

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

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ

**SERUM "INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1"
DÜZEYLERİ İLE PREMATÜRE YENİDOĞANIN
KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nükhet ALADAĞ

EDİRNE – 2006

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesi sırasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof. Dr. Betül A. ACUNAŞ'a, ayrıca değerli hocalarım Prof. Dr. Serap KARASALIHOĞLU, Prof. Dr. Mehtap YAZICIOĞLU, Prof. Dr. Betül ORHANER, Prof. Dr. Özer PALA, Doç. Dr. Filiz TÖTÖNCÖLER, Yrd. Doç. Dr. Naci ÖNER, Yrd. Doç. Dr. Coşkun ÇELTİK, Yrd. Doç. Dr. NeŐe ÖZKAYIN, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan DURAN'a; tez çalışmalarım da hep yanımda olan Yrd. Doç. Dr. Ülfet VATANSEVER'e ve çalışma arkadaşlarıma saygı, sevgi ve teşekkürlerimle.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
PREMATÜRE YENİDOĞANLAR	3
PREMATÜRE SORUNLARI.....	5
YENİDOĞANIN KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI.....	9
“INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1”	28
“INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1” ve KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI ...	30
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	32
BULGULAR	35
TARTIŞMA	78
SONUÇLAR	87
ÖZET.....	89
SUMMARY	91
KAYNAKLAR.....	93
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BPD	: Bronkopulmoner displazi
CPAP	: Continuous positive airway pressure
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı
EMR	: Erken membran rüptürü
FiO₂	: Fraksiyone inspire oksijen
IGF-1	: Insulin-like growth factor-1
IGF-1R	: Insulin-like growth factor-1 receptor
IGFBP	: Insulin-like growth factor binding protein
IVK	: Intraventriküler kanama
KAH	: Kronik akciğer hastalığı
NEK	: Nekrotizan enterokolit
NST	: Nonstres test
NSVY	: Normal spontan vajinal yol
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PEEP	: Positive end expiratory pressure
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PIP	: Peak inspiratory pressure
RDS	: Respiratuar distres sendromu
ROP	: Retinopathy of prematurity
SGA	: Small for gestational age
SPO₂	: Hemoglobinin oksijen saturasyonu

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre yenidoğanın kronik akciğer hastalığı (KAH) prematüre doğumların uzun dönemdeki en önemli sonucudur. İlk kez 1967'de Northway tarafından, şiddetli respiratuar distres sendromu (RDS) gelişen mekanik ventilasyon tedavisi almış bebeklerde, postnatal 28. günde oksijen tedavisine ihtiyaç gösterme, akciğer grafilerinde kistik değişiklikler ve havalanma artışı ile karakterize klinik tablo bronkopulmoner displazi (BPD) olarak tanımlanmıştır (1). Son otuz yılda neonatoloji alanındaki gelişmeler sonucu daha düşük basınçlı ventilatör stratejileri, antenatal glukokortikoid ve ekzojen sürfaktanın kullanılması sonucu çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) prematüre bebeklerin yaşama şansı artmıştır. Bu bebekler KAH açısından risk altındadırlar (2). İmmatür prematüre popülasyonun gittikçe artması KAH tanımlamasında değişikliği gerektirmiştir. Eskiden KAH, gebelik haftası daha büyük bebeklerde görülürken, günümüzde (yeni KAH) daha immatür bebeklerde görülmekte ve bunlarda alveolarizasyonda bozukluk ön planda saptanmaktadır. Alveolar formasyonda bozuk septal gelişim ile birlikte seyreden düzensiz genişlemiş alveoller, gaz değişimi için gerekli olan septal bölgenin az gelişmesi, çeşitli derecelerde fibrozis ve basit hava boşlukları vardır. Alveolar gelişimdeki bozukluğun hücresel mekanizması tam olarak bilinmemekte, hasar-onarım yolağındaki anormalliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Yeni KAH tanımında oksijen ihtiyacı süresi postnatal 28. günden postnatal 36. haftaya çekilmiştir. Bu tanımlama uzun dönem morbiditeyi daha iyi öngörmektedir. Yeni KAH tanımlaması 28. günde oksijen ihtiyacı gösteren ancak terme yakın taburcu olurken solunum sıkıntısı olmayan ileri derecede prematüre bebekleri dışlamaktadır. İnsidansı merkezden merkeze değişmekle birlikte ventilasyon ihtiyacı gösterenlerin %20'sinde KAH gelişmektedir. Gebelik haftası

küçüldükçe insidans artmaktadır. Doğum ağırlığı 700 gramın altında olan yenidoğanlarda %85 oranında görülmektedir. Erkeklerde ve beyaz ırkta görülme sıklığı daha fazladır (1,4).

KAH etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çok çeşitli faktörlerin etkili olduğu gösterilmiştir. İmmatürite, genetik, oksijen toksisitesi, volütravma/barotravma, infeksiyon, inflamasyon, patent duktus arteriyozus (PDA), nutrisyonel faktörler KAH gelişiminde rol oynamaktadır (5-7). İnflamatuar mediatörlerin aktivasyonu insanda ve hayvanlarda akut akciğer zedelenmesine ve akciğer dokusunun anormal tamirine yol açmaktadır. Son yıllarda KAH'ın hafif formlarında esas rolü inflamasyonun oynadığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir (8). Serbest oksijen radikalleri, yüksek tidal hacim ile ventilasyon, infeksiyon ve PDA sonucu artmış pulmoner akım inflamatuvar yanıtı neden olur. KAH, havayolları ve interstisyumdaki inflamatuvar yanıt ile karakterizedir (9).

KAH hem kısa hem de uzun dönemde önemli sonuçları olan bir hastalıktır. Erken çocukluk döneminde hışıltılı solunum, bronş hiperreaktivitesi sıktır. Adolesan dönemde çoğunlukla normal akciğer fonksiyonlarına sahip olmakla birlikte, ileri yaşlardaki uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir (6,10).

“İnsülin-like growth factor-1” (IGF-1) akciğerin gelişmesinde ve hasar iyileştirme sürecinde rol oynar. Hiperoksinin IGF-1 stimülasyonunu artırarak akciğer fibroblastlarında ve epitel hücrelerinde artış yaptığı, selüler hiperplazi ve mezenkimal proliferasyona neden olduğu çeşitli hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (11-13). KAH ve RDS'li yenidoğanların yapılan otopsilerinde akciğer dokusunda artmış IGF-1 ve IGF-1 reseptörleri (IGF-1R) gösterilmiştir (3). IGF-1 düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren insan çalışması yoktur. Daha çok IGF-1 ile prematüre retinopatisi arasındaki ilişkiler değerlendirilmiş olup ikincil sonuç olarak düşük IGF-1 düzeylerinin KAH ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (14-16).

Çalışmamızın amacı KAH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini ele almak, IGF-1 düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi ve seri olarak alınan IGF-1 düzeylerinin KAH'ı öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılamayacağını araştırmaktır. Bu çalışma ile IGF-1'in önemli bir morbidite nedeni olan KAH'a gidişin göstergesi olabileceği varsayımı doğrulanırsa KAH'ı önleyici veya erken tedavi edilmesini sağlayan önlemler alınması mümkün olabilecektir.

GENEL BİLGİLER

PREMATÜRE YENİDOĞANLAR

Gebeliğin 37. haftasını tamamlamadan doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir (17). Özel bakım gereksinimlerinde yol gösterici olmak açısından prematüreler gebelik haftalarına göre ileri derecede prematüre (gebelik haftası 24-31 hafta), orta derecede prematüre (gebelik haftası 32-36 hafta) ve sınırdaki prematüre (gebelik haftası 36-37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır. Aynı amaçla doğum ağırlığına göre sınıflama da kullanılmaktadır. 1500 gramın altında olanlar ÇDDA, 1000 gramın altında olanlar aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olarak gruplanmaktadır. Prematüre doğumların çoğunluğu (%60-70) 36 haftalıktan büyük ve doğum ağırlığı 1500 gramdan fazla sınırdaki prematüre vakalardır (18).

Erken doğumların bir bölümünde neden belirlenemez. Düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi, sık doğum, anne yaşı (<16 yaş, >35 yaş), annede asemptomatik bakteriüri prematüre doğum için önemli risk faktörleridir. Tablo 1'de prematüre doğumun bilinen nedenleri verilmiştir .

Tablo 1. Prematüre doğumun saptanabilen nedenleri (18)

Fetus ile ilgili
Fetal distres Çoğul gebelik Eritroblastozis Hidrops (değişik nedenlerle)
Plasenta ile ilgili
Plasenta previa Abruptio plasenta
Uterus ile ilgili
Uterus anomalisi Serviks yetersizliği (erken dilatasyon)
Anne ile ilgili
Preeklampsi Kronik hastalık (siyanozlu kalp hastalığı, böbrek hastalığı) İnfeksiyon Madde kullanımı (kokain, sigara vb) Sık doğum
Diğer
Erken membran rüptürü Polihidroamniyos İlaç etkisi

Prematürelerin Fizik Özellikleri

Prematürelerde fizyolojik hipotoni vardır. Başın gövdeye oranı normal yenidoğana kıyasla büyüktür. Fontanel geniş, göğüs duvarı yumuşak, karın gergindir. Cilt ince, jelatinöz görünümde ve bol verniks kazeoza ile örtülüdür. Deri altı yağ dokusu azdır. Vücut yüzeyi ağırlığa oranla geniştir, bu nedenle ısı kaybı ve gizli su kayıpları fazla olur. Kulak kıkırdağının yapısı yumuşaktır. Küçük prematürelerde meme başında genellikle pigmentasyon yoktur veya azdır, meme başı palpe edilemez veya çapı 0,5 cm'den küçüktür. Genellikle sırtta, omuz başlarında ve yüzde bol lanuga tüyleri vardır. Ayak tabanındaki enine çizgiler ve bunlar arasındaki çukurluklar gelişmemiştir. Genital organlar az gelişmiştir. Erkek çocukta testisler skrotuma inmemiş, kızlarda labia majörler minörleri örtmemiştir (18).

Prematüre Bebeklerin Bakımında İlkeler

Prematüre bakımında genel ilkeler matür yenidoğanın bakım ilkelerinin aynı (infeksiyondan ve hipotermiden koruma, metabolik dengenin ve uygun beslenmenin sağlanması) olmakla birlikte prematüre bebekler olumsuz koşullardan etkilenmeye daha yatkındırlar, özellikle çok erken doğanlarda tedavi ve özel bakım gerektiren önemli sorunlar gelişebilir (18).

Prematürelerde vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzeyi geniş ve derinin geçirgenliği fazla olduğu için term yenidoğana kıyasla konveksiyon, radyasyon, evaporasyon ve kondüksiyon ile hızlı bir şekilde ısı kaybederler. Vücut ısısının belirli bir düzeyde tutulabilmesi için küçük prematüre bebeklerin küvözde bakılmaları gerekebilir.

Çok küçük prematüre bebeklerde dehidratasyon, aşırı hidrasyon, hipo-hipernatremi, hipo-hiperglisemi, hipokalsemi, hiperpotasemi, azotemi, asidoz ve alkaloz kolayca gelişebilir. Sorunlu veya küçük prematürelerde doğum sonrasında hemen parenteral sıvıların başlatılması gerekir. İyi bir sıvı elektrolit ve beslenme protokolünün uygulanması mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Erken enteral beslenme ile bağırsak enzimleri uyarılmakta ve besinler daha kolay tolere edilmektedir. Erken beslenme erken mekonyum dışkılamasına yol açar, sarılık riskini de azaltır. Prematüre bebeklerin anne sütüne eklenmek üzere protein, makromineraler, eser elementler, enerji ve vitaminler içeren anne sütü güçlendiricileri kullanılmaktadır. Tıptaki gelişmelerle birlikte çok küçük prematüre bebeklerde artan yaşam oranları, bu bebeklerin tedavi ve takibinde yeni tıbbi uygulamaları gündeme getirmiştir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğum sonrası izlem ve tedavi gerektiren pek çok sorun olmakla birlikte en sık rastlanan sorunların başında solunum problemleri gelmektedir. Bu sorunlara bilinçli yaklaşım gelişebilecek mortalite ve morbiditeyi en aza indirecektir (18).

PREMATÜRE SORUNLARI

Prematüre bebeğin sorunları, immatürasyonu oranında daha sık olarak görülen ve tüm sistemleri içeren sorunlardır. Bunların en önde gelenleri RDS, anemi, apne, retinopati, nekrotizan enterokolit (NEK), PDA, intraventricüler kanama (IVK) ve KAH'dır (18).

Apne ve Bradikardi

Apne 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu kez bradikardi ile birlikte olan solunum durmasıdır. Ciddi bir sorun olan apne prematüre bebeklerin %30-40'ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir (18). Prematürelerde infeksiyonlar, konvülsiyonlar, hipoglisemi, hipokalsemi, intraventricüler kanama ve anemi apne nedeni olabilir (17).

Bunların dışında prematüre bebeklerde, belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülür. Buna prematürenin idiyopatik apnesi denir (18). Beyindeki solunum düzenleme merkezi bölgesinin immatüritesine sekonder olarak gelişir (19). Tedavide ilk seçenek aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlardır (17).

Respiratuar Distres Sendromu

Prematüre doğum RDS gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Otuz gebelik haftasından önce doğanların yaklaşık yarısında RDS gelişir (20). RDS olan bebeklerde solunum sıkıntısı doğumdan sonra saatler içinde taşipne, inleme, retraksiyonlar, siyanoz ve oksijen ihtiyacında artma ile ortaya çıkar. Akciğer grafisinde atelektazi, hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm veya buzlu cam görünümü denilen bilateral opasite görülebilir. Klinik gidiş RDS'nin şiddetine, bebeğin gebelik yaşı, matürasyon ve büyüklüğüne göre değişir. Çok küçük bebeklerde, şiddetli RDS'de sıklıkla santral sinir sistemi kanaması, hava kaçağı, infeksiyon ve PDA gibi komplikasyonlar eklenir. Bu nedenle ventilatör tedavi süresi, oksijen gereksinim süresi uzar ve komplikasyonlar nedeniyle mortalite ve morbidite artar. Bu bebeklerde KAH daha sık görülür (21). RDS tedavisinde bir yandan termoregülasyon, kardiyovasküler ve nutrisyonel destek, infeksiyonların önlenmesi ve tedavisi gibi neonatal bakımın temel prensipleri uygulanırken, diğer yandan sürfaktan tedavisi, “Continuous Positive Airway Pressure” (CPAP) ve değişik modlarda mekanik ventilasyon ile solunum desteği yapılır (22). RDS'li bebeklerde sürfaktan replasman tedavisi için doğal ve sentetik sürfaktanlar kullanılmaktadır. Doğal sürfaktanların sentetik olanlara göre daha az mortalite, daha az hava kaçağı sendromu ve daha az oksijene ihtiyaç olması sentetik sürfaktanların kullanımdan kalkmasına yol açmıştır. Ancak yeni sentetik sürfaktanlar geliştirilme aşamasındadır. Sürfaktanın proflaktik kullanımı, tedavi amaçlı kullanıma göre mortaliteyi anlamlı oranda azaltır. Erken sürfaktan tedavisi geç tedaviye göre daha etkilidir. Sürfaktanın iki dozdan fazla kullanılmasının pnömotoraks insidansını kısmen azaltma dışında başka bir yararı yoktur (23,24). Ekzojen sürfaktan tedavisinin kullanımı ile son yıllarda RDS nedeniyle gelişen solunum yetmezliğine bağlı mortalite önemli oranda azalmıştır (17).

İntraventricüler Kanama

Beyin hasarı ÇDDA prematürelere önemli bir problemdir. Majör patolojik lezyon IVK ve periventricüler lökomalazidir. İntraventricüler kanama subependimal germinal matrikste meydana gelir (25). Germinal matriks ince kapiller damarlardan zengin bir bölge olduğundan bu bölgede kanamalar kolay gelişir. IVK sonucunda germinal matriks harabiyeti,

periventriküler hemorajik infarkt ve posthemorajik hidrosefali oluşabilir. IVK oluşması için genellikle mekanik ventilasyon gerektirecek ağırlıkta RDS'li prematüre olması gerekir. Kanamanın oluş zamanı seri ultrasonografi kullanımı ile belirlenebilir. Etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde hayatın ilk gününde kanama görülürken, %90'ında ilk 72 saatte lezyon tanınabilir (26). Son yıllarda tedavi ilkelerinin geliştirilmesi ile IVK sıklığı azalmıştır. Hipoksi, hiperkarbi ve hipokarbiden kaçınmak, normogliseminin sağlanması, aşırı sıvı kaybı ve hipernatreminin önlenmesi ve hipotermiden korumak IVK sıklığını azaltır. Ancak yaşayan ÇDDA prematüre bebeklerin sayısı arttığından önemli bir sorun olarak halen devam etmektedir. Doğum ağırlığı 1000 gr altındaki bebeklerde sıklığı %24-44 arasında değişmektedir (17).

Nekrotizan Enterokolit

Özellikle hasta prematüre bebeklerin en önemli gastrointestinal sorunu olan NEK multifaktöryel nedenlerle gelişir (17). NEK patogenezi iyi bilinmemektedir. Gerek klinik gerekse deneysel çalışmalar hastalığın koruyucu mekanizmaları henüz olgunlaşmamış olan ve stresle karşılaşmış bağırsağa çeşitli faktörlerin eşlik etmesiyle oluştuğu görüşünü desteklemektedir (18). Hipoksi, iskemi, PDA, umbilikal kateter yerleştirilmesi, intrauterin büyüme geriliği, erken dönemde özellikle formula ile beslenme ve infeksiyonlar risk faktörleridir (17). NEK'te klinik bulgular ve semptomlar oldukça değişkendir. Genellikle gastrointestinal disfonksiyon ile belirti verir. Abdominal distansiyon, kusma, beslenme sondasından safralı geri gelen, hematoşezi, ısı düzensizliği, letarji veya hipotansiyon görülebilir (27). Direkt batın grafisinde bağırsak urvelerinde genişleme, bağırsak duvarında ödem görülebilir. Patognomonik bulgu bağırsak duvarında gaz varlığına işaret eden "pneumosis intestinalis"tir. Ayrıca perforasyon sonucu batında serbest hava ve assit de görülebilir. Portal vende gaz görülmesi, hastalığın hızla ilerlediğini gösterir. NEK'in ilerlemesi ve ağırlığını belirlemek için geliştirilen klinik evrelemeye göre (modifiye Bell sınıflaması) şüpheli, kesin ve ilerlemiş NEK olarak 3 evreye ayrılır (28). NEK vakalarında yoğun tedavi gerekir. Beslenme kesilir, nazogastrik dekompresyon yapılır, intravenöz sıvı tedavisi planlanır. Kültür için örnekler alındıktan sonra antibiyotik tedavisi başlanır (18).

Prematüre Retinopatisi

Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin önemli bir hastalığıdır. ROP sıklığı gebelik haftası ve doğum ağırlığı düştükçe artar (29). Vaskularizasyonun henüz

tamamlanmadığı prematüre bebek retinasında yaşamsal nedenlerle uygulanan oksijen tedavisi vazokonstriksiyon ve kalıcı kapiller tıkanıklığa yol açar. Vazokonstriksiyon uzun sürerse irreversibl hale gelir. Hipoksiye cevap olarak “vascular endothelial growth factor” (VEGF) salgılanır ve vaskülarizasyon artar. Artan vaskülarizasyon ile vitreusa ulaşan yeni damarlar oluşur. Bu süreç sonunda retinal ayrışma ve körlük gelişir. Oksijen tedavisinin süresi, IVK, sepsis, tekrarlayan kan transfüzyonları, asidoz ve apne risk faktörleridir (17). ROP ortaya çıktığında erken dönemde klinik belirti vermeyen bir hastalık olduğundan ancak tarama programlarıyla saptanabilir. Bu sayede bu bebeklerin erken tanı ve tedavisi, ileride oluşabilecek ve görme rehabilitasyonu gerektirecek sekellerin takibinde önemli yer tutmaktadır (30). ROP tarama muayeneleri doğum ağırlığı 1500 gr’dan, gebelik haftası 28 haftadan küçük ve daha büyük ama riskli bulunan prematürelere postkonsepsiyonel 31-33 haftalar veya postnatal 4-6 haftalar arasında (hangisi daha erken gelirse) ROP konusunda uzmanlaşmış bir göz hastalıkları uzmanı tarafından, hasta başında indirekt funduskopi uygulanarak yapılmalıdır (31).

Prematüre Anemisi

Düşük demir depoları, sık hemotolojik analizler, hemoliz ve kanamalar, ayrıca hızlı büyüme nedeniyle prematürelere anemi sık gelişir (17). Düşük retikülosit sayısı, kan ve kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin normal sayılarda olması ve düşük eritropoetin düzeyleri prematüre anemisinin özelliklerini oluşturur. Eritropoetin yanıtını baskılayacağından transfüzyon kısıtlı yapılmalıdır (18). Aneminin önlenmesi için eritropoetin, demir tedavisi ile birlikte kullanılarak transfüzyon gereksinimi anlamlı derecede azaltılmaktadır (17).

Patent Duktus Arteriyozus

ÇDDA prematüre bebeklerde en sık karşılaşılan kardiyovasküler sorun PDA’dır. Doğum ağırlığı 1000 gr’ın altında olan bebeklerin %50’sinden fazlasında ilk günlerde PDA vardır (17). RDS olması duktus arteriyozusun kapanmasını geciktirir (32). Prematüre bebeklerde pulmoner vazomotor tonus yüksek düzeylerde tutulamaz ve erken neonatal dönemde pulmoner direnç düşer ve geniş bir şant gelişir (18). Klinik belirti ve bulgular genellikle 2-7. postnatal günlerde ortaya çıkar. PDA semptomatolojisi tümüyle asemptomatik durumla kardiyovasküler kollaps tablosu arasında değişir. Klinik bulguların değişkenliği ve çoğu zaman eşlik eden akciğer hastalığı tanıda karışıklığa ve gecikmeye neden olur. Patogenezde sistemik hipotansiyon ve pulmoner konjesyon rol oynar. Telekardiyografide

kardiyomegali ve pulmoner vaskularite artışı eşliğinde pulmoner ödem geç bulgulardır. Ancak RDS'den iyileşmekte olan bir bebekte ortaya çıkması PDA'yı düşündürmelidir. Tanı ekokardiyografik olarak konmalıdır. Tedavisi kapatılmasına yönelik uygulamalardan oluşur. Bu uygulamalar indometazin, ibuprofen, mefenamik asit gibi siklooksijenaz inhibitörü olan prostaglandin antagonistlerinin kullanılması ve duktusun cerrahi ligasyonudur (33).

YENİDOĞANIN KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI

İlk kez Northway'in bildirdiği bebekler antenatal steroid ve sürfaktan tedavisi almamış, şiddetli RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijenle agresif ventilasyon tedavisi uygulanmış ve günümüze göre daha matür (ortalama gebelik haftası 34 hafta, doğum ağırlığı 2200 gr.) bebeklerdir (1). İmmatür prematüre popülasyonun gittikçe artması BPD tanımlamasında değişikliği gerektirmiştir. Yeni KAH'da oksijen ihtiyacı süresi postnatal 28. günden postnatal 36. haftaya çekilmiştir (2). Bununla birlikte değişik merkezlerin oksijen tedavisi uygulama protokollerindeki farklılıklar nedeniyle klinik bulgularla BPD tanısı konulmasının karmaşaya yol açtığı düşünülerek fizyolojik tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır (34). Geniş kapsamlı bir çalışmada KAH tanımında klinik (postmenstruel 36. haftada ek oksijen gereksinimi) ve fizyolojik kriterler karşılaştırılmıştır. Fizyolojik olarak KAH tanımında postmenstruel 35-37. haftada; mekanik ventilatöre bağlı olanlar, CPAP gerektirenler veya hemoglobinin oksijen saturasyonu (SPO₂) %90-96 arasında tutmak için %30'un üzerinde fraksiyone inspire oksijen (FiO₂) desteği gerektirenler KAH kabul edilmiştir. İstirahat halinde SPO₂'yi %90-96 arasında tutmak için oksijen desteği %30'dan az olanlar veya %30'dan fazla oksijen ile SPO₂'si %96 üzerinde olanlarda basamak basamak oksijen desteği azaltılarak oda havasında oksijensiz kalabilme süresi 30 dk olanlar KAH tanımı dışında bırakılmıştır. Fizyolojik tanımlama kriterlerine dayanılarak KAH tanısının konmasının daha objektif olduğu, klinik tanımlama ile konan tanı sayısının %30 azaldığı görülmüştür (35).

Neonatoloji alanındaki gelişmeler, antenatal steroid tedavi uygulamaları, sürfaktanın kullanıma girmesi ve modern, daha az travmatize edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile KAH'ın ortaya çıkış şekli ve çehresi değişmiştir. Böylece, etkilenen bebeklerin daha küçük gebelik haftasında (24-28) doğduğu, başlangıçta RDS'lerinin hiç olmadığı veya hafif RDS, apne ve/veya zayıf solunum eforu gibi nedenlerle entübe edilerek, düşük basınç-oksijen stratejileri ile ventilasyon uygulandığı görülür hale gelmiştir. Klasik KAH patogenezinde sorumlu tutulan en önemli iki faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen ile mekanik ventilasyona maruz kalmadığı halde bu bebeklerde gelişen tablo yeni BPD veya kronik

akciğer hastalığı olarak isimlendirilmiştir (36,37). Başlangıcı sessiz olan ve varsa bile ventilasyon desteği ihtiyacı zayıf olan bu bebeklerde genellikle birkaç gün süren bir geçici iyilik (balayı) dönemi sonrası yardımcı solunum desteği ihtiyacında giderek artış ve takiben de akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulma ve oksijen ihtiyacında hızlı artış olur. Bu hızlı bozulma dönemine genellikle sistemik bir bakteriyel infeksiyon ya da PDA eşlik eder ve böylece KAH tablosu oturur (4). Radyolojik bulgular nispeten daha geç ortaya çıkar ve hafif olgularda yaygın puslu görünüm, ağır olgularda da akciğer periferine uzanan ince/kaba dansiteler, aşırı havalanma ve nonhomojen görünüm saptanır.

Günümüzde yaygın kabul gören tanımlama ve sınıflandırma sistemi Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri “National Institute of Health”(NIH) tarafından geliştirilen ve 2001 yılında yayımlanan kriterlere dayanmaktadır (38). Buna göre KAH terimi yenidoğan dönemi sonrası akciğer hastalıklarını da kapsadığı için, yenidoğanın kronik akciğer hastalığını tanımlamada BPD teriminin tercih edilmesi gerektiği ve tanımlamada mutlaka hafif/orta/ağır şeklinde sınıflandırma yapılması gerektiği belirtilmiştir (Tablo 2). BPD'nin ortaya çıkış yaşı da etkili olduğundan 32. gebelik haftasından önce ve sonra doğan bebeklerin ayrı ayrı sınıflandırılması gerektiği, postkonsepsiyonel 36. haftada veya postnatal 4-8. haftada oksijen bağımlılığının devam etmesi yanında toplam olarak 28 günden fazla oksijen bağımlılığının bulunması gerektiği vurgulanmıştır. Buna göre 32. gebelik haftasından önce veya sonra doğan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya postnatal 4-8. haftada oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlanmıştır (6,38).

Tablo 2. Bronkopulmoner displazinin tanı kriterleri (38)

Gebelik yaşı	<32 hafta	≥32 hafta
Tanı zamanı: En az 28 gün %21'den fazla oksijen gereksinimine ek olarak	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken	Postnatal yaş 28-56. günde veya taburcu edilirken
HAFİF BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi yok
ORTA BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi %30'dan az
ŞİDDETLİ BPD	Postkonsepsiyonel 36. haftada veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP	Postnatal 56. günde veya taburcu edilirken oksijen gereksinimi PPV veya NCPAP

BPD: Bronkopulmoner displazi; **NCPAP:** Nazal CPAP "Continuous Positive Airway Pressure";

PPV: Positive pressure ventilation.

Sıklığı

KAH insidansı literatürde değişik oranlarda bildirilmiştir. Sıklık tanıma göre çok değişkenlik gösterir. Oksijen bağımlılığının postnatal 28. günde mi, postkonsepsiyonel 36. haftada mı devam ediyor olduğu sıklığı belirleyicidir. Ayrıca KAH sıklığı, KAH'ın tüm yenidoğan bebeklerde mi, yaşayanlarda mı, yoksa sadece mekanik ventilasyon uygulananlarda mı hesaplandığına göre de değişkenlik gösterir. Amerikan Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü Yenidoğan Araştırma Grubunun çok merkezli araştırmasında, doğum ağırlığı 500-1500 gr arasında değişen prematüre bebeklerde postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığının devam etme kriterine göre sıklık %3-43 arasında bulunmuştur (4).

