklikleri ortaya koyabilmek amacıyla yapılan diğer bir çalışmada, 1977-1979 yıllarında doğan, ortalama 1189 g ve ortalama 29,8 haftalık gestasyonel yaşlı çok düşük doğum tartılı 103 erkek ve 92 kız bebek çalışma grubu olarak seçildi. Sekiz yaşında, normal doğum kilolu 101 erkek ve 107 kız kontrol grubu olarak seçildi. Maternal sosyodemografik durum,

bebek doğum ağırlıkları ve neonatal verileri, çok düşük doğum ağırlıklı kız ve erkekler arasında belirgin değişiklik göstermez iken, çok düşük doğum ağırlıklı erkek bebeklerin yeniden hospitalizasyonu %21'e karşın %39 şeklinde kızlara göre belirgin olarak daha yüksek oranlarda bulundu. Ancak 20'li yaşlarda kronik hastalıkların oranları %24'e karşın %18 gibi erkek ve kızlarda benzer oranlardaydı. Bu çalışmada, 20'li yaşlarda çok düşük doğum ağırlıklı kız bebekler büyümeyi yakalarken, çok düşük doğum ağırlıklı erkek bebeklerin kontrollere oranla belirgin olarak daha kısa boylu ve ince yapılı olduğu tespit edildi<sup>(36,49-50)</sup>.

### **Prematürütle ilgili bazı morbidite ve morbidite verileri**

Finlandiya'da 1 Ocak 1996 ve 1998 yılları arasında, 22 gebelik hafta üzeri ve 1000 g altı son derece düşük doğum ağırlıklı canlı veya ölü doğan tüm bebeklerin dahil edildiği bir çalışmada, yaşayan bebekler taburcu olana kadar veya 40. gebelik haftasına karşılık gelen yaşa kadar izlendi<sup>(47)</sup>. İki yıllık çalışma süresince tüm yenidoğan bebeklerin %4'ünü oluşturan son derece düşük doğum ağırlıklı 529 bebekte perinatal mortalite oranı %55 idi ve tüm perinatal ölümlerin %39'u olarak gerçekleşmişti. Son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %34'ü ölü doğum olup, %21'i 0-6 günler arasında ve %3'ü 7.-28. günler arasında kaybedilmişti. Neonatal mortalite %38 olup, neonatal dönem sonrası ölüm oranı %2 idi. Dördüncü gün yaşamda olan bebeklerin %88'i yaşamıştı. On iki saatten uzun yaşayan bebeklerde, RDS insidansı %76, kan kültürü pozitif septisemi %22, Grade II-IV Intra Ventriküler Hemoraji %20 ve NEK perforasyonu %9 bulundu<sup>(47)</sup>. Grade II-IV arasında değişen oranlarda intra ventriküler hemoraji ve NEK perforasyonu gestasyonel yaş arttıkça azalmakta idi, ancak RDS sıklığı 24-29. haftalar arasında değişmedi. Beş bebekte (%2) post-hemorajik ventriküler dilatasyon nedeniyle şant operasyonu gerekli oldu. Toplamda %40, canlı doğumda %60 olmak üzere toplam 201 son derece düşük doğum ağırlıklı bebek, taburcu olana kadar veya düzeltilmiş yaş 40. gestasyon haftasını doldurana kadar ancak yaşamıştı<sup>(47)</sup>.

Yaşayan olgularda 36 gebelik haftasına denk gelen yaşta oksijen bağımlılık oranı %39 olup %9'unda

Evre III-V ROP gelişmişti. Yaşayanların %74'ünde nörolojik gelişim tamamen normal kabul edildi. Yirmi altıncı 27., 24.-25., 22.-23. ve 28.-36. gebelik haftasında doğmuş bebeklerin 36. gebelik haftasına göre düzeltilmiş yaşlarında ROP, oksijen bağımlılığı veya anormal nörolojik durumlardan en az birinden engelli oranları sırasıyla %100, %62, %51 ve %45 idi. Altı yüz g altında doğum ağırlığı ve 25 gebelik haftasının altında gebelik yaşı, ölüm ve kısa süreli sakatlık açısından bağımsız risk taşımaktaydı. Grade II-IV intraventriküler hemoraji için birincil risk faktörü RDS idi. Beşinci dk. düşük APGAR skorlarının, ölüm veya intraventriküler hemoraji gibi kötü prognoz için öngörü göstergesi olduğu, dolayısıyla bu risklere karşı bebekleri korumak için erken doğum tehditli annelere antenatal steroid tedavisi uygulanması önerilmektedir<sup>(47)</sup>.