KAH insidansı doğum ağırlığı ve gebelik süresi ile yakından ilişkilidir. Doğum ağırlığı 500-750 gr olan bebeklerde %49, 751-1000 gr olanlarda %35, 1001-1250 gr olanlarda %13.5, 1251-1500 gr olanlarda %6.7 ve 1500 gr üzerindeki bebeklerde ise %1.3 oranında KAH görüldüğü bildirilmektedir. Ventilatöre bağlanan bebeklerde gebelik sürelerine göre %4-40 arasında görüldüğü tahmin edilmektedir. İki haftadan fazla ventilatöre bağlanan bebeklerde bu oran %70'e çıkmaktadır (39).

Patoloji

KAH, temelde genetik yatkınlığı olan immatür akciğerde meydana gelen hasar ve inflamasyona anormal onarım cevabıdır (40). Eski KAH akciğerlerde yer yer atelektazi ve aşırı havalanma alanları, belirgin inflamasyon, interstisyel fibrozis, hava yolu epitelinde skuamöz metaplazi, pulmoner damarlarda düz kas hipertrofisi ile, yeni KAH ise daha az sayıda ve daha büyük alveollerle seyreden alveolar hipoplazi ile karakterizedir. İnflamasyon hafiftir, interstisyel fibrozis ve hava yolu epitelinde skuamöz metaplazi çok azdır. Pulmoner damarlar daha az sayıda olup displastik-dismorfik yapıdadır. Anormal vaskülarite vardır ve periferik pulmoner damarlar azdır (40,41). Tablo 3'te yeni ve eski KAH'ın özellikleri verilmiştir (42).

Mekanik ventilasyon ile ilişkili barotravma ve akciğer dokusunun aşırı havalanması havayolunda "remodeling", düz kas hipertrofisi ve hiperaktif havayollarına neden olur. Hiperoksinin neden olduğu fizyolojik, inflamatuvar ve histolojik değişiklikler hiperaktif havayollarına yol açabilir. KAH gelişen yenidoğanların otopsilerinde iki farklı tip lezyon tanımlanmıştır. Birincisi belirgin interstisyel fibrozis ile karakterize olup havayollarında anormallik yoktur. İkinci tip bronşiyolar tip olarak adlandırılır. Bu tipte havayolu duvarlarında belirgin kalınlaşma, peribronşiyal fibrozis, havayolu düz kas kitlesinde artış, pulmoner vasküler "remodeling", alveolar hipoplazi ve amfizem vardır. Her iki tipte de alveolar duvarda fibrozise bağlı kalınlaşma ve fibroblast proliferasyonu ve artmış interstisyel matriks mevcuttur. Hayvan modellerinde bu değişikliklerin akciğerdeki hiperoksik hasara bağlı olabileceği gözlenmiştir. Örneğin yeni doğmuş sıçanlar yüksek konsantrasyonda oksijene maruz bırakıldıklarında alveolar epitelde ve düz kaslarda kalınlaşma, interstisyel matrikste ve miyofibroblastlarda artış olur. Akciğer dokusunda fibroblastlardaki artış, tip 3 kollagen sentezi ve fibrozis artışıyla korelasyon gösterir (3).

Tablo 3. Yeni ve eski KAH'ın özellikleri (42)

TİP	ÖZELLİKLER
Yeni KAH	düz kas hipertrofisi daha az fibrozis daha az ciddi skuamöz metaplazi daha az az sayıda ve büyük çaplı alveol (septasyon defekti?) dismorfik pulmoner mikrovaskülarizasyon elastik dokuda artış
Eski KAH	respiratuar epitelde metaplazi düz kas hipertrofisi belirgin fibrozis büyük damarsal değişiklikler

KAH: Kronik akciğer hastalığı.

Etyopatogenez

Birçok faktör tek başına veya birlikte KAH patogenezinde rol oynar (22). Eski KAH'da yüksek konsantrasyondaki oksijen ve yüksek basınçlar önemli rol oynarken yeni KAH'da bu nedenler söz konusu değildir. Prematüriteden sonra inflamasyon/infeksiyon ve PDA önemli iki faktördür (6,37).

1-Prematürite/immatürite: KAH ileri derecede prematüre olan bebeklerde sık, 32. gebelik haftasından sonra doğan bebeklerde nadirdir (37). KAH görülme sıklığı gebelik yaşı 26 haftadan küçük olan bebeklerde %70-75 oranında olup daha matür bebeklere göre daha şiddetli olarak seyretmektedir (6). 24-28 haftalık doğan bebeklerin akciğerleri yapısal ve biyokimyasal olarak immatürdür. Distal pulmoner dolaşımın kapillerleri şekillenmeye başlamıştır ve akciğer gelişiminin bu sakküler fazında primitif hava kesecikleri vardır ve terminal bronşiyoller tomurcuklanmaya başlamıştır (2). Hipoksik koşullarda fetal akciğer normal olarak gelişir. Ancak, büyümeyi destekleyen bu hipoksik çevre prematüre bir doğumla ortadan kalkar. Fetal akciğerin gelişimi sırasında alveolar gelişim vasküler gelişime bağlı görünmektedir. Bu yüzden hipoksik fetal yaşam süresince meydana gelen anjiogenik yanıtlarla birlikte sinyal faktörlerinin ortadan kalkması BPD'de karakteristik olan alveolar-vasküler hipoplaziye neden olur (43). Endojen sürfaktan sistemi henüz yeterince aktif değildir ve antioksidan defans mekanizmaları immatürdür. Bu bebeklere oksijen tedavisi, ventilatör desteği ve sürfaktan tedavisi uygulanmazsa çoğu respiratuar yetersizlik nedeniyle ölürlür. Bu

hayat kurtarıcı tedaviler de akciğer hasarına neden olarak sonrasında KAH riskini arttırmaktadır (2).

2-Genetik: Astım, reaktif hava yolu hastalığı ve atopi öyküsü olan ailelerde KAH'ın daha sık görüldüğü bazı çalışmalarda bildirilmiştir. HLA-A2'nin KAH ile ilişkisi gösterilmiştir (6,40). Genetik polimorfizm yenidoğanlarda KAH gelişme riskini sürfaktan sistemi, inflamatuvar cevap, fibroze eğilim, antioksidan enzimler üzerinden etkiler. Sürfaktan proteinleri (SP), “transforming growth factor- β 1” (TGF- β 1) ve VEGF kodlayan genler en önemlileridir (40). Çeşitli çalışmalarda sürfaktan protein-A (SP-A) polimorfizmi ile artmış RDS şiddeti arasındaki ilişki açıkça gösterilmiştir. RDS şiddetinin artışı KAH riskini de arttırmaktadır (44). SP-A1 geninde 6A6 aleli olanlarda KAH gelişme riski daha fazladır (45).

3-İnflamasyon: Yeni KAH patogenezinde major rol oynayan inflamatuvar cevap doğumdan önce ya da sonra kazanılmış sistemik ya da pulmoner infeksiyonların yanısıra aşırı tidal volümle ventilasyon, serbest oksijen radikalleri ya da PDA'ya bağımlı artmış kan akımıyla tetiklenebilir (40,46). Gelişmesini tamamlamamış immatür akciğerin oksijen ve mekanik ventilasyona maruz kalması doku hasarına neden olur. Hücre düzeyinde epitelyal ve endotelyal hasar, artmış permeabilite, sürfaktan inaktivasyonu, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu ve inflamatuvar mediatörlerin salınımı gerçekleşir. KAH gelişen bebeklerin havayolu sekresyonlarında inflamatuvar hücre olarak yaşamın ilk haftasında nötrofiller ön planda iken, sonra alveolar makrofajlar ön plana geçmektedir (47). Aktive nötrofillerden salınan elastaz ve kollajenaz doğrudan akciğer dokusunda zedelenme yaparlar (6,48). “Tumor necrosis factor- α ” (TNF- α), interlökin (IL)-1 ve IL-6 erken inflamatuvar cevapta önemli mediatörlerdir. KAH gelişen bebeklerin havayolu sekresyonlarında bu sitokinler artmış düzeylerde olup hipoksi, hiperoksi, endotoksin ve *Ureoplasma urealyticum* gibi infeksiyon ajanları tarafından uyarılan alveolar makrofajlar, fibroblastlar, tip 2 pnömositler ve endotelyal hücreler tarafından salınırlar (47). Birçok çalışmada anaflatoksin C5a, lökotrien B4, tromboksan B2, TNF- α , IL-8, “platelet activated factor” (PAF), “intercellular adhesion molecule-1” (ICAM-1), fibronektin, elastin yıkım ürünleri ve 5-hidroksi-eikazotetranoid asit gibi kemotaktik ve kemokinetik faktörlerde artış saptanmıştır (40,49,50).

4-İnfeksiyon: KAH gelişen bebeklerde yüksek IgM düzeylerinin saptanması prenatal edinilmiş infeksiyonların KAH patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (37). KAH gelişen bebeklerin birinci haftada alınan havayolu sekresyonlarında adenovirusa kontrol grubuna göre daha sık rastlanmıştır. Bu da konjenital adenovirus infeksiyonunun KAH gelişiminde önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir (51). *Cytomegalovirus* (CMV) ile kolonize akciğerde KAH gelişme riski daha yüksektir. Ancak CMV infeksiyonunun postnatal

dönemde meydana geldiğine inanılır (37,47). Doğumda *Ureoplasma urealyticum* ile havayolları kolonize bebeklerde KAH riskinin arttığı gösterilmişse de son zamanlarda maternal infeksiyonların özellikle koryoamniyonitin KAH gelişimindeki rolü daha ön plana çıkmaktadır (46). Koryoamniyonitli anne bebeklerinde RDS sıklığı azalırken, KAH sıklığı artmaktadır. Ancak KAH gelişenlerin %92'sinde, gelişmeyenlerin %62'sinde histolojik koryoamniyonit vardır (52). Histolojik koryoamniyonitle birlikte mekanik ventilasyon uygulaması, postnatal infeksiyon (pnömoni veya sepsis) varsa KAH riski artmaktadır (52,53). Hayvan deneylerinde intraamniyotik endotoksin verilmesi aşırı proinflamatuvar sitokin salınımına, sürfaktan maturasyonunda hızlanmaya, kompliansta düzelme ve gaz geçişinde artmaya neden olurken alveolarizasyonda bozulma sonucu alveolar hipoplazi gelişmektedir (54-56). KAH gelişen bebeklerin ilk gün alınan havayolu sekresyonlarında yüksek IL-1 düzeyleri saptanması akciğerdeki inflamasyonun doğumdan önce başladığını göstermektedir (52). İnsanlarda yapılan çalışmalarda amniyotik sıvıda TNF- α düzeyi yüksekse RDS ve KAH daha sık görülmektedir (57).

5-Patent duktus arteriyozus: Sol-sağ şant nedeniyle artan pulmoner akım ve akciğer sıvısındaki artış akciğer fonksiyonunu ve gaz alışverişini olumsuz yönde etkileyerek KAH gelişimini kolaylaştırır (6). PDA'ya bağlı olarak pulmoner sıvı yüklenmesi ve KAH gelişimi riski, özellikle PDA ile beraber bir nozokomiyal infeksiyon varsa çok belirgindir (36). Pulmoner arteriyel basınç RDS'li bebeklerde başlangıçta yüksektir. Solunumsal tablonun düzelmesiyle basınç düşer. Ancak KAH gelişenlerde persistan olarak yüksek kalır (58). PDA'dan bağımsız olarak hayatın ilk günlerinde aşırı sıvı uygulanan ve fizyolojik diürezi geciken RDS'li prematüre bebeklerde de KAH riski çok belirgin artmıştır (59).

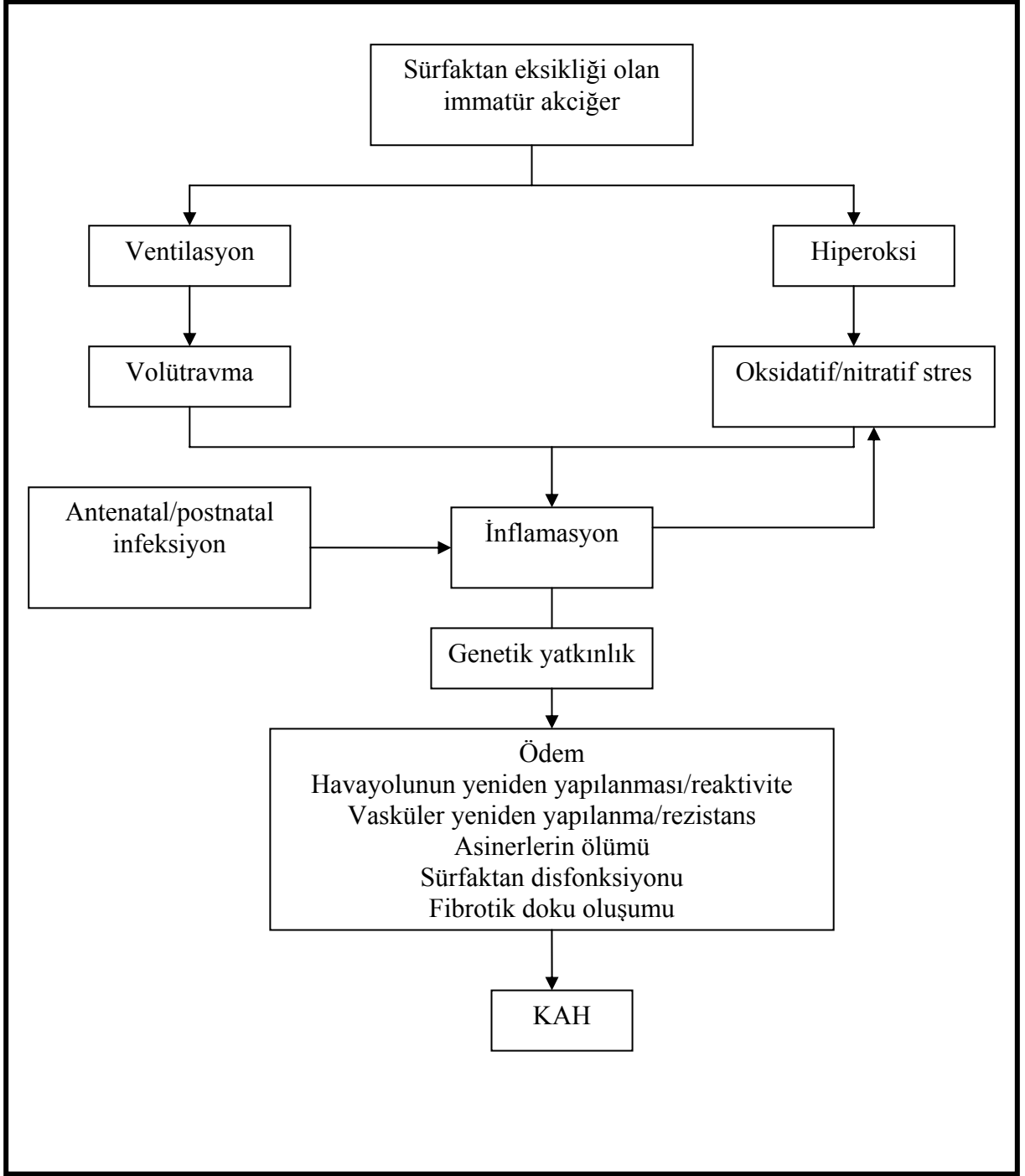
6-Oksijen toksisitesi: Prematüre bebekler oksidatif stres altındadırlar. Çünkü sürfaktan eksikliğine ve akciğer immatüritesine bağlı olarak sıklıkla yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalırlar. Antioksidan sistemlerin etkinliği ve bu sistemin bir hiperoksi atağı sırasında uyarılabilirliği yetersizdir. Ayrıca prematüre yenidoğanların infeksiyon ve inflamasyona yatkınlıkları fazladır ve salınan sitokinler oksidatif stresi artırır. Toksik reaktif oksijen radikallerinin üretiminde katalizör olan serbest demir prematürelerin doku ve plazmasında daha fazla miktarlarda bulunmaktadır (46,60). Oksijen elektron alarak süperoksit (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikali (OH^{\cdot}) gibi serbest oksijen radikallerine dönüşebilir. Serbest oksijen radikalleri hücre membranında lipid peroksidasyonuna, sülfidril enzimlerinin inaktivasyonu ile proteinlerde zedelenme ve DNA yapısında bozukluklara neden olmaktadır (6,40). Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, kompleks glutatyon-redoks enzimleri gibi antioksidan enzim sisteminin

yetersizliği KAH patogenezinde önemlidir (37). KAH gelişen bebeklerin trakeal lavaj sıvılarında ve idrarlarında yaşamın ilk gününde artmış peroksidasyonun göstergesi olan okside askorbik asit, ürik asit, allantoin ve o-tirozin saptanmıştır. Bu değişiklikler doğumdan önce KAH gelişimini uyarıyor görünmektedir (60). Oksijen toksisitesinin başlangıç fazında havayollarında, alveolar epitelde ve kapiller endotelde hasar olur. Bu durum interstisyel ve alveolar ödeme yol açar, devamında dokuda nötrofil infiltrasyonu olur. İkinci fazda alveolar tip 2 hücrelerinde proliferasyon ortaya çıkar. Uzamış oksijen maruziyeti intersitisyel fibrozis ile sonlanır. Gaz değişimi belirgin derecede bozulur (61).

7-Volütravma/barotravma: Pozitif basınçlı ventilasyona sekonder gelişen volütravma/barotravma KAH patogenezinde önemli rol oynar. Düşük basınç ve uzun inspiryum zamanı ile ventile edilen bebekler ile yüksek basınç, kısa inspiryum zamanı ile ventile edilen bebekler arasında KAH insidansı arasında önemli fark yoktur. Prematüre hayvan çalışmalarında sürfaktan eksikliği olan akciğerde yüksek basınç ve yüksek tidal volümün yaptığı hasar gösterilmiştir. Bu deneysel bulgular yüksek tidal volümün akciğerde hasara neden olabileceğini ve inflamatuvar olayları başlatabileceğini göstermektedir (40). Artmış ekspiryum sonu pozitif basıncın-“positive end expiratory pressure” (PEEP) yüksek inflasyon basıncının neden olduğu akciğer hasarına ve dolayısıyla KAH’a karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Geniş tidal volüm ve yetersiz PEEP’in yanısıra aşırı ventilasyon tedavisi sonucu gelişen hipokarbinin de KAH riskini arttırdığı savunulmaktadır. Ayrıca akciğerin aşırı havalanması ile birlikte olan pnömotoraks ve pulmoner interstisyel amfizemle KAH arasında güçlü bir ilişki vardır (40,46).

8-Diğer faktörler: Vitamin A eksikliği önemlidir. KAH gelişenlerde KAH gelişmeyenlere göre daha düşük vitamin A düzeyleri saptanmıştır. İlk haftada düşük kortizol seviyeleri ile giden erken adrenal yetmezlik artmış akciğer inflamasyonu ve KAH insidansı birlikte dir. Düşük doz hidrokortizon ile erken tedavi bu bebeklerde KAH olmaksızın sağkalımı arttırır (37,40).

KAH etyopatogenezi Şekil 1’de özetlenmiştir.



Şekil 1. Kronik akciğer hastalığı (KAH) etyopatogenezi (40)

Tanı

Ciddi KAH'da hipoksi, hiperkapni ve oksijen bağımlılığı ile karakterize respiratuar distres bulguları persiste eder. Bu vakalarda sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Göğüs grafilerinde hava bronkogramları ve interstisyel amfizemin olduğu komple opasifikasyon, küçük, yuvarlak radyolusen alanların olduğu süngerimsi irregüler dansiteler görülebilir (62). KAH klinik gidişi yavaştır. Akciğer fonksiyonlarında ve akciğer grafisinde düzelme, mekanik

ventilasyondan ayırma ve oksijen desteğinin kesilmesi yavaş yavaş olur. Göğüs duvarındaki retraksiyonlar ve taşipne, ekstübasyon sonrası uzun süre devam eder. Akciğer oskültasyonunda krepitan raller ve bronşiyal sesler duyulur. Bazı yenidoğanlarda sekresyonların birikmesi sonucu havayolu obstrüksiyonuna bağlı lobar veya gezici segmental atelektaziler görülür (37).

Northway'in tanımlamasına göre hastalık dört evrede tanımlanmıştır (1,6,39).

Evre 1 (1-3 gün): Klinik olarak RDS bulguları vardır. Akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm ve hava bronkogramları görülür.

Evre 2 (4-10 gün): Oksijen gereksiniminde artma, retraksiyon ve raller gözlenir. Grafide hava bronkogramları, opak sahalar, genellikle intertisyel hava vardır.

Evre 3 (11-30 gün): Klinikte oksijene bağımlılık devam eder. Bronkospazm, PDA, konjestif kalp yetmezliği bulguları ortaya çıkabilir. Grafide hiperinflasyonun olduğu kistik alanlar ve atelektazi vardır.

Evre 4 (>30 gün): Kronik obstrüktif akciğer hastalığı şeklinde seyreder. Fıçı göğüs oluşur. Ekspirasyon zamanı uzamıştır, ekspiratuar “wheezing” bulunur. Daha sonra kor pulmonale, sık solunum yolu infeksiyonu, gelişme geriliği görülebilir. Akciğer grafisinde konsolidasyon ve aşırı inflasyon vardır.

Orjinal tanımda bu evreler bulunmasına rağmen pratikte evreler arası geçişleri takip etmek zordur. Bu nedenle Toce ve ark. (63) daha net tanımlar sağlayabilmek amacıyla radyolojik skorlama sistemi geliştirmişlerdir.

Tablo 4'de radyolojik skorlama sistemi verilmiştir.

Ciddi KAH olan yenidoğanlarda ilerleyici solunum yetersizliği ve ciddi akciğer hasarı sonucu ölüm görülebilir. Bu yenidoğanlarda bronkomalazi ile birlikte ciddi havayolu hasarı gelişebilir. Özellikle intratorasik basınç arttığında ciddi havayolu obstrüksiyonu olur. “Wheezing” ile birlikte ani siyanoz atakları görülebilir. Ventilatördeki hastalarda ani satürasyon düşmeleri görülebilir. Bu hastaların bir kısmında sistemik dolaşım ile pulmoner dolaşım arasında anastomoz gelişebilir ve bu da pulmoner hipertansiyonu şiddetlendirir.

Akut viral veya bakteriyel pulmoner infeksiyonlar sık görülen komplikasyonlardır ve ciddi akciğer hasarı olan vakalarda ölümle sonuçlanabilir. Osteopeni diğer bir komplikasyondur, kostalarda ve diğer kemiklerde kırıklara neden olur. Kalsiyum kemiklerde gebeliğin son iki ayında depolanır. KAH olan yenidoğanlar bu dönemden önce doğmuştur. Ek olarak total parenteral nutrisyonda kullanılan solüsyonlarda kalsiyum ve D vitamini düzeyleri düşüktür. Tedavide kullanılan diüretiklerin de kalsiürik etkisi vardır (37).

Tablo 4. Kronik akciğer hastalığında radyolojik skorlama sistemi (63)

Radyolojik bulgu	0	1	2
Kardiyovasküler bozukluklar	Yok	Kardiyomegali	Büyük kardiyomegali Sağ ventrikül hipertrofisi Genişlemiş pulmoner arter
Aşırı havalanma (ön+arka kaburga sayısı)	≤14	14,5-16	≥16,5 veya düzleşmiş diyafram
Amfizem	Fokal bölge yok	Dağınık, küçük radyolusen bölgeler	Birden fazla büyük bül
Fibrozis veya interstisyel bozukluklar	Yok	Belirgin interstisyel alan birkaç tane anormal bant şeklinde dansiteler	Yoğun fibrotik bantlar
Subjektif görünüm	Hafif	Orta	Ağır

Tedavi

KAH patogenezinde rol oynayan faktörlerin çokluğuna paralel olarak, tedavisinde de birçok faktörü bir arada ele almak gerekir. Tedaviyi zorlaştıran en önemli sorun, akciğer hasarını daha da artırmadan, yeterli gaz alışverişini sağlayabilmektir. Bu esnada hastaları hematolojik ve biyokimyasal yönden stabil tutmak ve infeksiyonlardan korumak da önem kazanır (64).

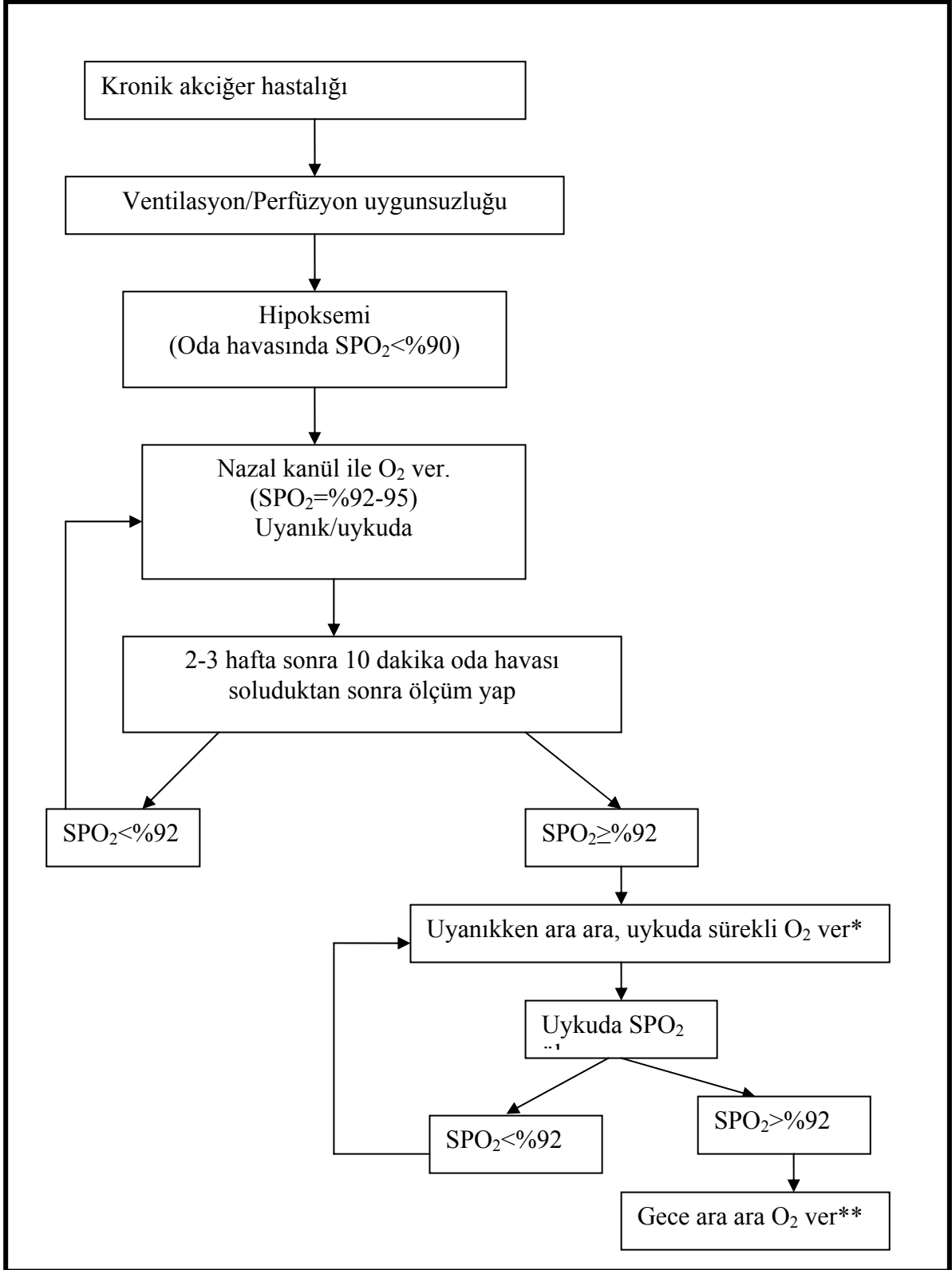
1-Mekanik ventilasyon: Mekanik ventilasyon sadece kesin endikasyon varsa ve mümkün olan en düşük basınç ve oksijen konsantrasyonunda uygulanmalıdır, akciğerlerin aşırı havalanmasından kaçınılmalıdır (37,46). Ventilasyon stratejisi ekspirasyona izin verecek şekilde yavaş hızda olmalıdır (64). Ventilasyon sırasında “Peak Inspiratory Pressure” (PIP) ve FiO₂, 50-70 mmHg PaO₂'yi sağlayacak en düşük düzeyde tutulmalıdır. Ventilasyon hızının 60/dk üzerinde olması KAH olanlarda yarar sağlamaz. PaCO₂ ilk haftadan sonra daha yüksek düzeylerde tolere edilir. PEEP'i 6 cmH₂O'ya çıkarmak CO₂'yi olumsuz etkilemeden oksijenizasyonu artırır (65). Barrington ve Finer (66) KAH tedavisinde minimal ventilatör desteği ve PEEP ile yeterli fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanmasını önermektedirler. Ancak ciddi havayolu obstrüksiyonu varsa -genellikle bronkomalaziden kaynaklanır- yüksek

basıncıta PEEP uygulaması (5-8 cmH₂O) ekspiratuar havayolu direncini azaltır ve alveolar ventilasyonu iyileştirir (37). Kan gazları takip edilerek pH: 7.20-7.40, PaCO₂: 45-65 mmHg, PaO₂: 50-70 mmHg arasında tutulmalıdır (6,46). Ventilatörden ayırma sürecinde, küçük prematürelde solunumu uyarması için aminofilin ya da kafein kullanılabilir. Ekstübasyon sonrası nazal CPAP uygulaması küçük prematürelde solunum fonksiyonlarının stabilizasyonu açısından yararlı ve başarılı görünmektedir (37,40). Erken nazal CPAP, entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimini azaltır. Senkronize intermitan mekanik ventilasyon (SIMV) ve yüksek frekanslı ventilasyonlar, permisif hiperkapni daha az akciğer hasarı ve KAH'a yol açmaktadır. Ekstübasyon sonrası, havayollarında sekresyonların birikmesine ikincil olarak havayolu obstrüksiyonu ve akciğer kollapsı gelişimini önlemek için solunum fizyoterapisi yapılmalıdır (37). Uzun süre ventile olanlarda oral veya nazal endotrakeal tüpler kozmetik hasar yapabilir. Trakeotomi bu sorunları önleyebilir ancak 3 aydan sonra uygulanmalıdır (5,37).

2-Oksijen tedavisi: Oksijen toksisitesini önlemek için bebeğin aldığı oksijen miktarını mümkün olan en kısa zamanda azaltmak gerekliyse de, doku oksijenizasyonunu sağlamak, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale gelişimini önlemek için PaO₂'nin 50-55 mmHg üzerinde tutulması gerekir. Beslenme, banyo, ajitasyon durumları gibi oksijen tüketiminin arttığı durumlarda, verilen oksijen konsantrasyonunun arttırılması gerekebilir (37). KAH olan yenidoğanlarda düşük oksijen saturasyonları, artmış pulmoner arter basıncı ve akut hayatı tehdit edici olaylarla ilişkilidir. %90'ın altındaki oksijen saturasyonu değerleri hayatı tehdit eden olay ile ilişkili bulunmuştur (67). Hipokseminin riskleri; artmış mortalite, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale, yetersiz tartı alımı, havayolu direncinde artmadır (9). Bununla birlikte %95'in üzerindeki saturasyonlar artmış KAH ve retinopati insidansı ile birlikte bulunur. KAH olan yenidoğan hastanede yatarken nabız oksimetre alarm sınırları %86 ve %94 olacak şekilde ayarlanmalıdır (65).

Ağır KAH olanlar aylar ya da yıllar boyu oksijen tedavisi gerektirebilirler. Bu hastaların bir kısmına taburcu olduktan sonra evde oksijen tedavisi verilmeye devam edilir. Güvenli ve başarılı tedavi için uygun aile ve çevresel şartlar gereklidir (37).

Şekil 2'de KAH'da oksijen tedavisi yönetimi özetlenmiştir (68).



Şekil 2. Kronik akciğer hastalığında oksijen tedavisi (68)

* Diüretik ve steroidler kesildikten sonra oksijen tedavisini kes.

** Eğer kilo alımı yeterli değilse (<15-30 gr/gün) uyanık/uyurken nazal kanül ile oksijen tedavisine tekrar başla.

3-Beslenme: KAH bazal enerji ihtiyacını %25 artırır (65). Az kalori alınması sonucu, somatik büyüme ve yeni alveol gelişimi gecikir, infeksiyon ve oksijen toksisitesine direnç azalır (37). Metabolik hızın artması nedeniyle günlük ortalama ağırlık artışının 15-30 gr olarak sürdürülmesi için enerji alışı 120-150 kcal/kg/gün olmalıdır (6). Bazen 150-160 kcal/kg/gün enerji vermek gerekir (37). Aşırı glikoz verilmesi karbondioksit üretimini artırarak solunum fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilir (6,37,46). Parenteral beslenmeye doğumdan sonraki ilk 2-3 günde başlamak ve agresif beslenme rejimlerinin uygulanması tedavinin başarısında önemlidir. Buna ek olarak vitamin A, klinik çalışmalarla KAH insidansında azalma sağladığı gösterilen tek ajandır (40). Diüretik ve steroid tedavisi alanlarda kalsiüriye bağlı osteopeniyi engellemek için ek olarak kalsiyum ve vitamin D verilmelidir. KAH'ın önlenmesinde ve tedavisinde çeşitli nutrientler önemli olabilir. Bunlar poliansatüre yağ asitleri, vitamin A, demir, bakır, çinko, selenyum ve sülfür içeren aminoasitlerdir (37,46).

4-Sıvı tedavisi ve diüretikler: KAH olan bebekler normal veya artmış miktardaki sıvıyı tolere etmekte zorlanırlar. Akciğerlerde interstisyel sıvı toplanmasına eğilim vardır. Bu da pulmoner fonksiyonları bozarak hipoksemi, hiperkapni ve ventilatör bağımlılığına yol açar. KAH olan bebeklerde sıvı yönetiminde kısıtlı sıvı ve tuz alımı, büyüme için yeterli kaloriyi ve metabolik ihtiyaçlar için yeterli sıvıyı sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır (37).

Diüretikler, sıvı kısıtlamasına rağmen akciğerlerdeki sıvı arttığında kullanılabilir. Diüretiklerin kullanımı akciğer kompliyansında ani iyileşme ve akciğer direncinde azalmaya yol açar. Ancak diüretiklerin etkisi verildiği süre devam eder, ilaç kesilince kaybolur (37,46). Furosemidin 1-2 mg/kg intravenöz yolla verilmesi KAH'da pulmoner fonksiyonları iyileştirir. Tek doz, akut bozulmalarda ve hemen ekstübasyon öncesi uygulandığında yararlıdır. Uzun dönemde diüretik tedavi ile akciğer fonksiyonlarında iyileşme ve FiO₂'de düşme sağlanır; ancak oksijen alma süresinde düşüş gösterilememiştir. Furosemide bağlı diürez sonucu hipokalemi, hipokloremi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve rikets görülebilir (65). Günaşırı kullanım bu etkileri azaltabilir. Ek olarak KCl verilmesi önerilmektedir (40). Rush ve ark. (69)'a göre diüretik tedavisi; erken KAH'da birinci haftanın sonunda ventilatöre bağımlı bebekte, stabil KAH'da ani kötüleşme durumunda, iyileşmeyen KAH'da, volüm ve kalori alımı arttırılmak zorunda olunan bebeklerde başlanabilir. İn hale furosemid kullanımı çeşitli çalışmalarda denenmiş ancak ağır KAH'da akciğer mekaniğinde iyileşme gösterilememiştir (65).

5-Farmakolojik tedavi:

a) Bronkodilatör tedavi: KAH olan hastaların havayolu düz kaslarında hipertrofi ve havayolu hiperreaktivitesi vardır. Bu hastalarda bronkokonstriksiyondan kaçınmak gerekir. Ayrıca yeterli oksijenizasyonun sağlanması önemlidir. Hipoksi havayolu direncini artırır (37). İnhalasyon bronkodilatörler (β -agonistler) havayolu direncini düşürür, pulmoner kompliyansı iyileştirir ve oksijen ihtiyacını azaltırlar (37,65). Etkileri kısa sürelidir ve taşikardi, hipertansiyon ve aritmi gibi kardiyovasküler yan etkileri vardır. Ayrıca pulmoner vazodilatasyona yol açarak hipoksemi yaratabilir ve havayolu stabilitesi yeterli olmayan hastalarda trakeomalazi bulgularına neden olabilir (6,40). Bu yüzden kullanımları sınırlı olup akut atak sırasında kullanılırlar (37,46).

Aminofilin ve kafein gibi metilksantin grubu bronkodilatörler KAH'da havayolu direncini düşürürler. Hastaların mekanik ventilatörden ayrılmasını kolaylaştırırlar (65). Respiratuar stimülasyon, orta derece diüretik etki, solunum kasları kontraktilesinde iyileşme, sürfaktan üretimini artırma gibi yararlı etkileri de vardır (37,65). Taşikardi, irritabilite, beslenme intoleransı, gastroösofageal reflü, konvülsiyon eşliğini düşürme gibi yan etkileri söz konusudur (65).

Kromolin sodyum, bronkokonstrüksiyonda rol oynayan mast hücrelerini stabilize ederek histamin ve lökotrien salınımının inhibisyonunda rol oynadığından şiddetli KAH'da kullanılabilir (6).

b) Pulmoner vazodilatatörler: Şiddetli KAH olanlarda pulmoner hipertansiyon gelişebilir (37). Pulmoner hipertansiyona yol açan olası nedenler; hipoksemi, yüksek konsantrasyonda oksijen verilmesi, vasküler büyüme faktörlerinin salınması ve distal pulmoner arterlerdeki destrüksiyondur. KAH'da yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (70). Oksijen tedavisi pulmoner hipertansiyonu düşürmede en etkili tedavidir. Pulmoner vasküler rezistans PaO_2 'deki değişikliklere karşı çok hassastır. Şiddetli pulmoner hipertansiyonu olan KAH olgularında inhale nitrik oksit (NO) pulmoner vasküler direnci düşürebilir. NO tedavisinin avantajı sistemik dilatasyon yapmadan pulmoner dilatasyon yapmasıdır. Böylece akciğerlerdeki ventilasyon-perfüzyonu düzeltir. Hemodinamik etkilerine ek olarak antiinflamatuvar özelliği de vardır. Şiddetli hiyalen membran hastalığı olan prematüre kuzulara verildiğinde akciğerlerde nötrofil birikimini ve miyeloperoksidaz aktivitesini azalttığı görülmüştür. Potansiyel zararlı inflamasyonu azaltıcı bu etkisi nedeniyle yüksek riskli prematüre yenidoğanlarda KAH'a gidişi azaltıp azaltmayacağı ile ilgili çalışmalar, düşük doz inhale nitrik oksitle yapılmaktadır (71).

Kalsiyum kanal blokerlerinden nifedipin de bu amaçla kullanılabilir. Ancak sistemik vazodilatasyon ve miyokard depresyonu yapması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (37).

c) Kortikosteroid tedavisi: İnflamasyon KAH patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bu yüzden kortikosteroidler, özellikle deksametazon, sıklıkla KAH'ın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaktadır (72). Steroidlerin, membran stabilizasyonu, pulmoner ödemde azalma, sürfaktan sentezinde artış, bronkospazm ve inflamasyonda azalma gibi çok sayıda yararlı etkileri vardır (5). Üç tedavi protokolü söz konusudur:

Sistemik erken dönem postnatal kortikosteroid tedavisi (<96 saatten önce): Yapılan çalışmalarda çoğunlukla deksametazon 0.5 mg/kg/gün dozunda başlanıp 3 gün kullanıldıktan sonra her 3 günde bir doz azaltılarak (0.25, 0.125 ve 0.05 mg/kg/gün) kesilmiştir. Kortikosteroid tedavisinin 28. gündeki ve 36. haftadaki KAH insidansını, ventilatörde kalım süresini azalttığı, hipertansiyon, hiperglisemi, gastrointestinal kanama veya perforasyon ve hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati insidansını arttırdığı, pulmoner hava kaçağı ve PDA oranını düşürdüğü saptanmıştır. İnfeksiyon, NEK, IVK ve prematüre retinopatisi insidansında farklılık saptanmamıştır (72).

Sistemik orta dönem postnatal kortikosteroid tedavisi (7-14 gün): Bu tedavi mekanik ventilasyon bağımlılığı devam eden yenidoğanlara uygulanmış ve deksametazon intravenöz yolla 2-42 gün verilmiş. 3 gün pulse doz verilip 10 günlük aralarla tekrarlanmıştır. Yenidoğan mekanik ventilasyon veya oksijen desteği gerektirmeyene kadar ya da 36. haftaya kadar devam edilmiştir. Başlangıç dozu 0.5 mg/kg/gün'dür. 7-42. günler arasında doz gittikçe azaltılmış veya inhale budesonid verilmiş. Bu tedavi ile neonatal mortalite ve KAH insidansının düştüğü ancak hastanede kalım ve oksijen desteği süresinde azalma olmadığı gösterilmiştir. Pnömotoraks, ROP, IVK ve NEK insidansında artış saptanmamış, hipertansiyon insidansında ise artış görülmüştür (72).

Sistemik geç dönem postnatal kortikosteroid tedavisi (>3 hafta): Göğüs grafisinde KAH bulguları olsun veya olmasın oksijen ve/veya mekanik ventilatör bağımlılığı devam eden yenidoğanlara uygulanmış. Deksametazon intravenöz yolla veya enteral yoldan 0.5-1 mg/kg/gün 3 gün-3 hafta verilmiş, daha sonra 3 günde bir doz azaltılmıştır. Bazı çalışmalarda, devamında hastalara hidrokortizon verilmiştir. Bu tedavi ile KAH insidansında düşüş saptanmasına rağmen, hastanede kalım süresine etkisinin olmadığı bulunmuştur. Tedavi başladıktan sonra ekstübasyonu kolaylaştırmakta ve ventilatörde kalış süresini kısaltmaktadır. İnfeksiyon, NEK, gastrointestinal kanama açısından fark saptanmamıştır (72).

Yapılan tüm çalışmalardaki çok önemli bulgu kortikosteroid tedavisinin anormal nörolojik sonuçlara neden olduğudur. Erken dönemde kortikosteroid tedavisi verilen yenidoğanlarda serebral palsi riski verilmeyenlere göre 2 kat artmıştır (73).

Son zamanlarda inhale steroidler KAH'ın önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (74). İn hale steroidlerin ventilatöre bağlı bebeklerde ciddi yan etkilere neden olmadan deksametazon kadar etkili olacağı düşünülmektedir. Çalışmaların çoğunda dozimetrelili, aralıklı hazneli inhaleler kullanılmıştır. Ancak bu yöntemle ne kadar aktif ilaç verildiği kesin bilinmemektedir. Çalışmaların çoğunda ilk iki haftada verilen inhale steroidler ile istenen başarı sağlanamamıştır (75). Metaanaliz sonuçları bu hastaların daha sonra deksametazon tedavisine ihtiyaçlarının daha az olduğunu göstermiştir. Ancak beklametazon ile yapılan büyük bir çalışmada 28. gündeki mekanik ventilasyon ihtiyacının azaldığı fakat 36. haftadaki ihtiyacın azalmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma KAH oluşma sıklığını etkilemediğini göstermiştir. Erken dönemde verilen inhale steroidlerin neonatal mortaliteyi azaltması ve belirgin yan etkilerinin olmaması nedeniyle kullanılması için daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Sadece birkaç çalışmada çok az yenidoğanda iki haftadan sonra inhale steroid kullanılmıştır. Bu az örnekleme sayısına rağmen bazı yararlı etkileri gösterilmiştir. Bunlar; erken ekstübasyon, ventilatör değerlerinin iyileşmesi, havayolu direncinin azalmasıdır. Bu çalışmalarda geç dönem steroid kullanımının yan etkilerinin olmadığı saptanmıştır. Geç dönem inhale steroid kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (76). Watterberg ve ark. (77) yaptıkları bir pilot çalışmada prematürelere düşük kortizol seviyeleri ile doğduklarını ve inflamatuvar uyaranlara aşırı cevap verdiklerini ve bunun da artmış KAH insidansı ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Prematüre yenidoğanlara düşük dozda hidrokortizon (1 mg/kg/gün, 2 dozda, 12 gün boyunca) verildiğinde KAH insidansında düşüş saptamışlardır. Hidrokortizonun yararlı etkilerinin ve yan etkilerinin gösterilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-İnfeksiyonların kontrolü: Bakteriyel, viral ve fungal infeksiyonlara karşı çok dikkatli olunmalı, erken bulgular gözden kaçırılmamalıdır. Belirli aralıklarla trakeal aspirat kültürleri alınmalıdır. Yalnız bu kültürlerdeki üremeler her zaman anlamlı olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü belli aralıklarla aspire edilen yenidoğanlarda kolonizasyon söz konusu olabilir. İnfeksiyon olasılığı, akciğer filmi, tam kan sayımı, kan kültürü ve C-reaktif protein ile teyid edilmelidir. Gereğinde antifungal ve antibakteriyel tedavi hemen başlanmalıdır. Viral ajanlardan RSV (respiratuar sinsisyal virus), adenovirus, influenza virüsü nazofarengeal sekresyonlarda immunofloresan yöntemle taranabilir (37,78).

Prognoz

Northway'in KAH olan bebeklerinde mortalite yüksekken (%55), sürfaktan tedavisinden sonraki yayınlarda %1.2-1.7 olarak bildirilmektedir (79). Prognoz hastalığın ciddiyeti ile bağlantılı olarak değişiklik gösterir. Morbidite ve mortalite hızı ilk bir yılda yüksektir, devam eden yıllarda düşer.

KAH olanlarda özellikle ilk iki yılda olmak üzere, yaşamları boyunca pulmoner morbidite yüksektir. Düşük doğum ağırlıklı doğanların ortalama %50'sinde tekrarlayan "wheezing" atakları görülür ve %33'ünde okul çağında da devam eder. Tekrarlayan respiratuar semptomlar eğer kardeş varsa, ailede atopik dermatit öyküsü, sigaraya maruziyet varsa daha sık görülür. Fonksiyonel rezidüel kapasite 12-24 aylar arasında normale döner. Akciğer kompliyansı 2-4. aylarda normalin %35-50'sidir. 10. ayda %60'a erişir ve 3. yaşta normale döner. Rezidüel volüm yavaş iyileşir. 8-10. yaşlarda normale döner. Oysa havayolu rezistansı erişkin dönem boyunca yüksek seyreder. Bu hastaların %50'sinde egzersizle uyarılan respiratuar semptomlar görülür (42). İlk bir yaşta alt solunum yolu infeksiyonları riski artmıştır. İlk iki yılda bronşiyolit veya astıma bağlı tekrarlayan "wheezing" atakları nedeniyle tekrar hastaneye yatış sıklığıdır. Bu çocuklarda RSV ile infeksiyon hastanede yatış süresinde uzamaya ve ölümlere neden olabilir (37). RSV'ye bağlı alt solunum yolu infeksiyonu nedeni ile hastaneye yatış prematüre doğanlarda %1.6 iken KAH olanlarda bu oran %6'dır (80). KAH olanlarda palivizumab ile yapılan RSV profilaksisi hastaların hastaneye yatışını %50 oranında azaltmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi Kasım-Nisan ayları arasında 2 yaşından küçük, KAH olan bebeklere profilaksisi önermektedir (6).

KAH olan okul çocuklarının %50'sinde sağ ventrikül hipertrofisi rapor edilmiştir (42). Pulmoner ve sistemik hipertansiyon görülebilir (39,40).

Yapılan çalışmalarda kısa dönemli takiplerde KAH olan çocukların boy ve ağırlıklarının geri kaldığı gösterilmiş, uzun dönemli çalışmalarda bu farkın 8-10 yaşlarında ortadan kalktığı görülmüştür. Büyüme geriliğinin KAH'dan çok düşük doğum tartısı ve prematüre doğuma bağlı olabileceği düşünülmektedir (42).

İlk 2 yaşta nörolojik problemlerin sıklığı %0-60 arasındadır. Sosyoekonomik düzey, perinatal bakım ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak görülme sıklığı değişir (42). KAH olan bebekler desatürasyon periyotlarına bağlı olarak sıklıkla hipoksemiye maruz kalırlar. Bu hipoksemik epizotların motor ve mental fonksiyon gelişmesini olumsuz yönde etkilediği varsayılmaktadır. KAH olan prematüre yenidoğanlarda erken dönemde el ve göz hareketlerinde koordinasyon bozukluğu sıklığıdır. Subkortikal hasar ve/veya motor ve vizüel nöronal yolların tutulumuna bağlıdır. Santral sinir sistemindeki bu lezyonların ve KAH'ın, perinatal infeksiyonların yol açtığı sitokin aracılı inflamatuvar olayların sonucu olabileceği

düşünülmektedir. Prenatal dönemdeki hasar postnatal dönemde tekrarlayan hipoksik epizotlar ile artıyor olabilir (81). Uzun dönemde serebral palsi, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği, görme-ışitme bozuklukları, hareket bozuklukları gibi nörolojik problemler olabilir (24).

Korunma

KAH'dan korunmanın birçok yönü vardır. Prematüre doğumların engellenmesi, fetal akciğer maturasyonunun arttırılması, perinatal periyotta oksidatif stresin önlenmesi, resüsitasyon ve yardımcı ventilasyon sırasında akciğer hasarından kaçınılması, sistemik ve pulmoner inflamatuvar cevabın azaltılması, antioksidan sistemlerin güçlendirilmesi gerekmektedir (82).

1-Prenatal bakım: Düzenli prenatal izlem ile koryoamniyonite ilerleyebilecek maternal infeksiyonların erken tanısı ve tedavisi mümkün olmaktadır. Prematüre doğum kaçınılmaz hale geldiğinde asıl önemli olan antenatal kortikosteroid uygulamasıdır. Kortikosteroidler sürfaktan üretimini arttırarak ve akciğer alveol ve kapiller yapısının gelişimini hızlandırarak akciğer maturasyonunu uyarırlar. Böylece ciddi RDS gelişimini ve mekanik ventilatör ihtiyacını azaltırlar (83). Antenatal kortikosteroid uygulamasının yararlı etkileri olduğu kesindir. RDS, IVK insidansını düşürür ve neonatal mortaliteyi azaltır (42,84). Potansiyel yan etkileri gebede hipertansiyon ve membran rüptürünün süresi 24 saati geçmişse maternal infeksiyon riskinin artmasıdır (84).

2-Postnatal bakım: Amaç akut akciğer hasarını minimale indirmektir (83). Bunun için aşağıdaki önlemler alınabilir.

a-Sürfaktan tedavisi: Eksojen sürfaktan tedavisi ile terminal havayolları stabilize edilir, atelektazi oluşmasında azalma ve ventilatör parametrelerinde düşme sağlanır. Böylece volüt travma ve oksijen toksisitesi riski azalmış olur (42,83). Yapılan klinik araştırmalarda sürfaktanın RDS, pnömotoraks ve ağır KAH gelişmesini azalttığı gösterilmiştir (83).

b-Ventilatör stratejileri: Mekanik ventilasyondaki amaç akciğer hasarı yaratmadan, aşırı havalanmaya neden olmadan fonksiyonel rezidüel kapasiteyi arttırmaktır. Düşük tidal volüm uygulamak (4-6 ml/kg), yeterli PEEP sağlamak, permissif hiperkapni yaratmak, prone pozisyonunda yatırmak, nazal CPAP uygulamak, yüksek frekanslı ventilasyon uygulamak gibi çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemlerin KAH insidansını kesin olarak azalttığı gösterilememiştir (42).

c-Steroid tedavisi: Kortikosteroidler KAH'ı önlemede ve tedavide kullanılırlar. Prematüre yenidoğan 7 günden uzun süredir mekanik ventilatöre bağlı ise ve KAH ile uyumlu

radyolojik bulgular (tekrarlayan atelektaziler), diüretiklere dirençli pulmoner ödem, “wheezing”, akciğer sekresyonlarında artış varsa steroid tedavisi başlanabilir (42).

d-Antioksidan tedavi: Doğumda intratrakeal rekombinant human süperoksid dismutaz verilen prematürelde hiperoksinin indüklediği hasarda ve solunum yolu hastalığına bağlı hastaneye yatış oranında azalma saptanmıştır (42,79). Çeşitli çalışmalarda ileri derecede prematürelere vitamin A desteği sağlanması ile KAH insidansında azalma gösterilmiştir. Düşük doz inhale NO pulmoner hipertansiyonu ve KAH’ı önlemek için prematürelere erken dönemde verilmiştir. Ancak rutin uygulamaya henüz girmemiştir (34,42,82).

e-Gelecekteki olası tedaviler: İnositol, proteinaz inhibitörleri (α -1 proteinaz inhibitörü), düşük doz kortikosteroid kullanımı, sitokin tedavileri, gen tedavileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir (34).

“INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1”

IGF-1 70 aminoasitten oluşan, tek zincirli, yapısal olarak insüline benzeyen, nonglikolize bir polipeptittir. IGF-1’in birçok fizyolojik fonksiyonu vardır. Hücre bölünmesinin uyarılması, farklılaşması, göçü, gelişimi, apoptozun inhibisyonu ve gen transkripsiyonunun düzenlenmesinde rol oynar. Bu etkilerini primer olarak IGF-1R aracılığıyla yapar. IGF-1R tetramerik yapıda, disülfid bağlarıyla birbirine bağlanmış 2 α ve 2 β zincirinden oluşan tip 1 yüzey reseptörüdür. IGF-1 altı adet IGF bağlayıcı proteinden (IGFBP) birine bağlanarak kompleks oluşturur ve yüzey reseptörüne bağlanır. IGF-1, IGF-1R α subünitinin sisteinden zengin kısmına bağlanır, konformasyonel değişikliğe neden olarak β zincirinin intraselüler kısmında otofosforilasyona neden olur. Tirozinin fosforilasyonu β zincirindeki tirozin kinaz aktivitesini artırır. Daha sonra adaptör proteinler β zincirine bağlanır ve hücre proliferasyonu ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynayan intraselüler sinyal kaskadını başlatır (85). %75-80’i dolaşımda IGFBP-3’e bağlı olarak kompleks halde bulunur. %20-25’i düşük molekül ağırlıklı diğer IGFBP’lere bağlı olarak, %1’den daha az bir kısmı ise serbest olarak bulunur (86).

IGF-1, fetusun ve yenidoğanın somatik büyüme ve gelişimi için çok önemlidir. Aynı zamanda insan retinasının normal vaskülarizasyonunda önemli rol oynar. IGF-1’in yetersizliğinin ROP gelişiminde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ana düzenleyicisi IGFBP-3’tür. IGF-1 fetal dokularda 9. gebelik haftasından ve fetal dolaşımda 15. gebelik haftasından itibaren saptanmaktadır. IGF-1R erken gebelik haftasından itibaren çeşitli dokularda bulunmaktadır ve fetal dokular daha sonraki dönemler ile karşılaştırıldığında IGF-1’e karşı daha hassas görünmektedir. IGF-1 seviyeleri arteriyel ve venöz kordon kanı

serumunda benzerdir ve fetal orjinlidir. IGF-1 IGFBP'ler tarafından regüle edilir. Çocuklarda ve erişkinlerde olduğu gibi geç intrauterin dönemde de IGF-1'in ana taşıyıcısı IGFB-3'tür. Prematüre doğanlar matür yenidoğanlara göre daha düşük IGF-1 düzeylerine sahiptir. Doğumdaki vücut ölçüleri ile kordon serumundaki IGF-1 düzeyleri korelasyon gösterir. SGA doğanlar, AGA doğanlara göre daha düşük IGF-1 seviyelerine sahiptirler. Diyetle alınan protein ve enerji miktarı IGF-1 düzenlenmesini etkiler (87).

Prematüre doğum, maternal kaynakların kaybı nedeniyle serum IGF-1 düzeylerinin hızlı düşüşü ile karakterizedir. Fetal dokunun gelişimiyle beraber IGF-1 düzeyleri fetusta 3. trimesterde hızla yükselir. Prematüre yenidoğanlarda ilave olan az beslenme, asidoz, hipotiroksinemi ve sepsis gibi durumlarda IGF-1 düzeyi düşer. IGF-1 düzeyleri prematüre doğumdan sonra yavaşça yükselir. IGF-1 doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile ilişkili önemli bir büyüme hormonudur. IGF-1 kaynakları plasenta, amniyotik sıvı ve fetal dokulardır. Doğumla birlikte plasenta ve amniyotik sıvının kaybı olduğu için, IGF-1 seviyeleri intauterin fetusa göre prematüre yenidoğanlarda oldukça düşüktür. IGF-1 seviyeleri postnatal morbiditeleri olmayanlarda hızla yükselme eğilimindedir (14).

IGF-1 beslenmeye bağlı bir faktördür, yetersiz beslenme sonucu düzeyi düşer. Erken anne sütü ile beslenme formülasyona göre IGF-1 düzeylerini daha çok arttırmaktadır. Prematüre doğanlarda gastrointestinal sistem tam gelişmemiştir, enteral beslenme tolere edilmeyebilir. IGF-1 verilmesi fetal koyunlarda gastrointestinal gelişimi arttırmaktadır (14).