Tsou ve ark.'nın<sup>(47)</sup> çalışmasında, 5 üniversite hastanesi arasında YYBÜ mortalite oranlarında bazı farklılıklar olduğu belirlendi. Bir üniversite hastanesi alanında neonatal mortalite (%44'e karşın %25 gibi) anlamlı olarak düşüktü ve başka bir bölgede ise (%34'e karşın %53 gibi) özellikle daha yüksekti. Ayrıca oksijen bağımlılığı ve retinopati oranları açısından da anlamlı farklılıklar mevcuttu. Üçüncü düzey hastanelerde perinatal mortalite oranları (%45'e karşın %79 gibi) ve neonatal mortalite oranları (%32'ye karşın %59 gibi) arasındaki farklılıklar hızla yükselmektedir. Bu çalışma, modern teknoloji ve perinatal bakıma rağmen, intrauterin ölümlerin ve son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin erken dönem kayıp nedenlerinin tüm dünyada genel olarak ortak olduğunu göstermektedir<sup>(47)</sup>.

Ulusal Tayvan Üniversitesi Hastanesinde 1 Ocak 1993 ve 31 Aralık 1996 arasında tüm canlı veya ölü doğan <1000 g doğum ağırlığı altındaki son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin dâhil edildiği bir çalışmada, 13,835 canlı doğumdan 81'i (%0.59) son derece düşük doğum ağırlıklı idi ve bunlardan 73'ü çalışmaya dâhil edildi. Ortalama gestasyonel yaş 27.2 hafta (24-34 hafta arasında) olup, son derece düşük doğum ağırlıklı olguların %66'sı sezaryen ile doğmuştu. RDS %64 bebekte mevcuttu. Bu bebeklerin %85'ine Intermittent Mandatory Ventilation, %47'sine surfaktan tedavisi yapılmıştı. Semptomatik PDA %34'ünde, septisemi %30'unda, kronik akciğer

hastalığı %48'inde, Grade III-IV intraventriküler hemoraji %27'sinde, Evre III-V prematüre retinopatisi %33'ünde, nekrotizan enterokolit %8'inde gelişmişti. Neonatal yaşam oranı %74, taburculukta yaşam oranı %60 olmak üzere ortalama yaşam oranı %50 idi. 750 g ve altında doğan bebeklerde yaşam oranı %40 iken, 750 g'dan fazla kiloda doğan bebeklerde %68 bulundu. Yirmi altıncı gestasyonel haftadan önce doğan bebeklerde yaşam oranı %27 iken, 26. hafta veya üzerinde doğan bebeklerde yaşam oranları %75 bulundu. Yaşam oranları, 28 haftadan küçük gestasyonel haftalık doğan bebeklerde yıldan yıla daha da iyileşmişti. Bir dk.'lık düşük APGAR skoru, pulmoner hipertansiyon varlığı ve ağır intraventriküler kanamanın mortalite ile ilişkili en önemli faktör olduğu bulundu. Bu çalışma ile kliniklerdeki son derece düşük doğum kilolu bebeklerin prognozlarının, gelişme göstermesine rağmen, hâlen gelişmiş ülke sonuçlarına oranla daha kötü olduğu bildirilmiştir<sup>(48)</sup>.