IGF-1 akciğerleri de içeren bazı organların büyümesinde ve hasarın iyileşmesinde rol oynar. IGF-1 ekspresyonu in vivo ve in vitro inflamatuvar sitokinler ve oksidanlar tarafından değiştirilebilir. IGF-1 büyüme ve farklılaşma üzerine olan biyolojik etkilerinin çoğunu IGF-1R aracılığıyla gösterir. İnsan gelişimi sırasında birçok organ tarafından sentez edilir. Organların büyümesini ve farklılaşmasını kontrol eder. Anormal akciğer gelişimi ve akciğer maturasyonuyla lokal IGF-1 üretimi arasındaki ilişki insanlarda az araştırılmıştır (3).

IGF-1 prenatal ve postnatal akciğer gelişimi için gereklidir. Epitel hücreleri, mezenşimal hücreler ve alveolar makrofajlarda sentezlenir. Normal sıçan akciğerinde IGF-1 mRNA'sı fetal yaşamda bol miktarda bulunur, terme yakın miktarı azalır. IGF-1 protein ekspresyonu fetal yaşamda belirgindir, 3. trimesterde düşer ve neonatal akciğerde güçlükle saptanır (3).

“INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1” ve KRONİK AKCİĞER HASTALIĞI

Prematüre yenidoğanın KAH etyolojisinde birçok faktör etkilidir. Bulgular bu hastalığın patogenezinde çeşitli sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin rol oynadığını göstermektedir. IGF-1 ve IGF-1R'nin ekspresyonunun fetal akciğer gelişimi sırasında olması ve RDS ve KAH sözkonusu olduğunda “upregulated” olması, bunların doku gelişimi, hasarı ve rekonstrüksiyonundaki rollerini göstermektedir. IGF-1'in epitelyal hücrelerde yaygın olarak bulunması, bu büyüme faktörünün dış uyarılara cevap olarak sözkonusu hücrelerden sentezlendiğini göstermektedir. IGF-1R'in mezenkimal hücrelerde “upregulated” olması IGF-1'in parakrin etki ile hiperoksik akciğerde mezenkimal proliferasyona ve fibrozise yol açtığını göstermektedir. Bu durum direkt oksijen etkisiyle de gerçekleşiyor olabilir (3).

TGF- β , IGF-1, “platelet derived growth factor” (PDGF), konnektif doku büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü ve keratinosit büyüme faktörlerini içeren mezenkimal büyüme faktörleri, TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin, idiyopatik pulmoner fibrozis, erişkin respiratuvar distres sendromu, sarkoidoz, BPD gibi fibrotik akciğer hastalıklarında arttığı gösterilmiştir. IGF-1 akut akciğer hasarı sonrası fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini uyarmaktan ziyade reepitalizasyonu uyarır (85).

Uzamış hiperoksiye bağlı akciğer hasarı proliferatif değişikliklerle karakterizedir. İnflamatuvar alveolar eksudalar respiratuvar ünitelerde kollaps ve konsolidasyona neden olurlar ve fibroblast proliferasyonunu uyarırlar. Alveolar epitel hasarı epitel hücresinin proliferasyonu ile sonuçlanır. Vasküler yapıda ve bronşiyoler düz kaslarda hipertrofi, bronşiyal glandlarda hiperplazi olur. Bu olaylarda IGF-1 ve IGF-2 aktif rol oynar. IGF-1 ve IGF-2'nin önemli selüler fonksiyonları vardır. Bunlar; proliferasyon, diferansiasyon, hücre migrasyonu, apoptozis ve ekstraselüler matriks sentezidir. Bu selüler işlevleri reseptörler ve bağlayıcı proteinler aracılığıyla yaparlar. Akciğerlerde ve beyin dışındaki diğer dokularda IGF-2 çoğunlukla fetal yaşamda eksprese edilirken, IGF-1 postnatal yaşamda eksprese edilir. IGF-1 mezenkimal hücrelerde bulunurken, IGF-2 ise bol miktarda havayolu epitelinde bulunur. Postnatal sıçan akciğerinde IGF-2 ekspresyonu gösterilemezken, IGF-1 kolaylıkla saptanır (88).

Kronik akciğer hasarında artmış matriks depolanması karakteristik bir özelliktir. IGF-1 kollajen sentezini, IGF-1 ve IGF-2 proteoglikan sentezini stimüle edebilir. Bu da sözkonusu faktörlerin akciğer hasarında önemli bir rollerinin de ekstraselüler matriks sentezi olabileceğini gösterir (88).

IGF-1; büyüme hormonu, beslenme ve çeşitli trofik ajanlardan etkilenir. Erişkin hayvanlarda beslenme kısıtlılığı, düşük serum ve doku IGF-1 düzeyleri ile ilişkilidir. Oksijene

maruz kalan hayvanlarda kontrol grubuna göre tartı alımı daha düşüktür. Bu bulgular artmış solunum işi için artmış kalori ihtiyacı ve solunum sıkıntısı ile ilişkili olarak azalmış alım ile açıklanabilir (88).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Aralık 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan tüm olgular prospektif olarak çalışmaya alındı. Major anomali, ağır hipoksi, ağır kardiyorespiratuar hastalığı olan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesinde yerel etik komite onayı alındı (Ek-1). Ailelere bilgi verilerek izin alındı (Ek-2). Çalışma Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (TÜBAP-652) olarak kabul edilip, desteklenmiştir (Ek-3).

Yenidoğan Ünitesine kabul edilen ve 34 gebelik haftasında veya öncesinde doğan tüm yenidoğanların prenatal, natal ve postnatal döneme ait bilgileri ebeveynlerden alınan öyküye, annenin hasta izlem kayıtlarına, hastanemizde doğmayıp, dışarıdan gönderilen hastaların epikriz bilgilerine göre belirlendi.

Prenatal öyküde; anne yaşı, annede diabet, preeklampsi, eklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü (EMR), koryoamniyonit, antenatal kanama, gebelik için yardımcı üreme tekniği kullanılıp kullanılmadığı, çoğul gebelik olup olmadığı, tokoliz uygulaması, antenatal steroid uygulaması, doppler kan akımı çalışmaları, nonstres test (NST) sonuçları araştırıldı.

Perinatal olarak doğum şekli, doğum yeri, Apgar skorları, cinsiyet, doğum ağırlıkları belirlendi.

Postnatal olarak yenidoğanların gebelik haftaları Ballard Skolama sistemi ile fizik ve nörolojik kriterlere uygun olarak belirlendi (89). Yenidoğanlar Lubchenco eğrisi üzerinde gebelik yaşları ve doğum tartılarına uygun olan intrauterin büyümelerine göre (AGA, SGA, LGA) tanımlandı (90). Yenidoğanların takipler sırasında gelişen sorunları kaydedildi.

Postnatal sürfaktanın profilaktik olarak mı, tedavi edici olarak mı verildiği, kan gazı değerleri, mekanik ventilasyon tedavisi gerektirip gerektirmediği, mekanik ventilatöre bağlanma zamanı, mekanik ventilatörde kalma süresi, mekanik ventilatörde uygulanan maksimum PIP, PEEP, hız, FiO₂, oksijen tedavisi süresi, hava kaçağı sendromu gelişimi, ibuprofen, teofilin tedavisi, transfüzyon alıp almadığı, transfüzyon sayısı (eritrosit süspansiyonu), fototerapi alıp almadığı, fototerapi süresi, 1. ve 2. gün verilen sıvı miktarları, 1. ve 2. gün tartı alımları ve kayıpları, 1. ve 2. gün tartılarının doğum tartısına oranları, hastanede kalım süreleri, eksitus olup olmadıkları, eksitus günü kayıt edildi. IGF-1 düzeylerini etkileyen sepsis durumu, beslenme durumu, tiroid hormonları düzeyi (T₄, TSH), klinik ve laboratuvar bilgileri kayıt edildi. Hipotiroidi tanısı gebelik haftasına uygun T₄, TSH değerleri ile karşılaştırılarak koyuldu (91).

Prematüre bebeklerin RDS Tip 1, NEK, ROP, apne gibi diğer morbidite nedenleri de değerlendirildi.

KAH tanısı gebelik yaşı, postnatal 28. gün ve/veya postkonsepsiyonel 36. haftadaki oksijen ihtiyacına göre koyuldu. 32 gebelik haftasından önce veya sonra doğan bebekler erken dönemde oksijen ihtiyacı olduğu halde postkonsepsiyonel 36. haftada veya postnatal 4-8. haftada oksijen bağımlılığı göstermiyorsa hafif BPD, oksijen ihtiyacı %30'un altındaysa orta şiddetli BPD, oksijen ihtiyacı nazal CPAP veya pozitif basınçlı ventilasyon şeklindeyse ağır BPD olarak tanımlandı (38). RDS Tip 1 tanısı klinik olarak, prematüre bebeklerde doğumdan sonra 4-6 saat içinde başlayan ve 24 saatten uzun süren taşipne, artan oksijen ihtiyacı, interkostal retraksiyonlar, inlemeli solunum olması ile koyuldu. Radyolojik olarak ise opak akciğer, ince granüler görünüm, hava bronkogramları bulguları olanlar şiddetli RDS kabul edildi (92). ROP tanısı International Classification sınıflamasına (Evre 1-5) göre (93), NEK tanısı modifiye Bell sınıflamasına göre koyuldu (28). Evre 2 ve 3 olanlar değerlendirilmeye alındı. Kesin sepsis tanısı hemokültürde üreme olması ile (94), apne tanısı 15-20 sn üzerinde solunum durması ve buna bradikardi ve renk değişikliğinin eşlik etmesi ile (62) koyuldu.

Olgular iki grup olarak değerlendirildi.

Grup 1: KAH gelişen grup

Grup 2: KAH gelişmeyen grup (kontrol grubu)

Örneklerin Alınması ve Çalışma Yöntemi

Çalışmaya alınan tüm olgulardan postnatal 1, 7, 14 ve 28. günlerde kan örneği alınarak IGF-1 düzeyleri ölçüldü. Çalışmaya alınan bebeklerin tetkikleri hastaların haftalık rutin kontrollerinin olduğu günlerde bir ml venöz kan örneği olarak periferik venden alındı. Kan örnekleri serumu ayrıldıktan sonra -80°C’de saklandı. IGF-1 düzeyi Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Laboratuvarı’nda Gamma Counter-Gambyr CR cihazında RIA (radioimmunoassay) yöntemi ile IGF-I-D-RIA-CT kiti (BioSource Europe S.A, Belgium) kullanılarak saptandı (Kit kodu: KIP 1588). Poliplen tüplere 1 ml “dilution buffer” ile 50 µl hasta serumlarından pipetlendi. İyice karıştırılan numuneden 100 µl örnek alınıp üzerine 500 µl IGF-1 I¹²⁵ ilave edildi. Oda sıcaklığında 24 saat bekletildi. 3 ml yıkama solüsyonu ile her tüp 3 defa yıkandı. Her tüp 1 dakika içinde Gamma Counter’da sayıldı. Kitin çalışma içi ve çalışmalar arası kat sayı değişkenliği (intra-assay ve inter-assay coefficient variation) sırasıyla 47±3,2 ng/ml için %6,9 ve 104±10 ng/ml için %10’dur.

İstatistiksel Değerlendirme

Değerler uygulanan istatistiksel teste göre ortalama ± standart sapma (SD), ortanca, minimum-maksimum veya olgu sayısı (%) olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında verilerin normal dağılımı değerlendirilerek univariate analizlerden bağımsız örneklerde T testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. KAH gelişen ve gelişmeyen gruplarda niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testine başvuruldu. İki grup arasındaki niteliksel verilerin karşılaştırmalarda anlamlı farklılık gösteren değişkenlerin risk hesaplamaları yapıldı (OR, %95 güven aralığı). Her iki grubun kendi içerisinde seri olarak alınan IGF-1 değerlerinin karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda T testi uygulandı. İki parametre arasındaki ilişkiyi ortaya koymada ise Spearman veya Pearson korelasyon testi kullanıldı. IGF-1 düzeyi için “Receiver Operating Characteristic” (ROC) eğrisi oluşturularak “cut-off” değeri saptandı ve KAH gelişen olguları belirlemedeki özgüllük, duyarlılık, pozitif ve negatif tanı değeri hesaplandı. İstatistiksel değerlendirmeler Minitab Release 13 yazılım programı (Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Bilgi İşlem Merkezi, lisans no: WCP 1331.00197) kullanılarak yapıldı. p<0,05 değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışma, Aralık 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde takip edilen 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan 67 olgu üzerinde gerçekleştirildi. Olgular KAH gelişen ve gelişmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. KAH gelişen (Grup 1) 12 olgu, KAH gelişmeyen (Grup 2) 55 olgudan oluştu. Grup 1'deki 12 olgunun 4'ü (%33,3) hafif, 1'i (%8,3) orta, 7'si (%58,3) ağır tip KAH idi.

Olguların Demografik, Prenatal, Natal, Postnatal Özellikleri

Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

Buna göre grupların ortanca gebelik haftaları Grup 1'de 28 (26-32) hafta, Grup 2'de 33 (26-34) hafta idi. İki grup arasında gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Grup 1'de ortanca gebelik haftası Grup 2'ye göre anlamlı derecede küçüktü (Şekil 3).

Ortalama doğum tartısı sırasıyla Grup 1'de 1030 ± 323 gram, Grup 2'de 1423 ± 350 gramdı. Grup 1'in doğum tartısı Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,001$) (Şekil 4).

Tablo 5. Çalışma gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (KAH +) (n=12)	Grup 2 (KAH -) (n=55)	p
Gebelik haftası*	28, 26-32	33, 26-34	p<0,001****
Doğum ağırlığı**	1030±323	1423±350	p=0,001*****
Cinsiyet (Erkek)***	7 (58,3)	25 (45,5)	p=0,624*****
AGA***	10 (83,3)	38 (69,1)	p=0,485*****
SGA***	2 (16,7)	17 (30,9)	
Doğum şekli (NSVY)***	11 (91,7)	6 (10,9)	p<0,001*****
Doğum yeri (TÜTF)***	9 (75)	48 (87,3)	p=0,368*****
Hastanede kalım süresi**	78,9±32,6	39,5±20	p<0,001*****
Eksitus***	7 (58,3)	-	-
Eksitus günü**	85,3±42,5 (n=7)	-	-

*Ortanca, minimum-maksimum;

**Ortalama±SD;

***Olgu sayısı (%);

****Mann-Whitney Test;

*****Bağımsız Örneklerde T-Test;

*****Ki-Kare testi;

KAH: Kronik akciğer hastalığı;

AGA: Appropriate for gestational age;

SGA: Small for gestational age;

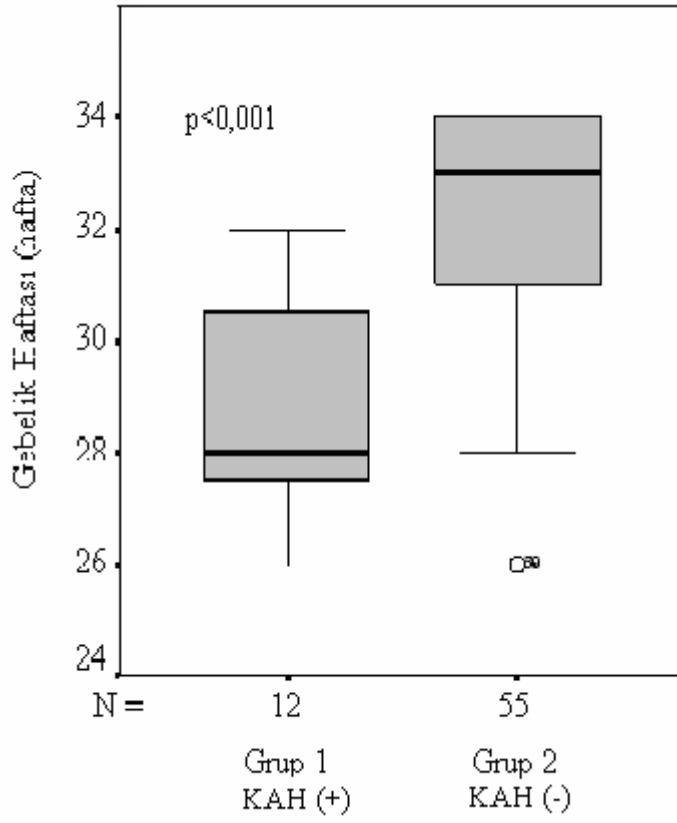
NSVY: Normal spontan vajinal yol;

TÜTF: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi.

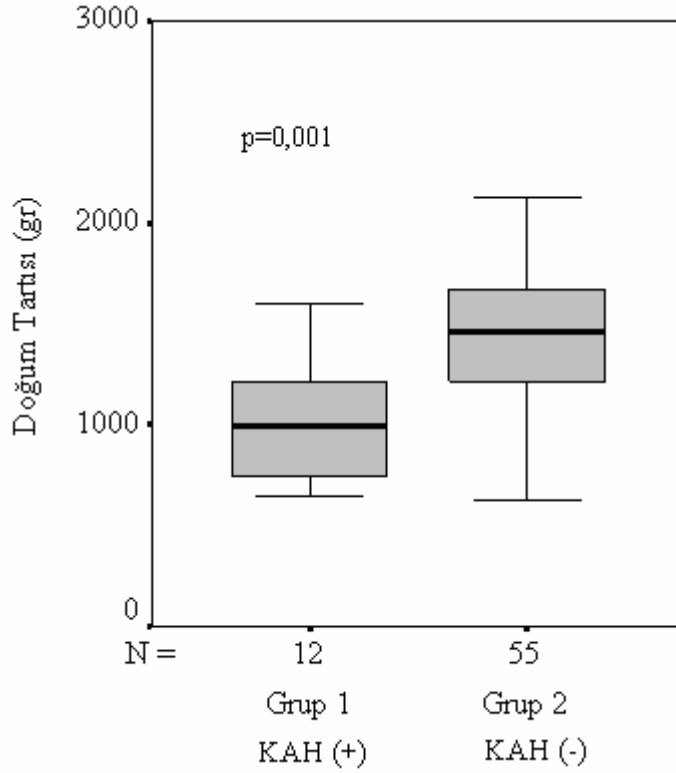
Grup 1'deki olguların 7'si (%58,3) erkek, 5'i (%41,7) kız, Grup 2'deki olguların 25'i (%45,5) erkek, 30'u (%54,5) kızdı. Grup 1 ve Grup 2 arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,624).

Olgular intrauterin büyümelerine göre değerlendirildiğinde Grup 1'deki olguların 10'u (%83,3) AGA, 2'si (%16,7) SGA, Grup 2'deki olguların 38'i (%69,1) AGA, 17'si (%30,9) SGA idi. Grup 1 ve Grup 2 arasında intrauterin büyüme durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,485).

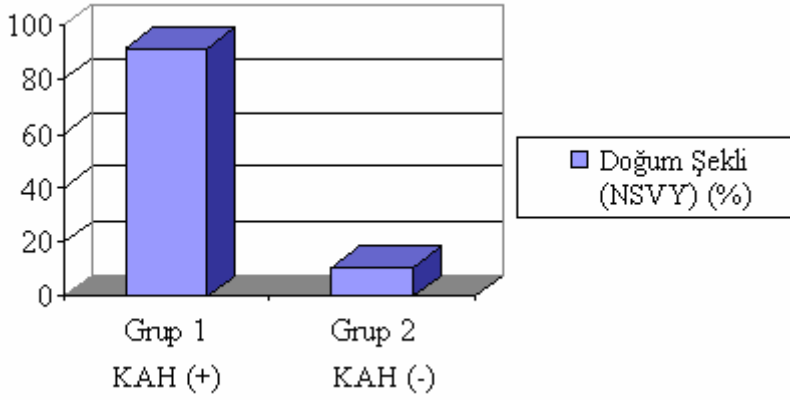
Doğum şekli açısından olgular incelendiğinde; Grup 1'deki 11 olgu (%91,7) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile 1 olgu (%8,3) sezaryan, Grup 2'deki 6 olgu (%10,9) NSVY ile , 49 olgu (%89,1) sezaryan ile doğurtulmuştu. Grup 1'deki olgular Grup 2'deki olgulara göre daha fazla oranda NSVY ile doğmuşlardı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardı (p<0,001) (Şekil 5).



Şekil 3. Grupların gebelik haftalarına göre dağılımı



Şekil 4. Grupların doğum tartılarına göre dağılımı



Şekil 5. Doğum şeklinin gruptaki dağılımı

Doğum yeri açısından olgular incelendiğinde Grup 1’deki 9 olgu (%75) fakültemizde, 3 olgu (%25) çevre hastanelerde, Grup 2’deki 48 olgu (%87,3) fakültemizde, 7 olgu (%12,7) çevre hastanelerde doğurtulmuştu. Gruplar arasında doğum yeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,368$).

Hastanede kalım sürelerine göre değerlendirildiğinde; Grup 1’de $78,9\pm 32,6$ gün, Grup 2’de $39,5\pm 20$ gündü. Grup 1 Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha uzun süre hastanede kalmıştı ($p<0,001$).

Gruplar eksitus açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de şiddetli KAH olan 7 olgu (%58.3) eks olmuştu. Ortalama eksitus günü $85,3\pm 42,5$ idi. Grup 2’de eks olan olgu yoktu. Tablo 6’da olguların prenatal ve natal özelliklerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 6. Çalışma gruplarının prenatal ve natal özellikleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (KAH +) (n=12)	Grup 2 (KAH -) (n=55)	p
Anne yaşı*	24,9±4,9	27,1±5,6	p=0,203****
Annede diabet**	-	1 (1,8)	-
Annede preeklampsi**	-	13 (23,6)	-
Annede eklampsi**	-	7 (12,7)	-
Annede kronik hipertansiyon**	-	4 (7,3)	-
EMR**	5 (41,7)	14 (25,5)	p=0,299*****
Koryoamniyonit**	5 (41,7)	3 (5,5)	p=0,003*****
Gebelik sayısı***	1,5, 1-3	1, 1-7	p=0,138*****
Çoğul gebelik**	2 (16,7)	21 (38,2)	p=0,195*****
Yardımcı üreme yöntemi**	-	17 (30,9)	-
Antenatal kanama**	7 (58,3)	10 (18,2)	p=0,008*****
Anneye tokoliz uygulama**	7 (58,3)	37 (67,3)	p=0,535*****
Antenatal steroid**	3 (25)	37 (67,3)	p=0,008*****
Doppler kan akımı çalışmaları (bozuk)**	1 (8,3)	6 (10,9)	p=0,557*****
NST (anormal)**	1 (8,3)	14 (25,5)	p=0,324*****
1.dakika Apgar***	6, 1-8	6, 0-9	p=0,199*****
5. dakika Apgar***	8, 4-10	8, 1-10	p=0,561*****

* Ortalama ± SD;

**Olgu sayısı (%);

*** Ortanca, minimum-maksimum;

****Bağımsız Örneklerde T-Test

*****Ki-Kare testi;

*****Mann-Whitney Test;

KAH:Kronik akciğer hastalığı; **EMR:** Erken membran rüptürü; **NST:** Nonstres test.

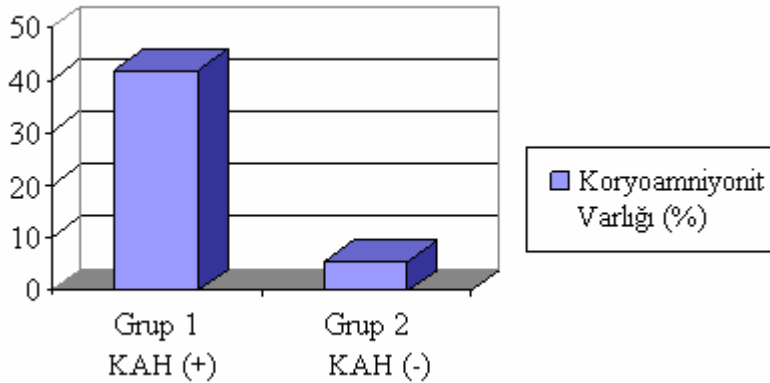
Olguların ortalama anne yaşları Grup 1’de 24,9±4,9, Grup 2’de 27,1±5,6 idi. Anne yaşı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,203).

Olguların annelerinin risk faktörleri incelendiğinde; Grup 1’de diabetli anne yoktu. Grup 2’de 1 annede (%1,8) gestasyonel diabet mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel test uygulanamadı.

Gruplar annelerde preeklampsi varlığı açısından incelendiğinde Grup 1’de preeklampsili anne yoktu. Grup 2’de 13 annede (%23,6) preeklampsi mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel test uygulanamadı.

Anneler eklampsi yönünden incelendiğinde Grup 1’de eklampsili anne yoktu. Grup 2’de 7 annede (%12,7) eklampsi mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel test uygulanamadı. Anneler kronik hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde Grup 1’de kronik hipertansiyonu olan anne yoktu. Grup 2’de 4 annede (%7,3) kronik hipertansiyon mevcuttu. İki grup arasında istatistiksel test uygulanamadı.

Gruplar annelerde EMR ve koryoamniyonit varlığı açısından incelendiğinde Grup 1’de 5 olgunun annesinde (%41,7) EMR, 5 olgunun annesinde (%41,7) koryoamniyonit mevcuttu. Olguların 3’ünün annesinde hem EMR hem de koryoamniyonit vardı. Grup 2’de 14 olgunun annesinde (%25,5) EMR, 3 olgunun annesinde (%5,5) koryoamniyonit mevcuttu. Grup 2’deki olguların 3’ünün annesinde hem EMR hem de koryoamniyonit vardı. Gruplar arasında annelerdeki EMR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p=0,299$), annelerde koryoamniyonit açısından istatistiksel olarak fark mevcuttu. Grup 1’de koryoamniyonit anlamlı olarak yüksekti ($p=0,003$) (Şekil 6).



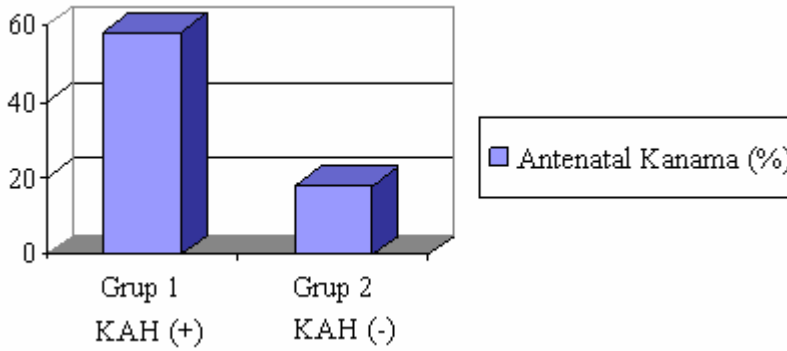
Şekil 6. Gruplardaki koryoamniyonit oranları

Gebelik sayısı açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de gebelik sayısı 1,5 (1-3), Grup 2’de 1 (1-7) idi. İki grup arasında gebelik sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,138$).

Gruplar çoğul gebelik açısından incelendiğinde Grup 1’de 2 olgu (%16,7), Grup 2’de 21 olgu (%38,2) çoğul gebelik sonucu dünyaya gelmişti. Gruplar arasında çoğul gebelik bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,195$).

Yardımcı üreme yöntemi kullanarak gebeliğin sağlanması yönünden incelendiğinde; Grup 1'deki olguların tümünde gebelik spontan oluşmuşken, Grup 2'de 17 olguda (%30,9) yardımcı üreme yöntemleri kullanılarak gebelik sağlanmıştı. İki grup arasında istatistiksel test uygulanamadı.

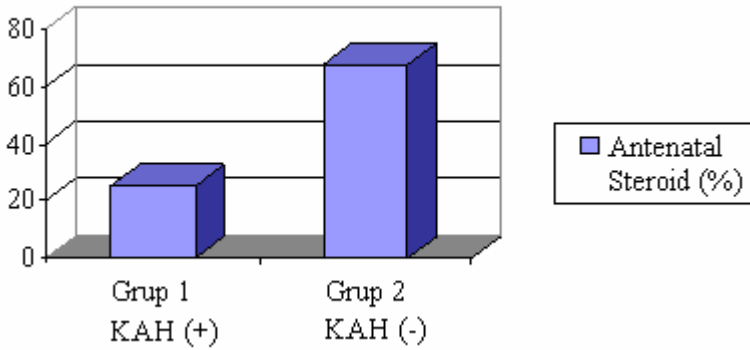
Gruplar antenatal kanama varlığı açısından değerlendirildiğinde Grup 1'de 7 annede (%58,3), Grup 2'de 10 annede (%18,2) antenatal kanama mevcuttu. Grup 1'deki annelerde antenatal kanama Grup 2'deki olguların annelerine göre istatistiksel olarak daha sıkı ($p=0,008$) (Şekil 7).



Şekil 7. Gruplardaki antenatal kanama oranları

Annelere tokoliz uygulanması açısından gruplar değerlendirildiğinde Grup 1'de 7 olgunun annesine (%58,3), Grup 2'de 37 olgunun annesine (%67,3) doğum öncesi tokoliz uygulanmıştı. Gruplar arasında annelere tokoliz uygulanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,535$).

Anneye antenatal steroid uygulanması Grup 1'de 3 annede (%25), Grup 2'de 37 annede (%67,3) mevcuttu. Grup 2'deki annelere Grup 1'deki annelere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla antenatal steroid uygulanmıştı ($p=0,008$) (Şekil 8).



Şekil 8. Gruplarda antenatal steroid uygulanma oranları

Doğum öncesi annelere uygulanan doppler kan akımı çalışmaları ve NST sonuçlarına göre olgular değerlendirildiğinde; Grup 1'de 1 olgunun (%8,3), Grup 2'de 6 olgunun (%10,9) doppler kan akımları bozuk saptanmıştı. İki grup arasında doppler kan akımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,557$). Grup 1'deki olguların 1'inin (%8,3), Grup 2'deki olguların 14'ünün (%25,5) NST sonuçları anormaldi. İki grup arasında NST açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,324$).

Olguların Apgar skorları; Grup 1'de ortanca 1. dk Apgar skoru 6 (1-8), 5. dk Apgar skoru 8 (4-10), Grup 2'de 1. dk Apgar skoru 6 (0-9), 5. dk Apgar skoru 8 (1-10) idi. Gruplar arasında 1. ve 5. dk Apgar skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,199$, $p=0,561$).

Olguların postnatal özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışma gruplarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (KAH +) (n=12)	Grup 2 (KAH -) (n=55)	p
RDS Tip 1*	11 (91,7)	23 (41,8)	p=0,005****
Grafi bulgusu*			
Normal	1 (8,3)	41 (74,5)	p<0,001****
Şiddetli RDS	11 (91,7)	14 (25,5)	
Sürfaktan uygulaması*	11 (91,7)	33 (60)	p=0,046****
Sürfaktan tedavisi*			
Profilaksi	1 (8,3)	11 (20)	p=0,240****
Tedavi	10 (91,7)	22 (40)	
İlk 48 saat pH**	7,26±0,07	7,33±0,05	p<0,001****
İlk 48 saat PCO ₂ (mmHg)**	47,65±7,5	41,82±7,26	p=0,018****
MV bağlanma*	12 (100)	21 (38,2)	p<0,001****
MV bağlanma zamanı (saat)***	0, 0-4	0, 0-4	p=0,924*****
MV kalma süresi (saat)***	729,4±776,9	50,8±58,7	p<0,001****
Maksimum PIP**	20,8±3,6	19,6±2,5	p=0,273****
Maksimum PEEP***	4, 4-5	4, 4-5	p=0,692*****
Maksimum hız***	50, 40-80	40, 30-82	p=0,009*****
Maksimum FiO ₂ (%)***	70, 50-100	60, 50-100	p=0,228*****
Oksijen tedavi süresi (gün)***	45, 35-153	2, 0-27	p<0,001*****
Hava kaçağı sendromu*	0(0)	3 (5,5)	-
Teofilin tedavisi*	12 (100)	26 (47,3)	p=0,003****
Kesin sepsis*	10 (83,3)	8 (14,5)	p<0,001****
ROP*	3 (25)	5 (9,1)	p=0,038****
Apne*	12 (100)	16 (29,1)	p<0,001****
NEK*	7 (58,3)	13 (23,6)	p=0,018****
Tiroid hormonları*			
Normal	11 (91,7)	54 (98,2)	p=0,328****
Hipotroidi	1 (8,3)	1 (1,8)	
Fototerapi*	11 (91,7)	42 (76,4)	p=0,435****
Fototerapi süresi (saat)**	100,9±34,5	58,9±51,9	p=0,019****
Transfüzyon*	12 (100)	22 (40)	p<0,001****
Transfüzyon sayısı**	19,8±13,2	3,9±3,4	p<0,001****

Tablo 7 (devamı). Çalışma gruplarının postnatal özelliklerinin karşılaştırılması

1. gün sıvı (ml/kg/gün)**	91,6±13,7	83,7±10,7	p=0,031*****
2. gün sıvı (ml/kg/gün)**	91,2±19,8	82,4±16,5	p=0,107*****
1. gün tartı kaybı (gr)**	18,4±18,7 (n=8)	40,9±35,9 (n=37)	p=0,093*****
2. gün tartı kaybı (gr)**	72,3±54,52 (n=10)	84±46,7 (n=52)	p=0,479*****
1. gün tartı alımı (gr)**	20±14,1 (n=4)	38,7±26,6 (n=18)	p=0,195*****
2. gün tartı alımı (gr)**	70±56,5 (n=2)	26,7±11,5 (n=3)	p=0,257*****
1. gün tartısı (%)**	99±3	98,8±3,3	p=0,832*****
2. gün tartısı (%)**	94,7±9,8	94,4±3,5	p=0,861*****
Beslenmeye başladığı gün***	10, 4-51	4, 1-55	p=0,008*****
Tam beslenmeye geçildiği gün***	64, 45-65	14, 6-76	p=0,002*****
Beslenme şekli*			
Anne sütü	4 (33,3)	24 (43,6)	p=0,512*****
Anne sütü+Prematüre Formula	4 (33,3)	31 (56,4)	

*Olgu sayısı (%);

**Ortalama ± SD;

***Ortanca, minimum-maksimum;

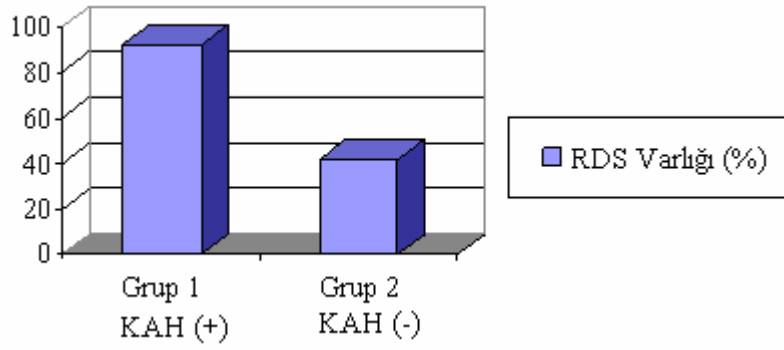
****Ki-Kare testi;

*****Bağımsız Örneklerde T-Test

*****Mann-Whitney Test ;

KAH:Kronik akciğer hastalığı; **RDS:**Respiratuar distres sendromu; **PCO2:** Parsiyel karbondioksit basıncı;**MV:** Mekanik ventilatör;**FiO2:** Fraksiyone inspire oksijen;**PIP:** Peak inspiratory pressure;**PEEP:**Positive end-expiratory pressure;**ROP:** Retinopathy of prematurity;**NEK:** Nekrotizan enterokolit.

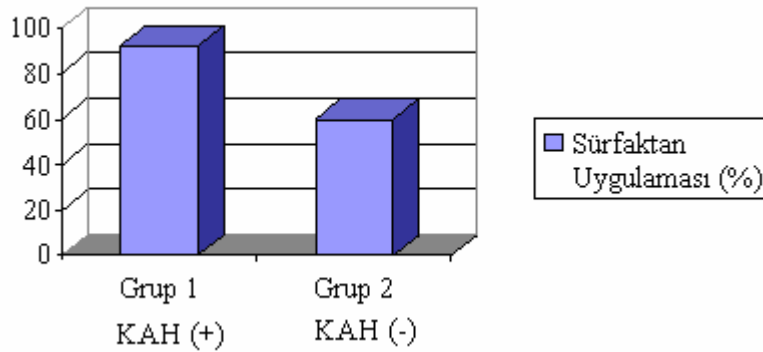
Gruplar RDS Tip 1 açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 11 olgu (%91,7), Grup 2’de 23 olgu (%41,8) vardı. İki grup arasında RDS Tip 1 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,005). Grup 1’de Grup 2’ye göre daha fazla oranda RDS Tip 1 gelişmişti (Şekil 9).



Şekil 9. Gruplardaki RDS oranları

RDS Tip 1 akciğer grafi bulguları açısından gruplar değerlendirildiğinde Grup 1’de 1 olguda (%8,3) normal grafi bulguları, 11 olguda (%91,7) şiddetli RDS bulguları mevcutken, Grup 2’de 41 olguda (%74,5) normal grafi bulguları, 14 olguda (%25,5) şiddetli RDS bulguları vardı. Grup 1’de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla şiddetli RDS bulguları mevcuttu ($p < 0,001$).

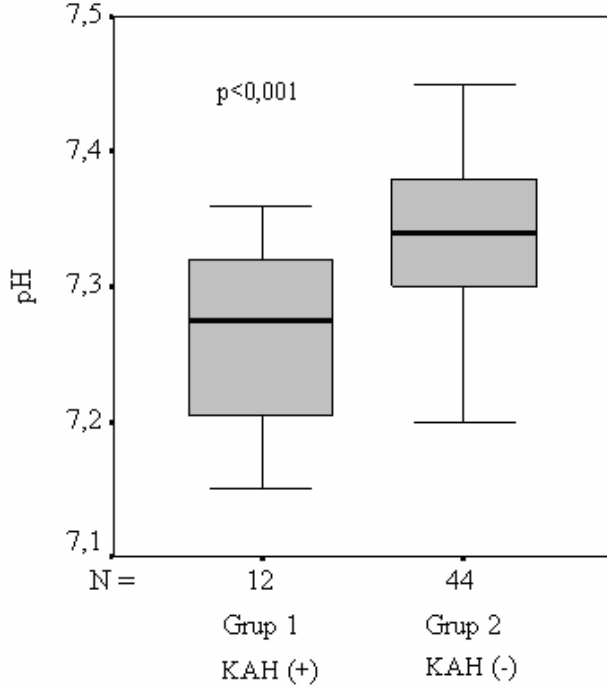
Gruplar sürfaktan uygulanması açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 11 olguya (%91,7), Grup 2’de 33 olguya (%60) sürfaktan uygulanmıştı. Grup 1’de Grup 2’ye göre daha fazla oranda sürfaktan uygulanmıştı ($p = 0,046$) (Şekil 10). Sürfaktan uygulaması Grup 1’de 1 olguya (%8,3) profilaktik olarak, 10 olguya (%91,7) tedavi amaçlı, Grup 2’de 11 olguya (%20) profilaktik olarak, 22 olguya (%40) tedavi amaçlı yapılmıştı. İki grup arasında sürfaktanın uygulanma amacı açısından fark yoktu ($p = 0,240$).



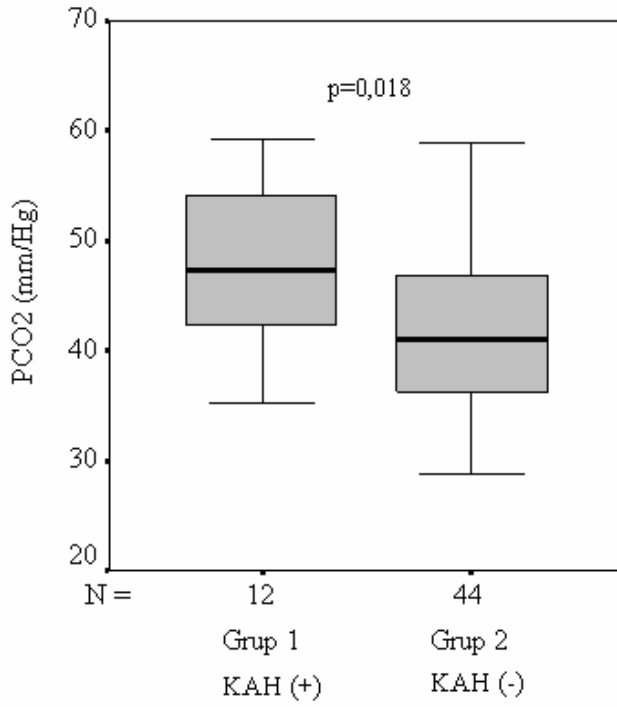
Şekil 10. Gruplarda sürfaktan uygulanma oranları

Gruplar ilk 48 saatteki kan gazı değerleri açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de ortalama pH değeri $7,26 \pm 0,07$, Grup 2’de ortalama pH değeri $7,33 \pm 0,05$ idi. Grup 1’in pH değeri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,001$) (Şekil 11).

Grup 1 ortalama PCO_2 değerleri $47,65 \pm 7,5$ mmHg, Grup 2’de $41,82 \pm 7,26$ mmHg idi. Grup 1’in PCO_2 değeri Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,018$) (Şekil 12).

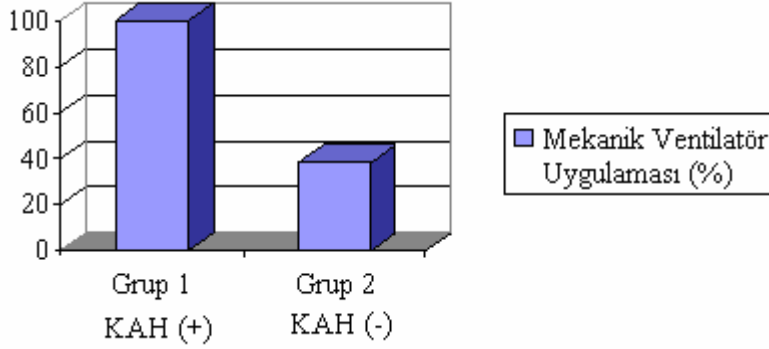


Şekil 11. Grupların ilk 48 saatteki pH değerleri



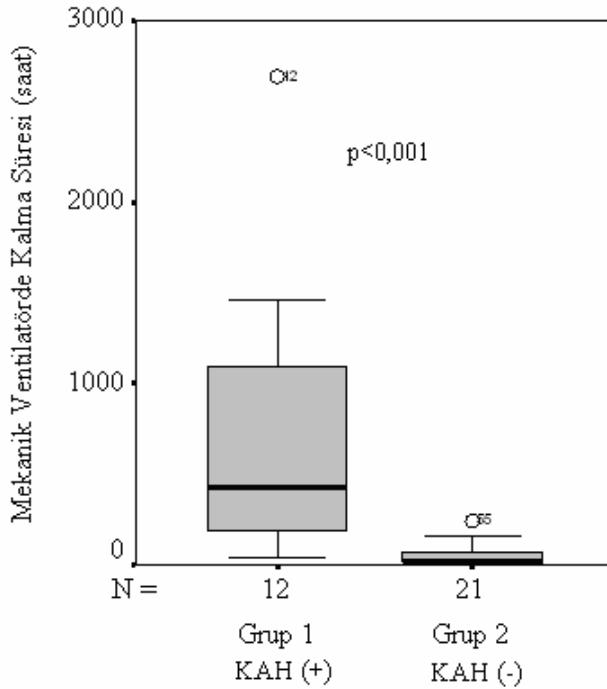
Şekil 12. Grupların ilk 48 saatteki PCO_2 değerleri

Mekanik ventilatör tedavisi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1'deki 12 olgu (%100), Grup 2'deki 21 olgu (%38,2) mekanik ventilatöre bağlanmıştı. Grup 1'de Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla sayıda olgu mekanik ventilatöre bağlanmıştı ($p<0,001$) (Şekil 13).



Şekil 13. Gruplarda mekanik ventilasyon uygulanma oranları

Mekanik ventilatöre bağlanma zamanları Grup 1'de 0 (0-4) saat, Grup 2'de 0 (0-4) saat idi. İki grup arasında mekanik ventilatöre bağlanma zamanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,924$). Mekanik ventilatörde kalma süreleri Grup 1'de $729,4\pm 776,9$ saat, Grup 2'de $50,8\pm 58,7$ saat idi. Grup 1 Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun süre mekanik ventilatörde bağlı kalmıştı ($p<0,001$) (Şekil 14).



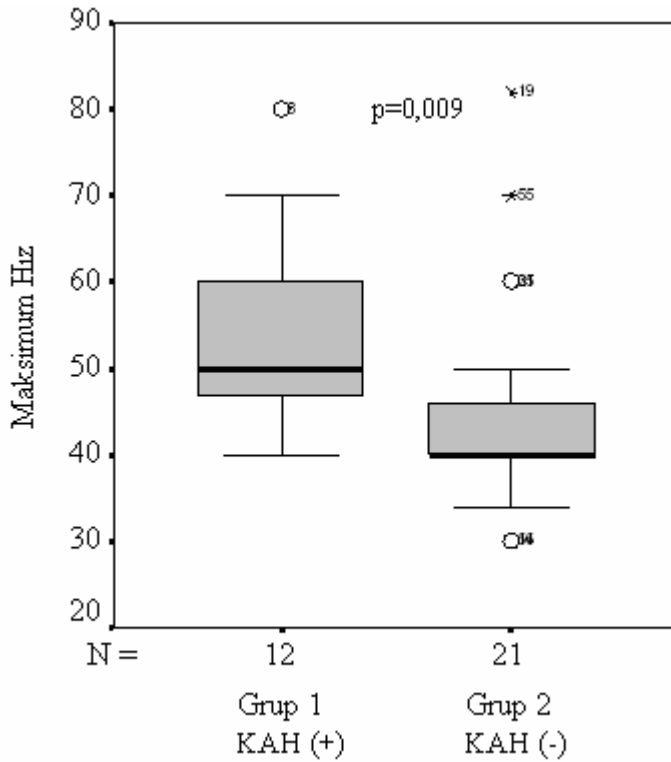
Şekil 14. Grupların mekanik ventilatörde kalma süreleri

Gruplar uygulanan maksimum PIP açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de $20,8 \pm 3,6$ Grup 2’de $19,6 \pm 2,5$ idi. Gruplar arasında maksimum PIP açısından istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,273$).

Uygulanan maksimum PEEP açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 4 (4-5), Grup 2’de 4 (4-5) idi. Gruplar arasında maksimum PEEP açısından istatistiksel farklılık mevcut değildi ($p=0,692$).

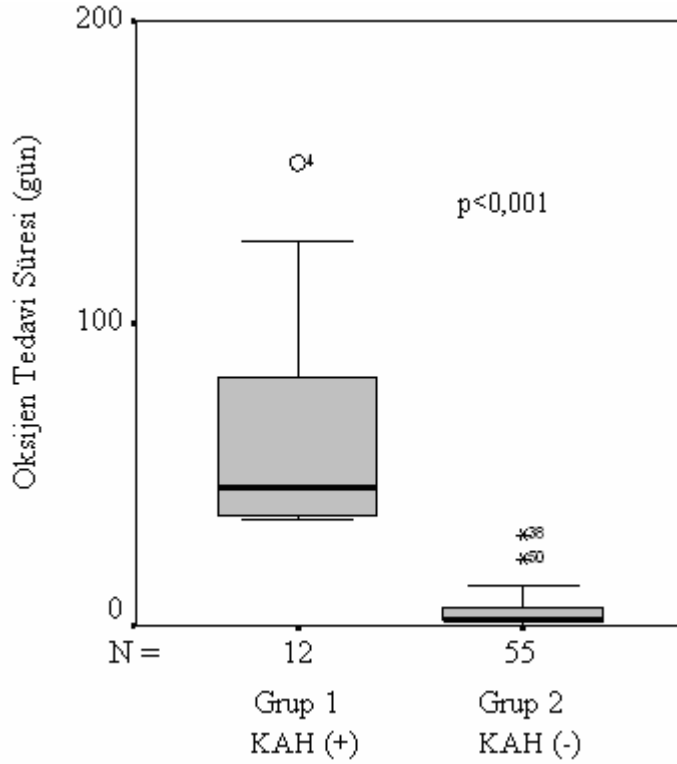
Gruplar uygulanan maksimum hız açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 50 (40-80), Grup 2’de 40 (30-82) idi. Grup 1’de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha yüksek hızda ventilasyon uygulanmıştı ($p=0,009$) (Şekil 15).

Gruplar uygulanan maksimum FiO_2 açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’e uygulanan FiO_2 70 (50-100), Grup 2’ye uygulanan FiO_2 60 (50-100) idi. Gruplar arasında uygulanan maksimum FiO_2 açısından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,22$).



Şekil 15. Gruplara uygulanan maksimum hız değerleri

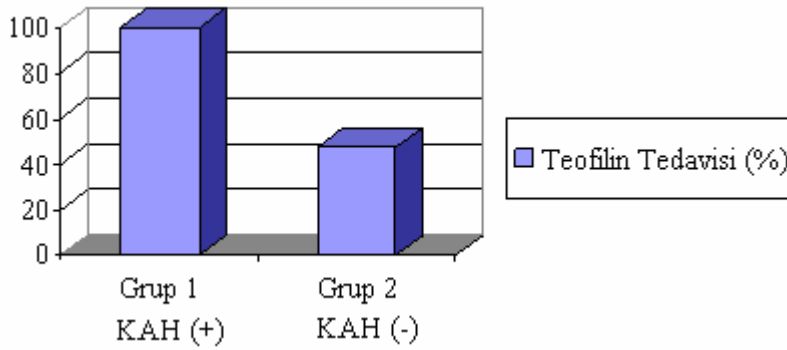
Oksijen tedavisi süresi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 45 (35-153) gün, Grup 2’de 2 (0-27) gündü. Grup 1, Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha uzun süre oksijen tedavisi almıştı ($p<0,001$) (Şekil 16).



Şekil 16. Gruplara uygulanan oksijen tedavisi süreleri

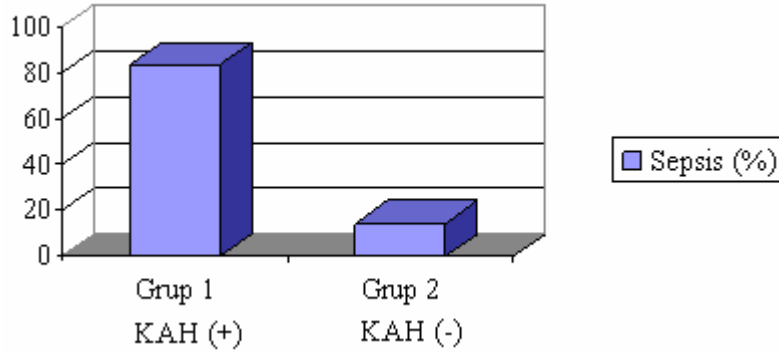
Hava kaçağı sendromu açısından gruplar incelendiğinde; Grup 1’de hiçbir olguda hava kaçağı gözlenmedi, Grup 2’de 3 olguda pnömotoraks gelişmişti. İki grup arasında istatistiksel test uygulanamadı.

Teofilin tedavisi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’deki 12 olgu (%100), Grup 2’deki 26 olgu (%47,3) teofilin tedavisi almıştı. Grup 1 Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda teofilin tedavisi almıştı ($p=0,003$) (Şekil 17).



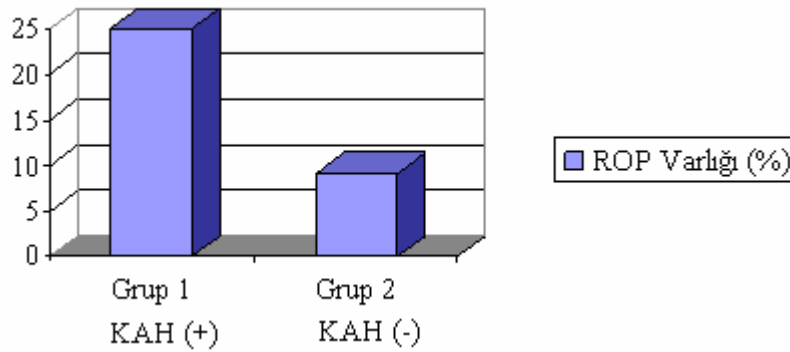
Şekil 17. Gruplarda teofilin tedavisi oranları

Sepsis varlığı açısından değerlendirildiğinde; Grup1’de 10 olguda kesin sepsis (%83,3), Grup 2’de 8 olguda kesin sepsis, (%14,5) mevcuttu. Grup 1 Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda sepsis tanısı almıştı ($p<0,001$) (Şekil 18).



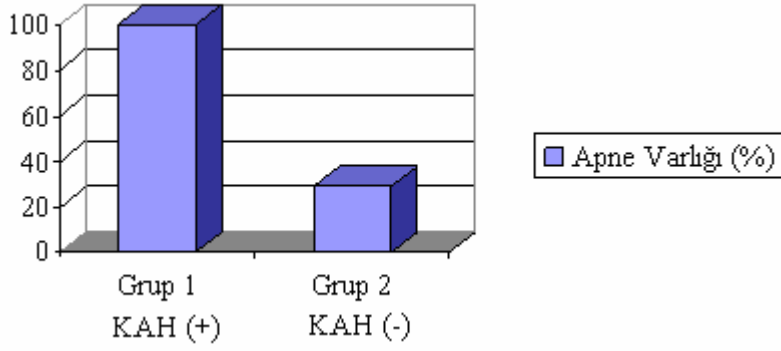
Şekil 18. Gruplarda sepsis oranları

ROP gelişimi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 3 olgu (%25), Grup 2’de 5 olgu (%9,1) vardı. Grup 1’de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda ROP olgusu mevcuttu ($p=0,038$) (Şekil 19).



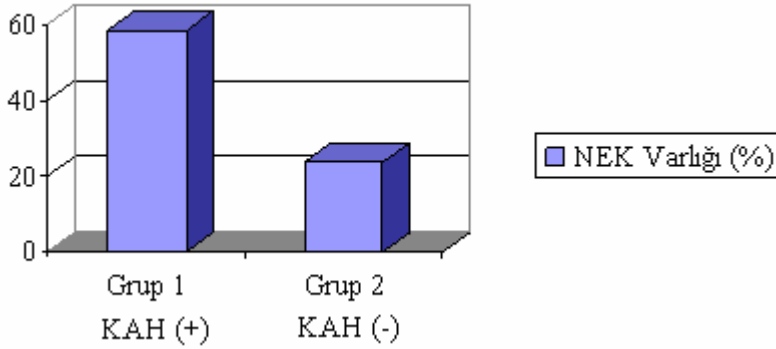
Şekil 19. Gruplarda ROP oranları

Apne varlığına göre değerlendirildiğinde; Grup 1’deki 12 olguda (%100), Grup 2’deki 16 olguda (%29,1) apne gözlenmişti. Grup 1’de Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda apne mevcuttu ($p<0,001$) (Şekil 20).



Şekil 20. Gruplarda apne oranları

NEK gelişimi açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 7 olgu (%58,3), Grup 2’de 13 olgu (%23,6) vardı. Gruplar 1’deki olgularda Grup 2’deki olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla NEK gelişmişti ($p=0,018$) (Şekil 21).

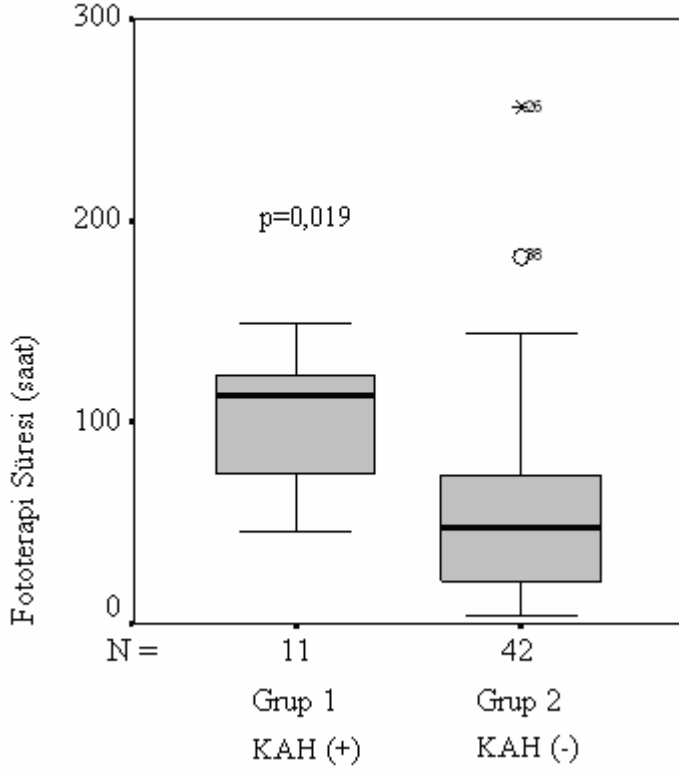


Şekil 21. Gruplarda NEK oranları

Tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldığında; Grup 1’de 11 olguda (%91,7) normal, 1 olguda (%8,3) hipotiroidi saptanırken, Grup 2’de 54 olguda (%98,2) normal, 1 olguda (%1,8) hipotiroidi saptandı. Her iki grupta da hipertroidili olgu yoktu. Gruplar arasında tiroid hormonları bakımından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,328$).