Yine Taiwan'da 2. veya 3. düzey neonatal yoğun bakım ünitesi 12 hastanede 1996 yılında bir yıllık sürede yapılan 1.500 g altı veya son derece düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranlarının incelendiği başka bir çalışmada, toplam 613 bebek (292 erkek, 301 kız) değerlendirildi. Ortalama doğum kilosunu 1.133 g (368 g ile 1.500 g arasında), ortalama gestasyonel yaş 28.9 hafta (21 ve 38 hafta arasında) idi. ÇDDA bebeklerin %25.8'i gestasyon yaşına göre küçüktü, %90.2'si preterm doğum açısından yüksek riskli anneden doğmuştu, %55'i sezaryen ile doğmuştu ve %68.1'i doğumda canlandırma gerektirdi. Prenatal steroid kullanım yüzdesi %52.9 idi ve %20'den azında bir dozdan fazla antenatal steroid verilmişti. Yüzde 33 olguda antenatal maternal transfer yapılmıştı, neonatal transfer oranı %23 idi. En sık neonatal komplikasyon prematürelilik (%66.1) olup, takiben RDS %60 gelmekteydi. Yetmiş altı olguda (%16.5) kronik akciğer hastalığı gelişmişti. Bin g veya altı %49.2, 1.001-1.500 g arası %88.5 olmak üzere 613 bebekte toplam yaşam oranı %76.2 idi. Yirmi altı veya daha düşük haftada yaşam oranı %35.3, 27-36 hafta arası %87.5 idi. Altı yüz g altında ve 23 haftadan daha küçük hiçbir bebek yaşamamıştı. En sık ölüm nedeni sepsis, 23 hafta veya daha düşük aşırı prematürelilik ve RDS idi. Yaşam oranı 26 veya daha düşük gestasyon haftalık doğum, 800 g veya altında

doğum kilosu, doğumhanede canlandırma gereksinimi ve pnömotoraks gelişimi mortalite ile ilişkili bulundu<sup>(49)</sup>.

Ocak 2002 Aralık 2006 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi YYBÜnde yapılan bir çalışma sonucuna göre, doğum ağırlığı 500 ile 1500 g aralığında 36. haftadan erken doğmuş 224 bebekte ortalama gebelik yaşı  $29.8 \pm 3.0$  hafta (23-36 hafta doğum ağırlığı); ortalama doğum ağırlıkları  $1122 \pm 294$  g (530-1500 g), cinsiyet dağılımı %43.8 erkek, %56.2 kız olarak bulundu. Doğum öncesi dönemde steroid kullanımı %12, çoğul gebelik %17, perinatal asfiksi oranı %23.7 olup, %12.1'i hafif, %5.8'i orta ve %5.8'i ağır idi. Yüzde 27.7'sinde hafif, %16.5'inde orta ve %28.1'inde ağır olmak üzere %72.3'ünde RDS mevcuttu. Yüzde 26.8'ine oksijen gerekli oldu, bunların %17.4'üne burundan devamlı hava yolu basıncı ile %44.6'sına ise "konvansiyonel" mekanik ventilasyon tedavisi uygulandı. Bebeklerin 21'ine sürfaktan verildi. Ventrikül içi kanama sıklığı Evre 1, 2, 3, 4 için sırasıyla 6, 7, 10.3 ve 7.1 iken, parankim içi kanama sıklığı Evre 4, 3, 1 olduğu saptandı. Erken doğanın retinopatisi sıklığı Evre 1, 2, 3, 4 için sırasıyla 11.8, 12.5, 3.4 ve 0.7, nekrotizan enterokolit sıklığı Evre 1, 2, 3 için sırasıyla 6.7, 3.1 ve 1.3 bulundu. Klinik sepsis %44.2 bebekte tanımlanırken, kan kültüründe üreme %12.5 olguda saptandı. Yüzde 35.7 bebek kaybedildi (n:80). Kaybedilen 80 bebeğin (%44.2) 58'i (%72.4) 1000 g altında idi<sup>(50)</sup>.