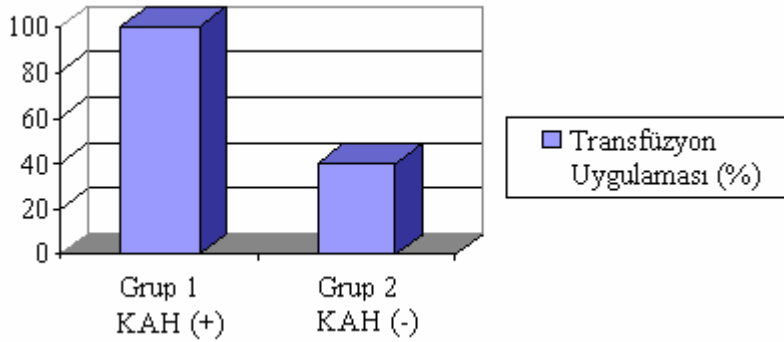
Fototerapi ihtiyaçlarına göre değerlendirildiğinde; Grup 1’de 11 olgu (%91,7), Grup 2’de 42 olgu (%76,4) fototerapi almıştı. Gruplar arasında fototerapi almaları bakımından istatistiksel farklılık yoktu ($p=0,435$).

Fototerapi alma süresine göre değerlendirildiğinde; Grup 1’deki olgular $100,9 \pm 34,5$ (46-149) saat, Grup 2’deki olgular $58,9 \pm 51,9$ (4-256) saat fototerapi almıştı. Fototerapi alma süresi Grup 1’de istatistiksel olarak anlamlı derecede uzundu ($p=0,019$) (Şekil 22).



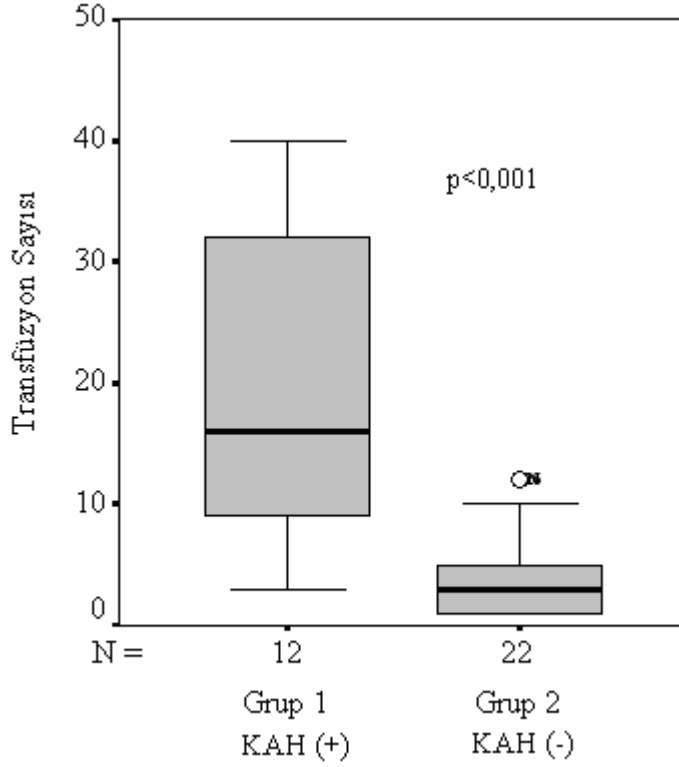
Şekil 22. Gruplara uygulanan fototerapi süreleri

Transfüzyon (eritrosit süspansiyonu) almalarına göre değerlendirildiğinde; Grup 1’de 12 olgu (%100), Grup 2’de 22 olgu (%40) transfüzyon almıştı. Grup 1 Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla oranda transfüzyon almıştı ($p < 0,001$) (Şekil 23).



Şekil 23. Gruplarda transfüzyon uygulanma oranları

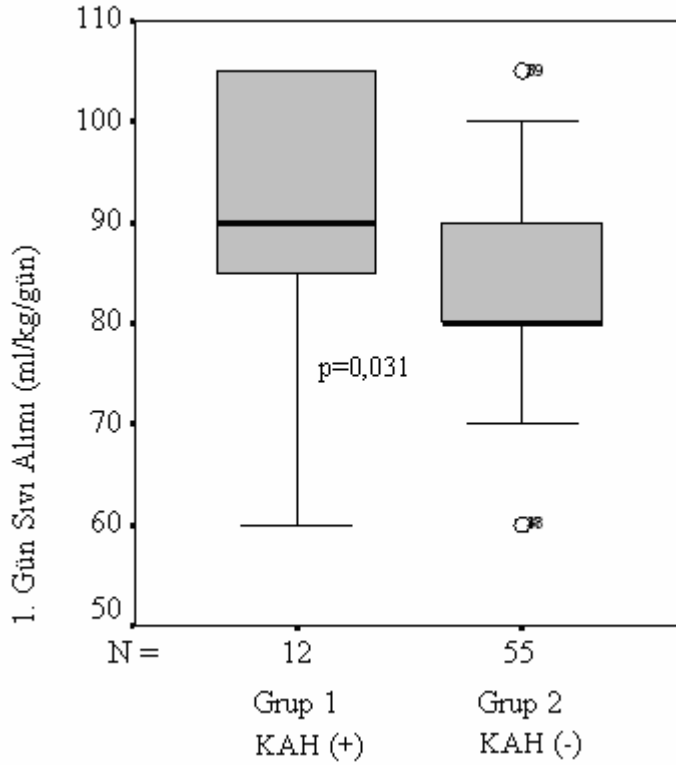
Toplam transfüzyon sayısı Grup 1’de $19,8 \pm 13,2$, Grup 2’de $3,9 \pm 3,4$ idi. Grup 1, Grup 2’ye göre istatistiksel olarak daha fazla transfüzyon almıştı ($p < 0,001$) (Şekil 24).



Şekil 24. Grupların toplam transfüzyon sayıları

Gruplar 1. ve 2. gün verilen sıvı miktarı açısından karşılaştırıldığında; 1. gün Grup 1 $91,6 \pm 13,7$ ml/kg/gün, Grup 2 $83,7 \pm 10,7$ ml/kg/gün, 2. gün Grup 1 $91,2 \pm 19,8$ ml/kg/gün, Grup 2 $82,4 \pm 16,5$ ml/kg/gün intravenöz sıvı almıştı. Grup 1, birinci gün Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla intravenöz sıvı almıştı ($p=0,031$). 2. gün alınan sıvı miktarları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,107$). Grupların 1. gün sıvı alımları Şekil 25'te gösterilmiştir.

Gruplar 1. ve 2. gün tartı kayıplarına göre karşılaştırıldığında; 1. gün Grup 1'de 8 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması $18,4 \pm 18,7$ gram, Grup 2'de 37 olguda tartı kaybı mevcut olup, kayıp ortalaması $40,9 \pm 35,9$ gram idi. Gruplar arasında ilk gün tartı kaybı açısından istatistiksel anlamda fark yoktu ($p=0,093$). 2. gün Grup 1'de 10 olguda tartı kaybı vardı, doğum ağırlığına göre $72,3 \pm 54,52$ gram, Grup 2'de 52 olguda tartı kaybı vardı, doğum ağırlığına göre $84 \pm 46,7$ gram kaybetmişlerdi. 2. gün tartı kayıpları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,479$).

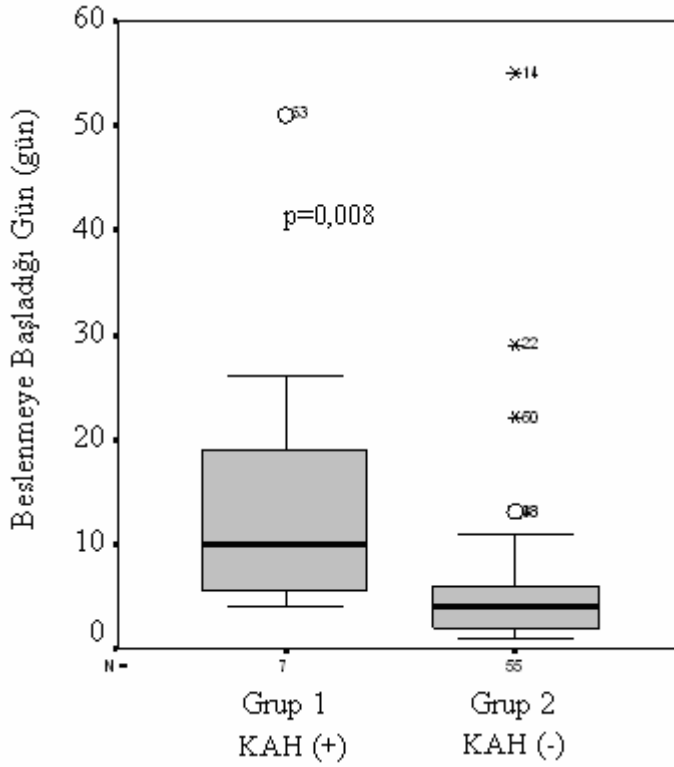


Şekil 25. Grupların 1. gün sıvı alımları

Gruplar 1. ve 2. gün tartı alımları açısından değerlendirildiğinde; 1. gün Grup 1’de 4 olguda tartı alımı vardı ve alım ortalaması $20 \pm 14,1$ gram, Grup 2’de 18 olguda tartı alımı vardı ve alım ortalaması $38,7 \pm 26,6$ gram idi. 2. gün Grup 1’de 2 olguda doğum tartısına göre artış vardı ve artış ortalaması $70 \pm 56,5$ gram idi, Grup 2’de 3 olguda doğum tartısına göre artış vardı ve artış ortalaması $26,7 \pm 11,5$ gram idi. İki grup arasında 1. ve 2. gün tartı alımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,195$, $p=0,257$).

Grupların doğum tartılarına göre 1. ve 2. gün tartı durumları değerlendirildiğinde; Grup 1’in 1. gün tartısı doğum ağırlığının $\%99 \pm 3$ ’ü iken, Grup 2’nin tartısı doğum ağırlığının $\%98,8 \pm 3,3$ ’ü idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,832$). Grup 1’in 2. gün tartısı doğum ağırlığının $\%94,7 \pm 9,8$ ’i iken, Grup 2’nin 2. gün tartısı doğum ağırlığının $\%94,4 \pm 3,5$ ’i idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,861$).

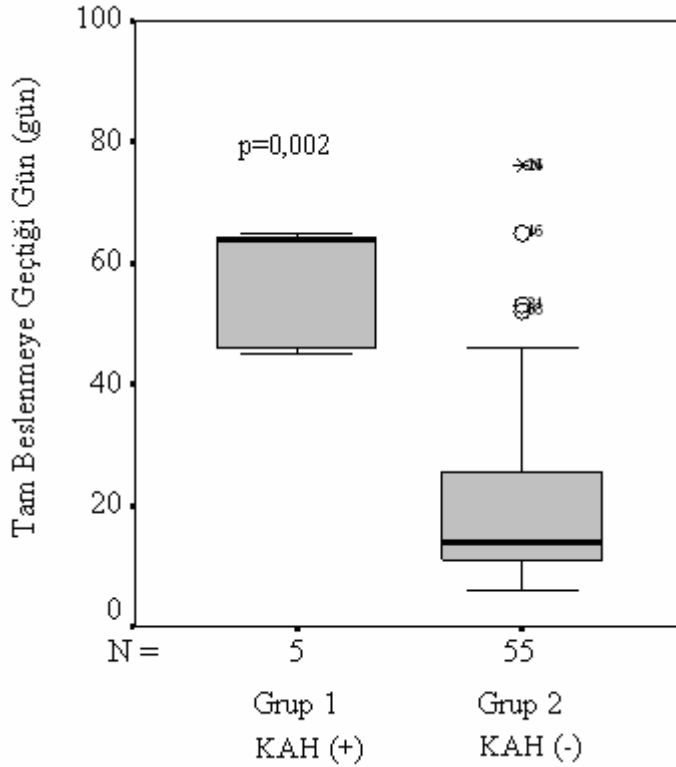
Beslenmeye başladığı gün açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de beslenmeye başlama günü 10 (4-51), Grup 2’de beslenmeye başlama günü 4 (1-55) idi. Gruplar arasında beslenmeye başlama günü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,008$). Grup1, Grup 2’ye göre daha geç beslenmeye başlanmıştı (Şekil 26).



Şekil 26. Grupların beslenmeye başladığı gün

Tam beslenmeye geçildiği gün açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de tam beslenmeye geçiş günü 64 (45-65), Grup 2’de tam beslenmeye geçiş günü 14 (6-76) idi. Grup 1’de tam beslenmeye geçiş süresi Grup 2’ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha geçti ($p=0,002$) (Şekil 27).

Gruplar anne sütü ve prematüre formulası ile beslenmeleri açısından değerlendirildiğinde; Grup 1’de 4 olgu (%33,3) sadece anne sütü ile, 4 olgu (%33,3) anne sütü ve prematüre formulası ile beslenmişti. 4 olgu hiç enteral beslenememişti. Grup 2’de 24 olgu (%43,6) yalnız anne sütü ile, 31 olgu (%56,4) anne sütü ve prematüre formulası ile beslenmişti. Gruplar arasında beslenme şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,512$).



Şekil 27. Grupların tam beslenmeye geçiş günleri

Kronik Akciğer Hastalığı İle İlişkili Bağımsız Risk Faktörleri

İki grup arasındaki univariate karşılaştırmalarda anlamlı farklılık gösteren koryoamniyonit, antenatal kanama, antenatal steroid, doğum şekli, RDS, sepsis faktörlerinin KAH gelişimine katkısı incelendiğinde; annesinde koryoamniyonit olan bebeklerde KAH gelişme riski, olmayanlara göre 12,3 kat (OR 12,3; %95 GA 2,4-63,47, p=0,003), antenatal kanaması olan annelerin bebeklerinde olmayanlara göre 6,3 kat daha fazla saptandı (OR 6,3; %95 GA 1,6-23,9, p=0,008). Antenatal steroid uygulanması KAH gelişimini %20 oranında azaltmaktaydı (OR 0,2; %95 GA 0,09-0,8, p=0,008). Olguların NSVY ile doğması sezaryan ile doğmaya göre KAH gelişimini 89,8 kat artırmaktaydı (OR 89,83, GA 9,7-823, p<0,001). Bebeklerde RDS olması KAH gelişme riskini, olmayanlara göre 15,3 kat artırmaktaydı (OR 15,3; %95 GA 1,8-127, p=0,005), sepsis olması olmayanlara göre 28,7 kat artırmaktaydı (OR 28,75, GA 5,28-16,38, p<0,001). KAH ile ilişkili bağımsız risk faktörleri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Kronik akciğer hastalığı ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

Değişken	Odds ratio	%95 GA	p
Koryoamniyonit	12,3	2,4-63,4	p=0,003
Antenatal kanama	6,3	1,6-23,9	p=0,008
Antenatal steroid	0,2	0,09-0,8	p=0,008
Doğum şekli (NSVY)	89,8	9,7-823	p<0,001
RDS	15,3	1,8-127	p=0,005
Sepsis	28,7	5,28-156,3	p<0,001

NSVY: Normal spontan vajinal yol; RDS: Respiratuar distres sendromu.

Olguların Serum “Insulin-like growth factor-1” Değerleri

Gruplar serum IGF-1 düzeyleri açısından incelendiğinde; 1. gün değerleri Grup 1’de 22,1±12,3 ng/ml, Grup 2’de 16,9±7,3 ng/ml olarak saptandı. Grup 1’de 1. gün IGF-1 değerleri Grup 2’ye göre daha yüksekti. Aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark idi ve p=0,053 olarak belirlendi. 7. gün değerleri Grup 1’de 13,8±7,5 ng/ml, Grup 2’de 11,7±5 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında 7. gün IGF-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,221). 14. gün değerleri Grup 1’de 11±7 ng/ml, Grup 2’de 14,9±7 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında 14. gün IGF-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,080). 28. gün değerleri Grup 1’de 11,7±6 ng/ml, Grup 2’de 14,3±5,2 ng/ml olarak saptandı. Gruplar arasında 28. gün IGF-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,126). Grupların IGF-1 değerlerinin sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 9’da gösterilmektedir.

Tablo 9. Grupların IGF-1 sonuçlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (KAH +) (n=12)	Grup 2 (KAH -) (n=55)	p
IGF-1 1. gün* (ng/ml)	22,15±12,3	16,9±7,3	p=0,053**
IGF-1 7. gün* (ng/ml)	13,85±7,47	11,7±5	p=0,221**
IGF-1 14. gün* (ng/ml)	11±7	14,9±7	p=0,080**
IGF-1 28. gün* (ng/ml)	11,7±6	14,3±5,1	p=0,126**

*Ortalama ± SD;

**Bağımsız Örneklerde T-Test;

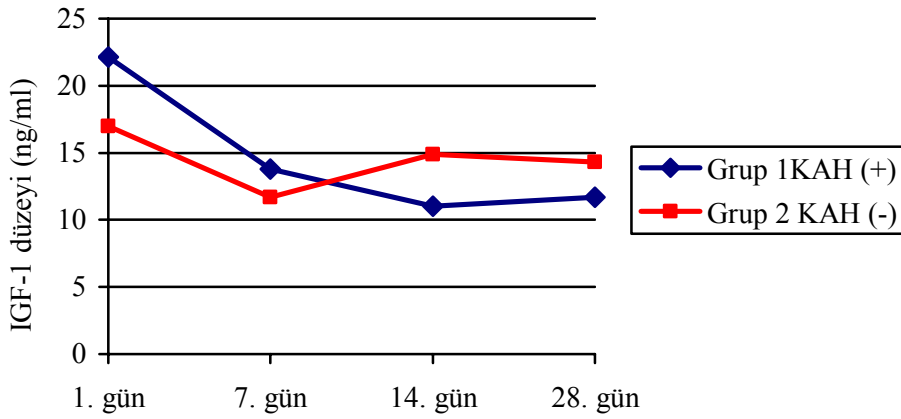
KAH: Kronik akciğer hastalığı;

IGF-1: Insulin-like growth factor-1.

Gruplar seri olarak alınan IGF-1 değerlerinin değişkenlikleri açısından değerlendirildiğinde Grup 1'in 1. gün alınan IGF-1 değerleri ile 7. gün alınan IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yok ($p=0,161$) iken 1. gün ile 14. gün ve 28. gün IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,036$). 1. gündeki IGF-1 değeri 14 ve 28. gündeki değerlere göre yüksekti. Bununla birlikte 7. gün ile 14. gün ve 28. gün IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,350$ ve $p=0,480$). 14. gün ile 28. gün IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,716$).

Grup 2'nin 1.gün alınan IGF-1 değerleri ile 7. gün alınan IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). 7. gündeki değer 1. güne göre düşüktü. 1. gün ile 14. gün ve 28. gün IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,084$ ve $p=0,075$). 7. gün ile 14. ve 28. gün IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,005$). 7. gündeki değer 14. ve 28. gündeki değere göre düşüktü. 14. gün ile 28. gün IGF-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,672$).

Grupların günlere göre IGF-1 değerleri değişimi Şekil 28'de gösterilmiştir.



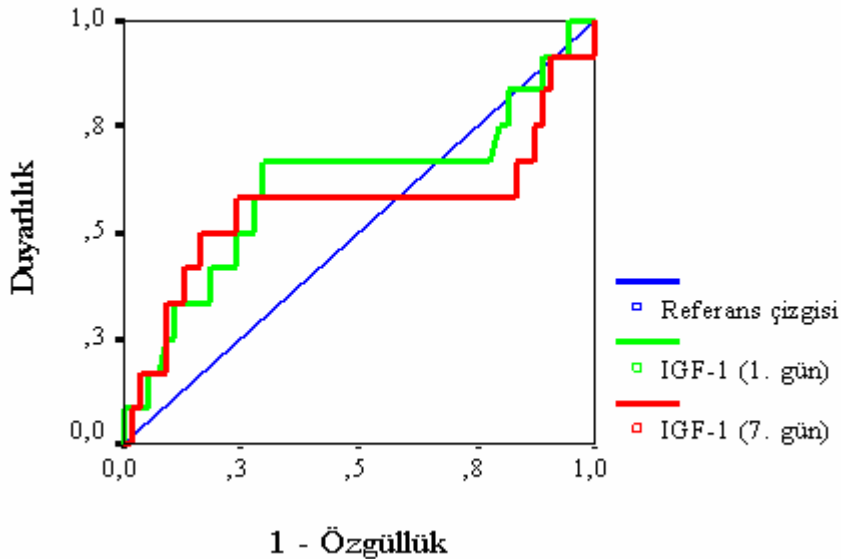
Şekil 28. Grupların günlere göre IGF-1 değerleri değişimi

IGF-1 değerleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında anlamlı fark saptanmadı. IGF-1'i etkileyen diğer faktörler değerlendirildi. Literatürde 1. gün IGF-1 değerlerini etkilediği bildirilen annede preeklampsi olması, anne yaşı, cinsiyet, gebelik haftası, SGA doğum ile IGF-1 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. Postnatal IGF-1 düzeylerini etkileyen tiroid hormonları, sepsis, transfüzyon durumları incelendiğinde; gruplar arasında fark saptanmadı.

Anne sütü ve formula ile beslenenlerin 28. gün IGF-1 değerleri sadece anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksekti. 28. gün IGF-1 değerleri ile anne sütü ve formula ile beslenme arasında hafif derecede pozitif ilişki saptandı ($p=0,049$, $R=0,249$).

Prematüre doğumun diğer morbiditeleri ile IGF-1 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; ROP ile IGF-1 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. NEK varlığı ile 28. gün IGF-1 düzeyleri arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı ($p=0,010$, $R=0,312$). NEK varlığı IGF-1 düzeylerini düşürüyordu.

IGF-1 değerlerinin KAH gelişimini öngören bir parametre olup olamayacağını değerlendirmek için ROC eğrisi oluşturularak “cut-off” değeri saptandı. IGF-1 1. gün ve 7. gün ROC eğrisi çizildiğinde eğrinin referans çizgisi üzerinde olması ve eğri altındaki alanın sırasıyla 0,61 ve 0,56 olması nedeniyle özgüllük ve duyarlılık değerleri hesaplandı. (Şekil 29). IGF-1 14. ve 28. gün ROC eğrilerinin referans çizgisi altında kalması nedeniyle özgüllük ve duyarlılık hesaplanmadı. IGF-1 1. gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki özgüllüğü %82, duyarlılığı %20, pozitif tahmin değeri %25, negatif tahmin değeri %78 olarak belirlendi (cut-off değeri 9,67 ng/ml). IGF-1 7. gün değerinin KAH gelişecek olguları saptamadaki özgüllüğü %84, duyarlılığı %30, pozitif tahmin değeri %25, negatif tahmin değeri %87 olarak belirlendi (cut-off değeri 7,26 ng/ml).



Şekil 29. 1. gün ve 7. gün IGF-1 değerleri ROC eğrisi

KAH gelişen ve KAH gelişmeyen olguların prenatal, natal, postnatal özellikleri ve IGF-1 değerlerinin dökümü Tablo 10-15'te verilmiştir.

Tablo 10. Grup 1 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Gebelik yöntemi	Çoğul gebelik	Doğum sayısı	Anne yaşı
1	Bebek Ş.	177309	1540	32	AGA	E	Fakülte	sezaryan	Spontan	-	3	28
2	Bebek B.	195608	790	28	SGA	E	Fakülte	NSVY	Spontan	-	2	19
3	Bebek K.	172950	1120	30	AGA	K	Hastane	NSVY	Spontan	-	1	22
4	Bebek İ.	179570	880	27	AGA	E	Fakülte	NSVY	Spontan	-	3	34
5	Bebek S.1	199662	880	28	AGA	K	Fakülte	NSVY	Spontan	+	1	27
6	Bebek S.2	199663	650	28	AGA	K	Fakülte	NSVY	Spontan	+	1	27
7	Bebek K.	184810	710	27	AGA	K	Fakülte	NSVY	Spontan	-	2	19
8	Bebek Ç.	185834	1600	31	AGA	E	Hastane	NSVY	Spontan	-	2	26
9	Bebek Ç.	195179	1300	32	SGA	K	Fakülte	NSVY	Spontan	-	1	28
10	Bebek G.	179001	1110	29	AGA	E	Fakülte	NSVY	Spontan	-	1	28
11	Bebek U.	173967	1100	28	AGA	E	Hastane	NSVY	Spontan	-	2	17
12	Bebek D.	171163	680	26	AGA	E	Fakülte	NSVY	Spontan	-	1	23

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol.

Tablo 10 (devamı). Grup 1 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi	Eklampsi	Diabet	Kr.HT	EMR	K.amy	A.kanama	Tokoliz	A.steroid	Doppler	NST	Apgar 1.dk	Apgar 5.dk
1	-	-	-	-	-	-	+	-	-	Bozuk	Normal	6	8
2	-	-	-	-	+	+	-	+	-	Normal	Normal	6	10
3	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	6	7
5	-	-	-	-	+	+	+	+	+	Normal	Normal	1	4
6	-	-	-	-	+	+	+	+	+	Normal	Normal	4	7
7	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	Anormal	4	7
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
9	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	Normal	5	8
10	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	Normal	8	10
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-
12	-	-	-	-	-	+	-	+	+	-	-	7	9

Kr.HT: Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amy:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** nonstres test.

Tablo 11. Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	RDS	Süf.	Süf. tedavi	MV	MV bağı (saat)	MV süre (saat)	Maks FiO₂	Maks PIP	Maks PEEP	Maks hız	Hava kaçağı	Oksj. süre (gün)	pH	PCO₂ (mmHg)
1	+	+	T	+	0	216	100	30	5	70	-	37	7,17	56,9
2	+	+	T	+	0	792	90	24	4	60	-	78	7,21	57,1
3	+	+	T	+	1,5	37	60	18	4	40	-	35	7,22	48,3
4	+	+	T	+	0	153	60	20	4	60	-	153	7,15	48,4
5	+	+	T	+	0	840	80	20	4	48	-	41	7,29	35,3
6	+	+	T	+	0	1464	80	20	4	46	-	76	7,30	43,9
7	+	+	T	+	0	408	70	18	4	50	-	36	7,28	51,3
8	+	-	-	+	4	456	100	24	5	80	-	45	7,20	59,2
9	+	+	T	+	1	1344	70	22	5	50	-	86	7,35	46,2
10	-	+	P	+	0	115	50	18	4	60	-	36	7,34	39,1
11	+	+	T	+	3	240	50	18	4	48	-	46	7,27	45,3
12	+	+	T	+	0	2688	60	18	4	40	-	127	7,36	40,9

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf.:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Proflaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **Oksj.:** Oksijen; **FiO₂:** Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratory pressure; **PEEP:** Positive end-expiratory pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı.

Tablo 11 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	KAH Tipi	Apne	NEK	ROP	FT	FTsüre (saat)	Sepsis	T₄, TSH	Teofilin	Besl. günü	Tam besl.geçiş	Besl. Türü	Transf.	Transf. sayısı
1	Hafif	+	+	-	-		+	N	+	10	64	AS	+	-
2	Şiddetli	+	-	Yapılmadı	+	55	+	N	+	-	-	-	+	30
3	Hafif	+	-	-	+	116	+	N	+	12	45	AS+F	+	-
4	Şiddetli	+	+	Yapılmadı	+	113	+	N	+	-	-	-	+	40
5	Şiddetli	+	-	Yapılmadı	+	126	+	N	+	-	-	-	+	13
6	Şiddetli	+	+		+	121	+	N	+	-	-	-	+	36
7	Şiddetli	+	+	Yapılmadı	+	127	-	N	+	-	-	-	+	13
8	Orta	+	-	-	+	87	+	Hipo	+	51	64	AS	+	12
9	Şiddetli	+	-	Yapılmadı	+	149	+	N	+	6		AS+F	+	19
10	Hafif	+	+	+	+	46	+	N	+	5	46	AS+F	+	6
11	Hafif	+	+	+	+	80	-	N	+	4	65	AS+F	+	28
12	Şiddetli	+	+	+	+	69	+	N	+	26		AS	+	34

KAH: Kronik akciğer hastalığı; **NEK:** Nekrotizan enterokolit; **ROP:** Retinopathy of prematurity; **FT:** Fototerapi; **Besl:** Beslenme; **Transf:** Transfüzyon; **N:** Normal; **Hipo:** Hipotroidi; **AS:** Anne sütü; **F:** Formula.

Tablo 11 (devamı). Grup 1 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	1. gün sıvı (ml/kg/gün)	2. gün sıvı (ml/kg/gün)	1. gün tartı kaybı (gr)	1. gün tartı alımı (gr)	2 .gün tartı kaybı (gr)	2. gün tartı alımı (gr)	1. gün tartı yüzdesi (%)	2. gün tartı yüzdesi (%)	Eksitus	Eksitus günü
1	80	70	10		-	30	99,3	101,9	-	
2	105	95	-	10	-	110	101,2	113,9	+	78
3	90	90	10		80	-	99,1	92,8	-	
4	105	135	-	20	30	-	102,2	96,5	+	153
5	105	105	30		70	-	96,5	92	+	41
6	105	105	57		173	-	91,3	72,2	+	76
7	90	105	20		50	-	97,1	92,9	+	36
8	60	60	-	40	30	-	102,5	98,1	-	
9	80	80	20		100	-	98,4	92,3	+	86
10	90	80	0		150	-	100	86,4	-	
11	90	80	0		30	-	100	97,2	-	
12	100	90	-	10	10	-	101,4	100	+	127

Tablo 12. Grup 1 olguların IGF-1 düzeyleri

Olgu no	IGF-1 1. gün (ng/ml)	IGF-1 7. gün (ng/ml)	IGF-1 14. gün (ng/ml)	IGF-1 28. gün (ng/ml)
1	27,41	16,17	15,07	9,15
2	22,98	18,97	28,55	15,46
3	28,45	7,50	7,21	3,07
4	24,36	24,15	3,45	9,87
5	7,70	7,83	16,17	21,24
6	8,25	6,24	7,66	12,80
7	27,84	14,91	15,30	23,50
8	9,25	3,31	6,88	12,40
9	9,73	17,44	6,06	7,50
10	22,91	19,53	5,50	11,56
11	26,19	24,65	8,41	5,27
12	50,80	5,60	11,67	8,55

IGF-1: "Insulin-like growth factor-1".

Tablo 13. Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Gebelik yöntemi	Çoğul gebelik	Doğum sayısı	Anne yaşı
1	Bebek K.1	171078	1770	34	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	33
2	Bebek K.2	171081	1890	34	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	33
3	Bebek A.	185806	1830	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	2	28
4	Bebek M.	178989	1180	31	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	30
5	Bebek B.	165631	1600	32	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	20
6	Bebek C.1	198692	1800	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	27
7	Bebek C.2	198694	1820	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	27
8	Bebek K.	172241	1550	34	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	25
9	Bebek L.	165633	1310	30	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	-	1	32
10	Bebek B.	179313	1480	31	AGA	E	Hastane	Sezaryan	Spontan	-	2	20
11	Bebek M.	189452	1560	34	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	2	32
12	Bebek B.1	187932	1580	34	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	33
13	Bebek B.2	187933	1550	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	32
14	Bebek S.2	183742	890	28	AGA	E	Hastane	NSVY	Spontan	+	1	23
15	Bebek K.	186693	1090	31	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	27
16	Bebek H.	179771	810	30	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	-	1	29
17	Bebek B.1	171964	1470	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	35
18	Bebek B.2	171966	1370	33	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	35
19	Bebek B.3	171967	1550	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	35
20	Bebek A.	168336	1280	33	SGA	E	Fakülte	NSVY	Spontan	-	1	20
21	Bebek S.1	204987	1740	32	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	+	1	23
22	Bebek S.2	204988	1320	32	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	+	1	23
23	Bebek K.1	202950	1980	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	+	3	34
24	Bebek K.2	202951	2130	33	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	+	3	3
25	Bebek B.	191552	1200	33	SGA	K	Hastane	NSVY	Spontan	-	1	15
26	Bebek E.	170480	1430	29	AGA	E	Hastane	NSVY	Spontan	-	3	36
27	Bebek Ö.	166085	970	26	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	2	22
28	Bebek K.	176627	1330	33	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	22
29	Bebek B.1	189623	1820	34	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	22

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Adı-Soyadı	Protokol no	D.Tartısı (gr)	Gebelik haftası	Ölçü	Cinsiyet	D.yeri	Doğum şekli	Gebelik yöntemi	Çoğul gebelik	Doğum sayısı	Anne yaşı
30	Bebek B.2	189624	1460	34	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	22
31	Bebek B.3	189625	1880	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	22
32	Bebek A.1	168996	1980	34	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	29
33	Bebek A.2	168997	1780	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	29
34	Bebek A.3	168998	1650	34	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Yardımcı	+	1	29
35	Bebek Ö.	189983	890	32	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	3	42
36	Bebek G.	197625	1620	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	20
37	Bebek G.	201185	1240	33	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	21
38	Bebek Ö.	196123	890	26	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	24
39	Bebek O.	172127	1230	31	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	+	1	29
40	Bebek A.	176173	1390	31	AGA	K	Fakülte	NSVY	Spontan	-	1	24
41	Bebek T.	200266	1380	34	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	33
42	Bebek Ç.	197128	1330	34	SGA	E	Hastane	Sezaryan	Spontan	-	1	20
43	Bebek T.	193021	1690	32	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	2	26
44	Bebek Y.	188932	1530	33	AGA	K	Fakülte	NSVY	Spontan	-	1	23
45	Bebek T.	180561	1940	32	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	7	38
46	Bebek Ş.	185129	1120	30	AGA	K	Hastane	Sezaryan	Spontan	-	1	25
47	Bebek B.	187625	920	29	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	23
48	Bebek Ö.	193586	1480	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	28
49	Bebek Ö.	191057	870	29	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	3	29
50	Bebek Y.	191514	900	28	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	2	23
51	Bebek Y.	191996	1250	32	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	22
52	Bebek Ş.	167175	630	32	SGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	25
53	Bebek Y.	170974	1010	32	SGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	3	23
54	Bebek B.	176160	1460	32	AGA	E	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	1	29
55	Bebek A.	1733	1480	33	AGA	K	Fakülte	Sezaryan	Spontan	-	2	21

D: Doğum; **AGA:** Appropriate for gestational age; **SGA:** Small for gestational age; **E:** Erkek; **K:** Kız; **NSVY:** Normal spontan vajinal yol.

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu no	Preeklampsi	Eklampsi	Diabet	Kr.HT	EMR	K.amyt	A.kanama	Tokoliz	A.steroid	Doppler	NST	Apgar 1.dk	Apgar 5.dk
1	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	6	8
2	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	2	6
3	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	Normal	7	8
4	+	-	-	-	-	-	-	-	+	Normal	Anormal	7	8
5	-	-	-	-	+	-	-	+	+	Normal	Normal	7	9
6	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	6	8
7	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	7	8
8	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Normal	Normal	8	9
9	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	7	10
10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Normal	Normal	6	7
11	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	Anormal	7	8
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Normal	7	8
13	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	Normal	7	8
14	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
15	+	-	-	-	+	-	-	-	-	Normal	Anormal	7	8
16	+	-	-	-	-	-	-	+	+	Bozuk	Normal	5	8
17	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Normal	Normal	6	8
18	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Normal	Anormal	6	8
19	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Normal	Anormal	4	8
20	+	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	9	10
21	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	7	9
22	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	5	7
23	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	7	8
24	-	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-	8	9
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	-	-	-	-	+	+	-	-	+	Bozuk	Anormal	6	7
28	+	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Anormal	9	10

Tablo 13 (devamı). Grup 2 olguların prenatal ve natal özellikleri

Olgu No	Preeklampsi	Eklampsi	Diabet	Kr.HT	EMR	K.amyt	A.kanama	Tokoliz	A.steroid	Doppler	NST	Apgar 1.dk	Apgar 5.dk
29	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	6	8
30	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	5	8
31	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	3	7
32	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	5	8
33	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	7	9
34	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	6	9
35	-	-	-	+	-	-	-	+	+	Bozuk	Anormal	7	8
36	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Normal	8	10
37	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Normal	3	7
38	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	Normal	5	7
39	-	-	gestasyonel	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	6	8
40	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	8	9
41	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Normal	Normal	6	8
42	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	Anormal	7	9
43	-	-	-	-	+	+	-	+	+	Normal	Normal	5	7
44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6	8
46	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Anormal	7	9
47	-	+	-	+	-	-	-	+	+	Bozuk	Anormal	8	9
48	-	+	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Anormal	6	8
49	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Anormal	6	8
50	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	7	8
51	-	-	-	-	-	-	-	+	+	Normal	Normal	8	9
52	-	-	-	+	-	-	+	+	+	Bozuk	Anormal	0	1
53	+	-	-	-	+	-	-	-	+	Bozuk	Normal	6	7
54	-	-	-	-	-	-	+	+	+	Normal	Normal	6	9
55	-	-	-	-	+	+	-	+	+	Normal	Normal	6	8

Kr. HT: Kronik hipertansiyon; **EMR:** Erken membran rüptürü; **K.amyt:** Koryoamniyonit; **A. kanama:** Antenatal kanama; **A.steroid:** Antenatal steroid; **NST:** Nonstres test.

Tablo 14. Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	RDS	Süf.	Süf. tedavi	MV	MV bağı (saat)	MV Süre (saat)	Maks FiO ₂	Maks PIP	Maks PEEP	Maks hız	Hava kaçağı	Oksj süre (gün)	pH	PCO ₂ (mmHg)
1	+	+	T	+	3,5	48	70	20	4	50	-	6	7,26	43,3
2	+	+	T	+	3	24	70	20	4	46	-	5	7,26	41
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	7,30	49,6
4	+	+	T	+	0	12	60	18	4	30	-	2	7,38	32
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7,32	49,8
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,40	32
7	+	+	T	+	0	96	100	28	5	82	+	6	7,22	53,20
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
9	+	+	T	+	0	30	80	22	5	60	-	5	7,33	44,6
10	+	+	T	+	1,5	10	60	18	4	40	-	2	7,33	42,3
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-
14	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	6	7,30	51
15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7,39	36,1
16	+	+	T	+	0	16	60	16	4	40	-	2	7,40	34,8
17	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	4	7,32	44
18	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	6	7,31	44,8
19	+	+	T	+	0	6	50	18	4	40	-	2	7,38	36
20	+	+	T	-	-	-	-	-	-	-	-	3	7,30	47,1
21	+	+	T	-	-	-	-	-	-	-	-	9	7,40	38
22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7,36	40,6
23	+	+	T	+	0	96	90	20	4	60	-	6	7,29	52,7
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,34	46,6
25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	7,34	44,4
26	+	+	P	+	4	155	50	18	4	40	-	30	7,34	38,6
27	-	+	P	+	0	11	60	18	4	35	-	1	7,38	32,8
28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,36	38

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	RDS	Süf.	Süf. tedavi	MV	MV bağı (saat)	MV Süre (saat)	Maks FiO ₂	Maks PIP	Maks PEEP	Maks hız	Hava kaçağı	Oksj süre (gün)	pH	PCO ₂ (mmHg)
29	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	2	7,35	34,80
30	+	+	T	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,39	31,30
31	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,34	40,80
32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
35	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	3	7,35	41,60
36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	7,43	40,70
37	+	+	T	+	0	24	60	18	4	40	-	2	7,30	47,30
38	+	+	T	+	0	24	60	20	4	40	-	22	7,30	46,70
39	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	1	7,39	35,20
40	+	+	T	+	0	72	70	22	5	40	-	7	7,24	50,00
41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	-	-
43	+	+	T	+	0	240	90	22	5	70	+	13	7,27	56,30
44	+	+	T	+	2	48	60	20	4	40	-	7	7,32	46,20
45	+	+	T	+	2	96	60	22	4	40	-	6	7,20	58,90
46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	-	-
47	-	+	P	+	0	5,5	50	18	4	34	-	5	7,44	28,80
48	+	+	T	-	-	-	-	-	-	-	-	6	7,32	47,90
49	+	+	T	+	0	18	60	18	4	40	-	2	7,30	40,40
50	-	+	P	-	-	-	-	-	-	-	-	4	7,45	28,80
51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
52	+	+	T	+	0	24	60	18	4	30	-	2	7,37	36,8
53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,35	41,2
54	+	+	T	+	3	13	50	18	4	40	-	3	7,34	36,4
55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	7,35	37,1

RDS: Respiratuar distres sendromu; **Süf:** Sürfaktan; **T:** Tedavi; **P:** Proflaksi; **MV:** Mekanik ventilasyon; **MV bağı:** MV'e bağlanma zamanı; **Maks:** Maksimum; **Oksj:** Oksijen **FiO₂:** Fraksiyone inspire oksijen; **PIP:** Peak inspiratoryr pressure; **PEEP:** Positive end-expiratar pressure; **PCO₂:** Parsiyel karbondioksit basıncı.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Apne	NEK	ROP	FT	FTsüre (saat)	Sepsis	T ₄ , TSH	İbuprofen	Teofilin	Besl. günü	Tam besl.geç.	Besl. Türü	Transf.	Transf. sayısı
1	-	-	-	+	24	+	N	-	+	4	11	AS+F	-	
2	-	-	-	+	91	+	N	-	+	5	11	AS	-	
3	-	-	Yapılmadı	+	21	-	N	-	-	4	13	AS	-	
4	-	-	-	+	18	-	N	-	+	3	12	AS	+	1
5	+	-	-	+	4	-	N	-	-	4	11	AS	-	
6	-	-	Yapılmadı	+	8	-	N	-	-	3	12	AS+F	-	
7	-	-	-	+	20	-	N	-	+	7	14	AS+F	-	
8	-	-	Yapılmadı	+	4	-	N	-	-	3	7	AS	-	
9	+	-	-	+	74	-	N	+	+	5	20	AS	-	
10	-	+	-	+	11	-	N	-	+	3	12	AS+F	-	
11	-	-	Yapılmadı	-	-	-	N	-	-	2	10	AS	-	
12	-	-	Yapılmadı	-	-	-	N	-	-	1	13	AS+F	+	1
13	+	-	Yapılmadı	+	24	+	N	-	-	1	13	AS+F	-	
14	+	+	-	+	256	-	N	-	+	55	76	AS+F	+	12
15	+	+	-	+	47	-	N	-	+	8	17	AS	+	1
16	+	+	-	+	47	-	N	+	+	2	37	AS	+	6
17	-	-	-	+	7	-	N	-	-	4	12	AS+F	-	
18	+	-	-	-	-	-	N	-	+	6	13	AS+F	-	
19	-	-	-	-	-	-	N	-	+	2	9	AS+F	-	
20	-	-	-	+	44	-	N	-	+	4	11	AS	-	
21	-	+	-	+	60	+	N	-	-	2	53	AS+F	+	6
22	-	+	-	+	48	-	N	-	-	29	46	AS+F	+	5
23	-	-	-	+	40	-	N	-	+	3	10	AS+F	-	
24	-	+	-	-	-	-	N	-	-	2	7	AS+F	-	
25	+	-	-	+	128	-	N	-	-	5	20	AS+F	+	1
26	+	+	+	+	182	+	N	-	+	4	76	AS+F	+	12
27	+	+	-	+	144	-	N	-	+	6	27	AS	+	4
28	-	-	Yapılmadı	+	73	-	N	-	-	4	15	AS+F	-	-

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	Apne	NEK	ROP	FT	FTsüre (saat)	Sepsis	T ₄ , TSH	İbuprofen	Teofilin	Besl. günü	Tam besl.geç.	Besl. Türü	Transf.	Transf. sayısı
29	-	-	-	-	-	-	N	-	-	1	10	AS+F	-	-
30	-	-	-	-	-	-	N	-	-	2	13	AS+F	-	-
31	-	-	-	-	-	-	N	-	-	1	10	AS+F	-	-
32	-	-	-	-	-	-	N	-	-	1	7	AS+F	-	-
33	-	-	-	+	30	-	N	-	-	1	6	AS+F	-	-
34	-	-	-	-	-	-	N	-	-	1	6	AS+F	-	-
35	-	-	-	+	50	-	N	-	-	5	13	AS	-	-
36	+	-	-	+	12	-	N	-	-	4	11	AS+F	+	1
37	-	-	-	+	23	+	N	-	+	6	15	AS	-	-
38	-	+	+	+	62	-	N	+	+	13	52	AS+F	+	10
39	-	-	-	-	-	-	N	-	-	2	24	AS+F	-	-
40	-	-	+	+	63	-	N	-	+	6	15	AS	+	1
41	-	-	-	+	55	-	N	-	-	2	9	AS	-	-
42	-	-	Yapılmadı	+	44	-	N	-	-	2	20	AS	-	-
43	-	+	-	+	75	-	N	-	+	13	38	AS+F	+	3
44	-	+	-	+	12	-	N	-	+	7	17	AS	+	2
45	-	-	-	+	67	-	N	-	-	6	23	AS	-	-
46	-	+	-	-	-	-	N	-	-	7	65	AS	+	5
47	-	-	-	+	56	-	N	-	-	5	30	AS+F	+	3
48	-	-	+	+	75	-	N	-	-	7	15	AS	-	-
49	-	-	+	+	122	-	N	-	+	11	18	AS+F	+	1
50	+	+	-	+	133	-	N	-	-	22	32	AS	+	3
51	-	-	-	+	102	-	N	-	-	2	34	AS	-	-
52	-	-	-	+	73	-	Hipo	-	+	7	28	AS+F	-	-
53	+	+	-	-	-	+	N	-	+	4	38	AS	+	2
54	+	-	-	+	28	+	N	+	+	4	14	AS	+	5
55	+	+	-	+	19	-	N	-	+	2	12	AS+F	+	2

NEK: Nekrotizan enterokolit; ROP: Retinopathy of prematurity; FT: Fototerapi; Besl: Beslenme; Transf: Transfüzyon; N: Normal; Hipo: Hipotroidi; AS: Anne sütü; F: Formula.

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	1. gün sıvı (ml/kg/gün)	2. gün sıvı (ml/kg/gün)	1. gün tartı kaybı (gr)	1. gün tartı alımı (gr)	2. gün tartı kaybı (gr)	2. gün tartı alımı (gr)	1. gün tartı yüzdesi (%)	2. gün tartı yüzdesi (%)	Eksitus
1	70	60	20	-	60	-	98,8	96,6	-
2	70	70	90	-	50	-	95,2	96,2	-
3	80	70	0	-	90	-	100	92,8	-
4	100	100	48	-	133	-	95,9	88,7	-
5	60	70	10	-	60	-	99,3	96,2	-
6	80	80	160	-	210	-	91,2	88,5	-
7	80	60	-	60	50	-	103,3	97,2	-
8	100	90	60	-	70	-	96,1	95,4	-
9	90	80	0	-	70	-	100	94,6	-
10	90	90	-	10	40	-	100,6	97,2	-
11	80	80	40	-	100	-	97,4	93,50	-
12	80	70	60	-	90	-	96,2	94,30	-
13	80	70	-	10	80	-	100,6	94,8	-
14	80	140	-	76	5	-	108,5	99,4	-
15	90	90	36	-	30	-	96,6	97,2	-
16	85	105	40	-	70	-	95	91,3	-
17	90	80	-	20	50	-	101,3	96,5	-
18	90	80	-	10	50	-	100,7	96,3	-
19	80	70	-	40	110	-	97,4	92,9	-
20	90	90	-	30	80	-	97,6	93,7	-
21	80	70	70	-	110	-	95,9	93,6	-
22	80	60	-	40	-	20	103	101,5	-
2	70	60	-	100	100	-	105	94,9	-
24	70	60	-	50	110	-	102,3	94,8	-
25	90	110	0	-	8	-	100	93,3	-
26	60	60	20	-	190	-	98,6	86,7	-
27	105	100	10	-	105	-	98,9	89,1	-
28	90	80	10	-	110	-	99,2	91,7	-

Tablo 14 (devamı). Grup 2 olguların postnatal özellikleri

Olgu no	1. gün sıvı (ml/kg/gün)	2. gün sıvı (ml/kg/gün)	1. gün tartı kaybı (gr)	1. gün tartı alımı (gr)	2. gün tartı kaybı (gr)	2. gün tartı alımı (gr)	1. gün tartı yüzdesi (%)	2. gün tartı yüzdesi (%)	Eksitus
29	80	70	40	-	130	-	97,8	92,8	-
30	80	80	50	-	100	-	96,5	93,1	-
31	80	70	130	-	210	-	93	88,8	-
32	80	70	-	10	40	-	100,5	97,9	-
33	80	80	40	-	80	-	97,7	95,5	-
34	80	70	-	20	40	-	101,2	97,5	-
35	90	90	20	-	50	-	97,7	94,3	-
36	80	90	70	-	90	-	95,6	94,4	-
37	100	90	20	-	100	-	98,3	01,9	-
38	100	90	20	-	-	-	97,7	97,1	-
39	100	90	20	-	60	-	98,3	95,1	-
40	70	60	-	60	-	40	104,3	102,8	-
41	90	90	79	-	134	-	94,2	90,2	-
42	90	120	30	-	110	-	97,6	91,5	-
43	80	80	80	-	60	-	95,2	96,4	-
44	70	70	60	-	110	-	96	92,8	-
45	70	60	-	70	113	-	103,6	94,1	-
46	80	100	20	-	50	-	98,2	95,5	-
47	105	95	-	40	40	-	104,3	95,6	-
48	90	90	50	-	140	-	96,6	90,5	-
49	90	90	10	-	90	-	98,8	89,6	-
50	90	90	-	10	20	-	101,1	97,7	-
51	100	100	10	-	58	-	99,2	95,2	-
52	90	90	-	40	-	20	106,3	103,1	-
53	70	100	22	-	15	-	97,8	98,5	-
54	70	70	0	-	150	-	100	89,7	-
55	90	90	70	-	128	-	95,2	91,3	-

Tablo 15. Grup 2 olguların IGF-1 değerleri

Olgu no	IGF-1 1. gün (ng/ml)	IGF-1 7. gün (ng/ml)	IGF-1 14. gün (ng/ml)	IGF-1 28. gün (ng/ml)
1	14,27	12,97	20,49	23,84
2	10,07	11,78	14,97	19,07
3	17,73	9	11,09	9,37
4	12,71	20,13	10,72	17,05
5	27,36	10,64	16,24	13,11
6	11,94	7,03	7,56	19,09
7	9,62	8,6	9,41	18,93
8	24,39	24,27	17,19	9,50
9	26,96	11,11	22,01	9,53
10	5,04	7,36	9,6	13,64
11	26,76	9,41	15,35	9,23
12	12,58	7,67	18,9	9,07
13	9,20	9,27	19,79	7,97
14	11,98	9,31	8,6	15,6
15	8,18	5,50	12,95	11,79
16	15,34	16,90	18,87	5,65
17	13,39	11,89	12,97	20,15
18	16,76	20,41	12,19	16,73
19	9,03	15,77	13,23	22,57
20	25,76	9,17	25,40	10,64
21	20,54	13,49	11,75	12,08
22	27,84	13,46	9,30	8,81
23	10,31	8,12	10,91	22,39
24	15,56	18,30	16,19	15,71
25	13,79	5,42	8	13,23
26	28,86	9,86	24,26	8,54
27	27,99	4,38	16,15	7,55
28	19,93	14,05	23,53	17,06

Tablo 15 (devamı). Grup 2 olguların IGF-1 değerleri

Olgu no	IGF-1 1. gün (ng/ml)	IGF-1 7. gün (ng/ml)	IGF-1 14. gün (ng/ml)	IGF-1 28. gün (ng/ml)
29	13,62	9,08	10,82	11,22
30	7,18	21,19	10,21	17,77
31	9,73	12,27	12,41	26,23
32	11,85	17,34	23,71	15,97
33	27,76	9,9	16,47	23,06
34	8,71	8,9	9,64	20,58
35	22,97	8,73	9,52	14,4
36	14,47	12,5	14,36	9,55
37	29,09	15,27	8,83	12,37
38	22,43	4,8	20,82	8,26
39	26,9	15,26	9,26	7,94
40	8,89	3,43	9,52	20,42
41	24,03	18,88	22,24	14,13
42	17,72	9,56	23,08	7,98
43	19,65	9,92	4,56	22,3
44	7,81	12,43	8,11	21,16
45	20,55	8,4	16,79	7,81
46	7,91	15,59	22,39	13,66
47	17,83	11,93	16,93	16,58
48	6,82	5,8	9,73	16,56
49	29,43	7,85	11,9	20,44
50	17,04	8,28	8,11	11,68
51	15	8,97	8,74	11,19
52	23,47	27,35	46,96	13,1
53	24,37	7,76	23,19	12,78
54	7,13	8,94	9,34	8,08
55	12,32	8,83	13,7	15,29

IGF-1: “Insulin-like growth factor-1”.

TARTIŞMA

Neonatoloji alanındaki gelişmeler, ekzojen sürfaktan uygulaması, yeni mekanik ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile ileri derecede prematüre bebeklerin yaşam şansları artmıştır. Bununla birlikte KAH sıklığı azalmamıştır (34). Prematüre doğumun en sık görülen uzun dönem komplikasyonlarından biri olmaya devam etmektedir (46).

Prematürelerin akciğer immatüritesinin yanısıra birçok faktörün etkisi sonucunda solunum yollarında, alveollerde ve interstisyumda gelişen birçok değişiklik ve bunları gidermek üzere konağın geliştirdiği anormal tamir mekanizmaları sonucunda akciğerdeki kalıcı değişiklikler KAH oluşumuna neden olur. Doğum ağırlığı, mekanik ventilasyon uygulamasına bağlı barotravma/volütravma, oksijen toksisitesi, infeksiyon ve inflamasyon, sıvı tedavisi, PDA varlığı gibi birçok faktörün etyopatogeneizde rolü vardır (7).

KAH'a yol açan risk faktörlerini ve serum IGF-1 düzeylerinin KAH'ı öngören bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdığımız çalışmamızda KAH olan hastaların gebelik haftaları ve doğum ağırlıkları literatürle uyumlu olarak KAH olmayanlara göre daha düşüktü (95,96). Palta ve ark. (96) çalışmalarında erkek cinsiyette daha yüksek oranda KAH saptamış iken, Marshall ve ark. (97) cinsiyetler arasında fark belirlememişlerdir. Olgularımızda KAH gelişimi açısından cinsiyetler arasında fark yoktu. Reiss ve ark. (98) çalışmalarında SGA doğanlarda SGA olmayanlara göre 3,8 kat daha fazla KAH geliştiğini bildirmişlerdir. Lal ve ark. (99) ise bu oranı 1,87 olarak bulmuşlardır. Korhonen ve ark. (100) KAH ile ilişkili risk faktörlerini belirledikleri retrospektif çalışmalarında SGA yenidoğanların 28. günde KAH olan grupta olmayanlara göre daha az oranda olduğunu saptamışlardır (%17, %35, $p=0,0131$). Buna karşılık Hakulinen ve ark. (101) iki grup arasında SGA doğum açısından fark saptamamışlardır. Bizim olgularımızda da fark yoktu. Bu kadar farklı

sonuçların nedeni olarak çoğu çalışmanın tek merkezli olması ve çalışmaya alınma kriterlerinin farklı olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bu nedenle aralarında karşılaştırma yapılması da güçleşmektedir.

KAH'ın doğum şekli ile ilişkisine gelince Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) çalışmalarında NSVY ile doğum oranını KAH olan grupta %18, KAH olmayan grupta %9 olarak bildirmiş ve iki grup arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Diğer bir çalışmada sezaryan ile doğumun KAH gelişmesini %83 oranında azalttığı bulunmuştur (98). Bizim çalışmamızda da NSVY ile doğumun KAH riskini 89 kat arttırdığı saptandı. KAH olan olguların bu kadar yüksek oranda NSVY ile doğması, bu bebeklerin çoğunun annesinin gebelik döneminde takipsiz olması ve hastaneye başvurdıklarında servikal açıklıklarının fazla oluşu nedeniyle NSVY ile doğurtulmalarına bağlandı.

KAH olan hastaların hastanede kalış süreleri ve eksitus oranları beklenildiği gibi daha yüksekti.

Prenatal ve natal risk faktörlerini incelediğimizde; anne yaşı bakımından iki grup arasında fark yoktu ve bu sonuç literatür ile uyumluydu (95,98).

Preeklampsinin fetal akciğer maturasyonunu arttırdığına ve RDS ve KAH insidansını azalttığına dair çalışmalar olduğu gibi, bunun karşıtı çalışmalar da mevcuttur (100,102,103). Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) çalışmalarında KAH olan ve olmayan grupları karşılaştırıldıklarında annede preeklampsi açısından farklılık saptamamışlardır. Korhonen ve ark. (100) KAH, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen ihtiyacının sürmesi olarak tanımlandığında preeklampsiyi önemli bir prenatal risk faktörü olarak saptamışlardır (OR 6,75, GA 1,22-37,3). KAH olan olgularımızın hiçbirinin annesinde preeklampsi yoktu bu nedenle bir karşılaştırma yapma imkanı bulamadık.

EMR açısından gruplar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Literatürde de KAH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark saptanmamıştır (95,100).