Sonuç olarak, prematüre yenidoğanları taburculuk sonrası dönemde pek çok medikal ve cerrahi sorunların beklediği görülmektedir. Bu bebekler yüksek risk taşıyan medikal sorunların yanısıra kasık kanalı patolojileri, NEK, girişim gerektiren ciddi respiratuar sorunlar, prematüre retinopatisi, patent duktus arteriosus, venrikülomegali gibi cerrahi problemler için de adaydırlar. Bu nedenle izlemlerinde neonatologlar ve pediatristler kadar başta çocuk cerrahları olmak üzere çocuk beyin cerrahları çocuk oftalmologları, çocuk kardiologları ve diğer bazı çocuk yan dal uzmanlarının da görev ve sorumluluk almaları gerekmektedir. Son yıllarda artan yapay üreme teknikleri ile çok düşük doğum ağırlıklı bebek oranlarının yükselmesi bu bebeklerde bazı cerrahi sorunların daha da yoğunlaştığının gözlenmesi bu konunun önemini

ortaya koymaktadır.

Ülkemizde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin erken ve geç dönemdeki izlemlerinde geniş çaplı verilerin elde edilmesi, bu bebeklerin uzun süreli izlemi için daha da iyi organizasyonların yapılabilmesini ve bu bebek mortalite ve morbidite oranlarının azalmasını sağlayacaktır.

## Kaynaklar

1. Yurttutan S, Korkmaz A, Yiğit Ş ve ark. Bronkopulmoner displazili bebeklerin kısa ve uzun süreli izlemi: on yıllık deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:1-15.
2. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, et al. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg* 2015;120(6):1337-51. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000000705>
3. Crane JM, Magee LA, Lee T, et al. Canadian Perinatal Network (CPN) Collaborative Group Maternal and perinatal outcomes of pregnancies delivered at 23 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):214-24.
4. Shane AL, Stoll BJ. Neonatal sepsis: progress towards improved outcomes. *J Infect* 2014;68(1):24-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2013.09.011>
5. Stoll BJ, Hansen N. Infections in VLBW infants: studies from the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003;27(4):293-301. [http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005\(03\)00046-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0146-0005(03)00046-6)
6. Hentges CR, Silveira RC, Prociyanoy RS, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90(1):50-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.10.002>
7. Tröger B, Göpel W, Faust K, et al. German Neonatal Network. Risk for late-onset blood-culture proven sepsis in very-low-birth weight infants born small for gestational age: a large multicenter study from the German Neonatal Network. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(3):238-43. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000000031>
8. Fidanovski D, Milev V, Sajkovski A, et al. Mortality risk factors in premature infants with respiratory distress syndrome treated by mechanical ventilation. *Srp Arh Celok Lek* 2005;133(1-2):29-35. <http://dx.doi.org/10.2298/SARH0502029F>
9. Kul M, Saldır M, Gülgün M, et al. Retrospective evaluation of low birth weight newborns followed up with the diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn intensive care unit. *Gulhane Med J* 2005;47(4):290-3.
10. Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. *Indian J Pediatr* 2007;74:73-77. <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-007-0032-z>
11. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: long term follow up. *Pediatr Resp Rev* 2006;7:189-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.206>
12. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, ve ark. Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve

- yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:15-25.
13. Cutz E, Chiasson D. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2008;358:743-5. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc073362>
  14. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-643. <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199912000-00007>
  15. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63-71. [http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756\(02\)00192-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1084-2756(02)00192-6)
  16. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, 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. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;107:E1. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.e1>
  17. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, 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. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0249>
  18. Christou H, Brodsky D. Lung injury and bronchopulmonary dysplasia in newborn infants. *J Intensive Care Med* 2005;20:76-87. <http://dx.doi.org/10.1177/0885066604273494>
  19. Bhering CA, Mochdece CC, Moreira ME, et al. Bronchopulmonary dysplasia prediction model for 7-day-old infants. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:163-170. <http://dx.doi.org/10.2223/jped.1599>
  20. Berger TM, Bachmann II, Adams M, et al. Impact of improved survival of very low-birth-weight infants on incidence and severity of bronchopulmonary dysplasia. *Biol Neonate* 2004;86:124-30. <http://dx.doi.org/10.1159/000078953>
  21. Shankaran S, Szego E, Eizert D, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia. Predictors of survival and outcome. *Chest* 1984;86:607-10. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.86.4.607>
  22. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med* 1999;27:484-9. <http://dx.doi.org/10.1515/JPM.1999.065>
  23. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, et al. Population-based study. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;111:483-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.3.483>
  24. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, et al. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:40-44. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-003-0486-9>
  25. Finer N, Leone T. Oxygen saturation monitoring for the preterm infant: the evidence basis for current practice. *Pediatr Res* 2009;65:375-80. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e318199386a>
  26. Vento M, Cheung PY, Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology* 2009;95:286-98. <http://dx.doi.org/10.1159/000178770>
  27. Reuter S, Messier S, Steven D. The neonatal Golden Hour--intervention to improve quality of care of the extremely low birth weight infant. *S D Med* 2014;67(10):397-405.
  28. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, et al. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 2007;119:1165-74. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2006-3124>
  29. Yang CZ, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr* 2008;4:91-6. <http://dx.doi.org/10.1007/s12519-008-0017-7>
  30. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate* 2005;88:192-201. <http://dx.doi.org/10.1159/000087582>
  31. Grégoire MC, Lefebvre F, Glorieux J. Health and developmental outcomes at 18 months in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1998;101:856-60. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.101.5.856>
  32. Saletti A, Stick S, Doherty D, et al. Home oxygen therapy after preterm birth in Western Australia. *J Paediatr Child Health* 2004;40:519-23. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2004.00455.x>
  33. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, et al. Controversy surrounding the use of home oxygen for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2004;24:36-40. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211012>
  34. Poets CF. When do infants need additional inspired oxygen? A review of the current literature. *Pediatr Pulmonol* 1998;26:424-8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199812\)26:6<424::AID-PPUL7>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(199812)26:6<424::AID-PPUL7>3.0.CO;2-G)
  35. Binivale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:200-8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.007>
  36. Majnemer A, Riley P, Shevell M, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:53-60. <http://dx.doi.org/10.1017/S001216220000013X>
  37. Raman L, Georgieff MK, Rao R. The role of chronic hypoxia in the development of neurocognitive abnormalities in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Dev Sci* 2006;9:359-67. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-7687.2006.00500.x>
  38. Cunningham CK, McMillan JA, Gross SJ. Rehospitalization for respiratory illness in infants of less than 32 weeks gestation. *Pediatrics* 1991;88:527-32.
  39. Smith VC, Zupancic JA, McCormick MC, et al. Rehospitalization in the first year of life among infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2004;144:799-803. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.03.026>
  40. Pederson O, Herskind AM, Kamper J, et al. Rehospitalization for respiratory syncytial virus infection in infants with extremely low gestational age or birthweight in Denmark. *Acta Paediatr* 2003;92:240-2. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb00533.x>
  41. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, et al. Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary

- dysplasia in a population-based cohort. *JAMA Pediatr* 2015;169(2):e143676.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3676>. Epub 2015 Feb 2
42. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006;30:219-26.  
<http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.009>
43. Erhan Ö, Ferah G, İlke G, ve ark. Yenidoğan yoğun bakım ünitemizde prematüre retinopatisi insidansı, risk faktörleri ve izlem sonuçları. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2011;1(1):7-12.
44. Phalak D, Rani PK, Balakrishnan D, et al. Central retinal vein obstruction in a neonate occurring during laser photocoagulation treatment for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014;51:e72-4.  
<http://dx.doi.org/10.3928/01913913-20141120-01>
45. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, et al. A national short-term follow-Up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996-1997. *Pediatrics* 2001;107(1):E2.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.107.1.e2>
46. Tsao PN, Teng RJ, Wu TJ, et al. Early outcome of extremely low birth weight infants in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 1998;97(7):471-6.
47. Tsou KI, Tsao PN. Taiwan Infant Development Collaborative Study Group. The morbidity and survival of very-low-birth-weight infants in Taiwan. *A Paediatr Taiwan* 2003;44(6):349-55.
48. Bülbül A, Okan F, Şahin S, ve ark. Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi* 2008;43:94-8.
49. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20(6):465-71.  
<http://dx.doi.org/10.1080/14767050701398413>
50. Hack M, Schluchter M, Cartar L, et al. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics* 2003;112(1 Pt 1):e30-8.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.112.1.e30>