Histolojik koryoamniyonit ve alveolarizasyonun erken döneminde endotoksin enjeksiyonu, akciğer maturasyonunu artırarak RDS sıklığını azaltırken, progressif inflamasyona, akciğer hasarına ve akciğer gelişiminin inhibisyonuna yol açmaktadır. RDS gelişmeyen prematürelere takipte KAH gelişmesi intrauterin infeksiyonla açıklanabilmektedir. Histolojik koryoamniyoniti olan prematürelere hiperoksi, mekanik ventilasyon ve postnatal sepsise maruz kalırlarsa akciğer hasarı artmaktadır (79). Yapılan birçok çalışmada annedeki koryoamniyonitin KAH riskini artırdığı gösterilmiştir. Watterberg ve ark. (104) koryoamniyonitin erken RDS riskini azalttığını fakat KAH insidansını

arttırdığını göstermişlerdir. KAH'ın ağırlık derecesi histolojik koryoamniyonit olan ve olmayan grupta benzer bulunmuştur. Van Marter ve ark. (105) koryoamniyonitli prematürelere 7 günün üzerinde mekanik ventilatörde kaldıklarında KAH risklerinin 3,2 kat, postnatal infeksiyon geliştiğinde 2,9 kat arttığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak koryoamniyonitin KAH riskini 12,3 kat artırdığını saptadık.

Arad ve ark. (106) multiparitenin neonatal mortaliteyi artırdığını göstermelerine rağmen, doğum sayısı ile KAH arasında ilişki bulmamışlardır. Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) 3'ün üzerindeki gebeliklerin KAH riskini artırdığını saptamışlardır. Çalışmamızda gruplar arasında doğum sayısı açısından fark saptamadık.

Son dönemde yardımcı üreme yöntemleri ile oluşan gebeliklerin artması nedeniyle olgular bu açıdan da değerlendirildi. KAH gelişen grupta yardımcı üreme yöntemi kullanım yoktu. Gruplar arasında karşılaştırma yapılmadı. Literatürde ilgili bir veriye rastlanmadı.

Anneye tokoliz uygulanması açısından gruplar karşılaştırıldığında KAH gelişmeyen olguların annelerine daha yüksek oranda tokoliz uygulanmıştı ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde tokoliz uygulaması ile ilgili bir veriye rastlanmadı.

Antenatal kanama prematüre doğumun bir nedenidir (107). Çalışmamızda KAH olan grupta antenatal kanama sıklığının fazla oluşu bu grupta gebelik haftasının daha düşük oluşuna bağlandı. Literatürde antenatal kanama ve KAH arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunamadı.

Antenatal kortikosteroid uygulamasının prematüre doğanlarda RDS, IVK ve ölüm oranlarını düşürdüğü kanıtlanmıştır (108). "National Institutes of Health" 24 ile 34 gebelik haftası arasındaki gebelere yedi gün içinde doğum riski varsa tek doz kortikosteroid uygulamasını önermektedir (109). Prematüre eylemlerin çoğunda histolojik koryoamniyonit vardır ve bunların çoğunda RDS proflaksisi için antenatal steroid verilir. Histolojik koryoamniyonit olsa bile antenatal steroidin RDS proflaksisinde yararlı olduğu bilinmektedir (110). Antenatal steroidlerin fetal inflamatuvar cevabı azalttığı, doğumdan sonra bu bebeklerin plazma IL-6 ve IL-8 düzeylerinin düşük olduğu, hayvan deneylerinde ise antenatal steroidlerin sonraki alveolarizasyonu ve akciğer büyümesini bozduğu gösterilmiştir (111). Kontrollü çalışmalarda ise steroid kullanımının KAH insidansını ve ciddiyetini azalttığı gösterilememiştir (42). Hatta antenatal olarak üç veya daha fazla dozda steroid verilmesinin KAH sıklığını artırdığı bildirilmiştir (112). Muhtemelen antenatal steroidler ve koryoamniyonit RDS proflaksisinde ve KAH gelişiminde sinerjistik etki yapmaktadır (12). Korhonen ve ark. (100) ile Cuncha ve ark. (113) KAH olan ve olmayan grup arasında

antenatal steroid uygulaması açısından anlamlı fark saptamamışlardır. Palta ve ark. (96) KAH gelişen grupta antenatal steroid uygulama oranını %16, gelişmeyen grupta %11 olarak saptamışlardır. KAH gelişen grupta antenatal steroid uygulamasının daha yüksek saptanmasını antenatal steroid uygulaması ile daha küçük prematürelere yaşatılmasına ve bu bebeklerde daha sık KAH görülmesine bağlamışlardır. Çalışmamızda ise KAH gelişmeyen olgularımızın annelerinde, gelişenlere göre antenatal steroid uygulaması istatistiki olarak anlamlı derecede daha yüksek orandaydı. Antenatal steroid uygulanan bebeklerde RDS daha az oranda görülmüş, daha az mekanik ventilatöre bağlanmışlar ve agresif tedavi gerektirmemişlerdi. Bu nedenle antenatal steroid uygulamasının KAH gelişme riskini azalttığı sonucuna varıldı.

Fetal iyilik durumunun saptanmasında kullanılan NST ve doppler kan akımı çalışmaları açısından gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak her gebeye özellikle doppler kan akımı çalışmalarının yapılamamış olması uygun bir değerlendirme yapmamızı kısıtladı. Literatürde ilgili veriye rastlanmadı.

Yapılan çalışmaların çoğunda 1. ve 5. dk. Apgar skorları açısından KAH gelişen ve gelişmeyen gruplar arasında fark bulunamamıştır (95,100,113,36). Palta ve ark. (96) univariate analizde KAH gelişen grupta 1. ve 5 dk. Apgar skorunu anlamlı derecede düşük saptamışlar, ancak lojistik regresyon ile değerlendirildiğinde anlamlı fark saptamamışlardır. Benzer şekilde olgularımızın Apgar skorları arasında fark yoktu.

KAH riski taşıyan ÇDDA yenidoğanlarda en önemli faktör RDS'den KAH'a ilerleyiştir. Sürfaktan tedavisi ile RDS insidansında azalma olmasına rağmen, KAH insidansında azalma olmamıştır (114). Yeni KAH tanımına göre başlangıçta hafif RDS'si olan veya hiç RDS olmayan prematüre doğanlarda da KAH gelişebilmektedir. Çalışmamızda ise KAH'lı olgular daha yüksek oranda RDS tanısı almıştı ve KAH olmayan gruba göre akciğer grafilerinde RDS bulguları daha şiddetliydi.

Çalışmamızda KAH gelişen ve gelişmeyen olgular kan gazı değerleri açısından karşılaştırıldığında KAH gelişenlerde ilk 48 saatte pH değerleri anlamlı derecede düşük, PaCO₂ değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Marshall ve ark. (97) da ilk 48 saatteki ortalama pH değerlerinin KAH gelişen grupta gelişmeyen gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu saptamışlardır. Retrospektif yapılan çalışmalarda doğumdan sonraki ilk günlerde relatif hipokapninin KAH'ı artırabileceği gösterilmiştir. Akut respiratuar distres sendromu olan yetişkin hastalarda permissif hiperkapninin konvansiyonel normokapnik yardımcı ventilasyona güvenli bir alternatif olabileceği ve sürviyi arttırabileceği rapor edilmiştir (115).

Permisif hiperkapni RDS'li prematürelere tedavisinde de önemli olabilir. Yenidoğanlarda güvenli PaCO₂ seviyeleri ise bilinmemektedir. Retrospektif olarak toplanan bilgilere göre PaCO₂ ≥60 mmHg olan değerler IVK ve ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Diğer yandan yapılan klinik çalışmalarda hipokapninin periventriküler lökomalazi ve serebral palsy riskini attırdığı gösterilmiştir (116). Orta derecede hiperkapni immatür beyni koruyor olabilir (117). Kraybill ve ark. (118) doğum ağırlıkları 750-1000 gram olan 235 yenidoğanı inceledikleri çalışmalarında 2. ve 4. günlerdeki düşük PaCO₂ seviyelerini KAH'ı öngören bağımsız faktör olarak saptamışlardır. Daha sonra prospektif, randomize, kontrollü yapılan çalışmada permisif hiperkapni ve normokapni karşılaştırılmış ve iki grup arasında ventilatör parametreleri bakımından önemli fark olmasına karşılık KAH insidansı açısından fark saptanmamıştır (117). Marshall ve ark. (97) KAH olan grupta ilk 48 saatteki PaCO₂ seviyelerini olmayan gruba göre daha yüksek bulmuşlardır. Bizim olgularımızda da benzer şekilde KAH'lı olgularımızın PaCO₂ seviyeleri, KAH olmayanlara göre anlamlı derecede yüksekti.

KAH gelişimi multifaktöryeldir, bunlardan biri de ventilatöre bağlı oluşan hasardır (119). Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) yaptıkları çalışmada gruplar arasında ventilatör parametreleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulmazlarken, KAH olanlar olmayanlara göre daha uzun süre ventilatörde kalmışlardı. Cunha ve ark (113), Palta ve ark. (96) uygulanan FiO₂ ve PIP değerlerinin KAH gelişen grupta daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Korhonen ve ark. (100) ise KAH gelişen grupta uygulanan maksimum PIP ve hız değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Olgularımız mekanik ventilatör tedavisi açısından karşılaştırıldığında KAH gelişenlerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kaldığını ve daha yüksek hızlarda ventile edildiğini saptadık. KAH gelişen olgularda PaCO₂ yüksek olduğu için daha yüksek hızda ventilasyon gerektirmişlerdir. Bu sonuçlar literatürdeki bazı yayınlar ile uyumluydu (95,96,100,107). Yüksek hızda ventilasyon uygulamasının, alveolar rüptüre, pro-inflamatuar mediatörlerin üretimini arttırarak pulmoner hasara yol açabileceği ve KAH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldü.

Korhonen ve ark. (100), Cunha ve ark (113) ve Marshall ve ark. (97) KAH'lı vakalarda hava kaçağı sendromunun daha sık olduğunu saptamışlardır. Redline ve ark. (50) 371 yenidoğanı kapsayan çalışmalarında hava kaçağı sendromu varlığının KAH gelişimini 3 kat arttırdığını bildirmişlerdir. KAH'lı vakalarımızın hiçbirinde hava kaçağı sendromu yoktu. Vaka sayımızın az olmasının bu farklılığı yaratıyor olabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda nozokomiyal infeksiyonun varlığının KAH gelişiminde bir risk faktörü olduğuna dikkat çekilmiştir. Hernandez-Ronquillo ve ark. (95), Marshall ve ark. (97), Rojas ve ark. (36) sepsisin KAH riskini anlamlı derecede arttırdığını saptamalarına karşın, Cunha ve ark. (113) sepsis ve KAH arasında ilişki kaydetmemişlerdir. Bunun hasta sayısındaki kısıtlılığa bağlı olabileceğini söylemişlerdir. Çalışmamızda da vaka sayısı sınırlı olmasına karşın sepsisi KAH için önemli risk faktörü olarak saptadık. Hastada sepsis olması olmayanlara göre KAH riskini 28,75 arttırmaktadır.

Prematüritenin morbiditelerinden olan ROP, apne ve NEK, KAH gelişen grupta anlamlı derecede yüksek saptandı. KAH gelişen tüm olgularda apne gözlenmesi nedeniyle bu hastalara teofilin tedavisi uygulanmıştı. KAH gelişen grubun KAH gelişmeyen gruba göre daha immatür olması beklenildiği gibi morbidite oranlarını artırmaktadır.

Fototerapi almaları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmazken, fototerapi alma süresi KAH olan grupta daha uzundu. Fototerapinin antioksidan sistemleri olumsuz etkileyerek KAH gelişimine katkıda bulunabileceği düşünüldü. Literatürde fototerapinin KAH gelişimi üzerine etkisi ile ilgili bir veriye rastlanmadı.

Korhonen ve ark. (100), Hernandez-Ronquillo ve ark. (95) KAH gelişen olgulara daha sık kan transfüzyonu yapıldığını ve bunun KAH gelişiminde risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda KAH'lı olgularımızın hepsi transfüzyon almıştı ve eritrosit süspansiyonu transfüzyonu sayısı KAH gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksekti. KAH gelişen olguların daha erken gebelik haftasında doğması, daha uzun süre ventilatör tedavisi gerektirip, tetkik amaçlı alınan kanlar nedeniyle iyatrojenik anemiye girmelerinin sık transfüzyon nedeni olduğu düşünüldü. Bununla birlikte transfüzyonla kan volümünün artırılması, pulmoner akımı da artırarak KAH riskini artırıyor olabilir (95). Ayrıca prematürel transfüzyonla alınan demir yükünü asimile edecek yeterli kapasiteye sahip değildirler (100). Demir, süperoksit anyonu ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girerek toksik hidroksil radikallerine dönüşür. Bu oksidatif stres hücresel ve moleküler değişiklikleri uyararak ve akciğerde kalıcı değişikliklere neden olarak KAH oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (95).

Marshall ve ark. (97) ilk 5 günde fazla sıvı alan yenidoğanlarda daha sık KAH geliştiğini, KAH gelişenlerin ilk günlerdeki tartı kayıplarının daha az olduğunu saptamışlardır. Cunha ve ark. (113) ise ilk 7 gündeki sıvı alımının KAH ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir. Tammela ve Koivisto (120) yaptıkları randomize kontrollü çalışmada bir ay boyunca düşük hacimde sıvı verilen ÇDDA yenidoğanlarda daha az oranda KAH geliştiğini

göstermişlerdir. Çalışmamızda gruplar arasında ilk gün sıvı alımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. KAH gelişenlerde alınan sıvı miktarı daha fazlaydı. Postnatal ilk günler içinde ağırlık kaybetmeyen bebeklerde KAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte çalışmamızda 1. ve 2. gün tartı kayıp ve alımları açısından gruplar arasında fark saptamadık (59,121).

Grupların beslenme durumları karşılaştırıldığında; KAH gelişen hastaların enteral beslenmeye başlama günü ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri daha geçti. Bu durum bu bebeklerin daha uzun süre mekanik ventilatörde kalmasına, araya giren diğer morbiditeler nedeniyle (sepsis, NEK gibi) beslenmelerinin aksamasına bağlandı.

KAH'a yol açan risk faktörlerinin yanı sıra KAH ile IGF-1 ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda öncelikle literatürde bildirilen IGF-1 düzeylerini etkileyen faktörler açısından olgular değerlendirildi. Annede preeklampsinin varlığı, anne yaşı, cinsiyet, gebelik haftası, SGA doğum, tiroid hormonları, sepsis varlığı, transfüzyon yapılmasının IGF-1 düzeylerini etkilemediği saptandı.

IGF-1'in KAH patogenezindeki rolü genellikle deneysel çalışmalara dayanmaktadır. IGF-1 hücre bölünmesi ve farklılaşmasında önemlidir. İnflamatuar cevap olarak değişik hücreler IGF-1 üretebilir. İdiopatik pulmoner fibrozisli hastaların akciğer biyopsilerinde mezenkimal hücreler, epitelyal hücreler ve makrofajlarda IGF-1 ekspresyonu gösterilmiştir. IGF-1'in IGF-1R'e bağlanması artmış kollajen yapımına, akciğer fibroblastlarında artışa yol açar. Böylece inflammatuar akciğer hasarına katkıda bulunur (13).

IGF-1'in KAH patogenezindeki rolü ile ilgili olarak ise pek az sayıda insan çalışması bulunmaktadır. Chetty ve ark. (3) yenidoğan otopsilerini inceledikleri çalışmalarında RDS'li yenidoğanların akciğerlerinde alveolar epitelde IGF-1 ekspresyonu mevcutken, KAH olan yenidoğanlarda özellikle vasküler yapıların çevresindeki mezenkimal hücrelerde IGF-1'i artmış olarak saptamışlardır. Bu çalışmada hayvan çalışmalarında olduğu gibi hiperoksik hasarlı akciğerde artmış IGF-1 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda KAH patogenezinde rolü olduğu öne sürülen IGF-1'in serum düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Daha önce Hellström ve ark. (14) tarafından prematüre yenidoğanlarda yapılan çalışmada düşük IGF-1 düzeyleri ROP ile ilişkili bulunmuş, ve diğer morbiditelerin de daha sık görüldüğü saptanmıştı. IGF-1 normal retinal damar gelişiminde kritik rol oynar ve erken neonatal dönemdeki düşük seviyeler vasküler gelişimi durdurur ve takiben proliferatif ROP görülür (16). Olgularımızda IGF-1 düzeyleri ile ROP arasında ilişki saptamadık. Olgularımızın birçoğu postnatal 36.haftada mekanik

ventilatöre bağı olduğu veya yaşamadığı için retina muayeneleri yapılamamıştır. Literatürdeki çalışmalarda olgu sayısının fazla olmasına karşın bizim olgularımızın sayıca az olması uygun bir karşılaştırma yapmamızı sınırlamıştır.

IGF-1 düzeylerinin KAH gelişimini öngören bir parametre olarak kullanılabilirliğini araştırdığımızda 1. gün IGF-1 düzeyi 9,67 ng/ml ve 7. gün IGF-1 7,26 ng/ml altındaki değerler için KAH'ı öngörmeye özgüllüğünün ve duyarlılığının düşük olduğu belirlendi. IGF-1'in doğum sırasında düşük olması ve sonrasında düşük seyretmesi ile KAH gelişimini ilişkili bulmadık. Oysa ki Hellström ve ark. (14) ROP ve KAH, IVK ve NEK gibi diğer morbiditelerin geliştiği prematürelde IGF-1 düzeylerinin doğumdan sonra düşük seyrettiklerini, ROP ve diğer morbiditelerin gelişmediği grupta ise hızla yükselme eğiliminde olduğunu bulmuşlardır.

KAH gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırıldığında her iki grupta da postnatal 7. günde IGF-1 düzeylerinin düştüğünü daha sonra tekrar yükselmeye başladığını saptadık, KAH olan grupta daha az bir yükselme vardı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. KAH olan gruptaki hasta sayımızın az olması anlamlı bir fark bulamamamıza neden olmuş olabilir. Çetinkaya ve ark. (122) kongre bildirimlerinde benzer şekilde serum IGF-1 düzeyleri ile KAH arasında ilişki saptamamışlardır.

Büyükkayhan ve ark. (123) prematüre yenidoğanlarda 7. gün IGF-1 değerlerini anne sütü ile beslenenlerde, formula ile beslenenlere göre daha yüksek saptamışlardır. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Term bebeklerde ise anne sütü ile beslenenlerdeki IGF-1 düzeyleri formula ile beslenenlere göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Anne sütü ile beslenmenin IGF-1 düzeylerini artırdığı görülmektedir. Olgularımızda IGF-1 28. gün değeri anne sütü ve formula ile beslenenlerde, sadece anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatür verileri ile çelişmektedir.

İntestinal mukozada IGF reseptörleri bulunmaktadır. IGF-1 muhtemelen intestinal gelişimde trofik rol oynamaktadır (124). Çetinkaya ve ark. (122) IGF-1 seviyeleri ile NEK arasında ilişki saptamamışlardır. Bizim olgularımızda IGF-1'in 28. gün değeri ile NEK arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı. NEK varlığı düşük IGF-1 düzeyleri ile ilişkiliydi. Literatürde, hayvan çalışmalarında oral IGF-1 verilmesinin gastrointestinal sistem maturasyonuna önemli pozitif etki yaptığı gösterilmiştir (125). NEK gelişiminde IGF-1 düzeylerinin düşüklüğü rol oynuyor olabilir.

Sonuç olarak literatür verileri ile uyumlu olarak annede koryoamniyonit varlığını, antenatal steroid uygulanmamış olmasını, gebelik haftasının küçük, doğum ağırlığının düşük

olmasını, NSVY ile doğum gerçekleşmesini KAH gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak bulduk. KAH ile IGF-1 arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve erken gösterge olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıdaki olguyu içeren büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

SONUÇLAR

KAH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini ele almayı, IGF-1 düzeyleri ile KAH arasındaki ilişkiyi ve IGF-1 düzeylerinin KAH'ı öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırdığımız bu çalışmada 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan prematüre yenidoğanlar postnatal olarak takip edildi. KAH geliştirenler Grup 1, geliştirmeyenler Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

1. Çalışmaya 32 erkek ve 35 kızdan oluşan 67 yenidoğan alındı. KAH gelişen 12 olgu vardı.
2. Grupların prenatal ve natal özellikleri değerlendirildiğinde; KAH gelişen grupta gebelik haftası daha küçük, doğum ağırlığı daha düşük, NSVY ile doğum oranı daha yüksekti. Annelerdeki risk faktörleri incelendiğinde KAH gelişenlerin annelerinde koryoamniyonit, antenatal kanama oranı daha yüksek saptandı. Buna karşın antenatal steroid uygulanma oranı daha düşük bulundu.
3. Postnatal özellikler incelendiğinde; KAH gelişen olgularda RDS Tip 1, akciğer grafisinde şiddetli RDS bulguları, sürfaktan uygulanması daha sıklıkla. İlk 48 saatteki pH değerleri daha düşük, PaCO₂ değerleri daha yüksekti. Mekanik ventilatöre bağlanma oranı ve mekanik ventilatörde kalma süreleri daha uzundu, daha yüksek hızlarda ventilasyon uygulanmıştı, daha uzun süre oksijen tedavisi almışlardı. Sepsis, ROP, apne, NEK daha sık saptandı. Fototerapi uygulanma süresi, transfüzyon sayısı, ilk gün verilen intravenöz sıvı miktarı daha fazlaydı. KAH gelişen olgular daha geç enteral beslenmeye başlamışlardı ve tam enteral beslenmeye geçiş günleri daha geçti. Olguların bir kısmı hiç enteral beslenememişti.

4. KAH gelişen olguların hastanede kalım süreleri daha uzundu. Eksitus oranı anlamlı derecede yüksekti.
5. Annede koryoamniyonit varlığının KAH gelişimini 12,3 kat, antenatal kanama varlığının 6,3 kat, NSVY ile doğumun 89,3 kat, RDS olmasının 15,3 kat, sepsis olmasının 28,7 kat artırdığı saptandı. Antenatal steroid uygulanmasının ise KAH gelişimini %20 oranında azalttığı saptandı. Bu veriler literatür ile uyumluydu.
6. Gruplar IGF-1 düzeyleri açısından karşılaştırıldığında Grup 1'de 1. gün IGF-1 değerleri Grup 2'ye göre daha yüksekti, aradaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bir fark olarak belirlendi. Diğer günlerde anlamlı bir fark yoktu.
7. Gruplar seri olarak alınan IGF-1 değerlerinin değişkenlikleri açısından karşılaştırıldığında, KAH gelişen olgularda 1. gün ile 14. ve 28. gün IGF-1 değerleri arasında anlamlı fark vardı. 1. gün IGF-1 değerleri anlamlı olarak yüksekti. KAH gelişmeyen olgularda 7. gündeki IGF-1 değerleri 1., 14. ve 28. günlerdeki IGF-1 değerlerine göre düşüktü.
8. IGF-1 düzeylerini etkileyen anne yaşı, annede preeklampsi varlığı, cinsiyet, gebelik haftası, SGA doğum, tiroid hormonları düzeyleri, sepsis varlığı, transfüzyon yapılması açısından olgular karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı.
9. 28. gün IGF-1 değerleri ile anne sütü ve formula ile beslenme arasında hafif derecede pozitif ilişki saptandı. IGF-1 düzeyleri sadece anne sütü ile beslenenlere göre daha yüksekti.
10. 28. gün IGF-1 düzeyleri ile NEK varlığı arasında orta derecede pozitif ilişki saptandı, NEK varlığı IGF-1 düzeylerini düşürüyordu.
11. IGF-1'in KAH'ı öngören bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırıldığında 1. gün ve 7. gün IGF-1 değerlerinin özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğu saptandı.
12. KAH ile IGF-1 arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve erken gösterge olarak kullanılabilmesi için daha fazla sayıdaki olguyu içeren büyük, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısına varıldı.

ÖZET

Neonatoloji alanındaki gelişmelerle birlikte aşırı derecede düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam oranları artmış, kronik akciğer hastalığının tanımı büyük ölçüde değişmiştir. Bununla birlikte prematüre doğumların uzun dönemdeki en önemli sonucu olan bu antitenin etyolojisi ve öncü göstergeleri halen belirsizdir. Kronik akciğer hastalığına yol açan risk faktörleri ve kronik akciğer hastalığı ile serum “insulin-like growth factor-1” düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırdığımız çalışmamıza 34 gebelik haftası ve öncesinde doğan 67 olgu prospektif olarak alındı. Kronik akciğer hastalığı geliştirenler Grup 1 (n=12) ve geliştirmeyenler Grup 2 (n=55) olarak ayrıldı. Prenatal, natal ve postnatal özellikleri kayıt edildi. Tüm olgulardan postnatal 1, 7, 14 ve 28. günlerde kan örneği alınarak serum “insulin-like growth factor-1” düzeylerine bakıldı.

Annede koryoamniyonit, antenatal kanama varlığı, antenatal steroid uygulanmamış olması, normal spontan yol ile doğumun gerçekleşmesi, respiratuar distres sendromu gelişimi ve sepsis varlığı risk faktörü olarak bulundu. Annede koryoamniyonit varlığının kronik akciğer hastalığı gelişimini 12,3 kat, antenatal kanama varlığının 6,3 kat, normal spontan yol ile doğumun 89,3 kat, respiratuar distres sendromu olmasının 15,3 kat, sepsis olmasının 28,7 kat artırdığı saptandı. Antenatal steroid uygulanmasının ise kronik akciğer hastalığı gelişimini %20 oranında azalttığı belirlendi. Bu veriler literatür ile uyumluydu.

“Insulin-like growth factor-1” düzeylerini etkileyen anne yaşı, annede preeklampsi varlığı, cinsiyet, gebelik haftası, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı doğum, tiroid hormonları düzeyleri, sepsis varlığı, transfüzyon yapılması açısından olgular karşılaştırıldığında gruplar arası fark saptanmadı.

Kronik akciğer hastalığı gelişenlerde sadece 1. gün “insulin-like growth factor-1” değerleri gelişmeyenlere göre daha yüksekti. Aradaki fark sınırdan anlamlıydı.

“Insulin-like growth factor-1”in kronik akciğer hastalığını öngören bir parametre olarak kullanılıp kullanılmayacağı araştırıldığında 1. gün ve 7. gün “insulin-like growth factor-1” değerlerinin özgüllük ve duyarlılığının düşük olduğu saptandı.

Çalışmamızda “insulin-like growth factor-1” düzeyleri ile kronik akciğer hastalığı arasında ilişki saptamadık. Olgu sayımızın az olmasının uygun değerlendirme yapmamızı engellediği ve daha geniş çaplı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Prematüre yenidoğan, kronik akciğer hastalığı, risk faktörleri, insulin-like growth factor-1

THE RELATION BETWEEN SERUM LEVELS OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR-1 AND CHRONIC LUNG DISEASE OF PREMATURITY

SUMMARY

With recent advances in perinatal care which has improved the survival rates of very low birth weight newborn infants, the definition of chronic lung disease has immensely changed. However the etiology and predictive factors of this entity which is the most important consequence of the premature delivery at long term remains obscure. 67 infants less than or equal to 34 weeks of gestational age were recruited prospectively to our study in order to investigate independent risk factors associated with chronic lung disease and to determine the relation between serum “insulin like growth factor-1” levels and chronic lung disease. Those infants who developed chronic lung disease were designated as Group 1 (n=12) and those who did not as Group 2 (n=55). Prenatal, natal and postnatal data of the cases were recorded. Serum “insulin like growth factor-1” levels were measured from venous blood samples of each infant on days 1, 7, 14 and 28 after birth.

The results of this study showed that the presence of chorioamnionitis, antenatal bleeding, vaginal delivery, the development of respiratory distress syndrome and postnatal sepsis were significant risk factors associated with the development of chronic lung disease. Chorioamnionitis increased the risk of the development of chronic lung disease by 12.3 fold antenatal bleeding by 6.3 fold, vaginal delivery by 89.3 fold, respiratory distress syndrome by

15.3 fold, and postnatal sepsis by 28.7 fold. However administration of antenatal steroid significantly reduced (odds ratio; 20) the development of chronic lung disease. These results were in accordance with previous studies.

There were no significant differences among groups in terms of factors affecting the serum level of “insulin like growth factor-1” such as maternal age, preeclampsia, gender, gestational age, small for gestational age, thyroid hormone status, sepsis and blood transfusion status. Only the serum “insulin like growth factor-1” levels of infants in Group 1 on day 1 samples was higher than those in Group 2 with borderline significance. The sensitivity and specificity of day 1 and day 7 serum “insulin like growth factor-1” levels were found to be low in predicting the development of chronic lung disease of prematurity. We could not find any relation between chronic lung disease and serum “insulin like growth factor-1” levels in our study and concluded that the low number of infants with chronic lung disease could have limited the evaluation of this association. Further and larger studies are required in this respect.

Key words: premature infant, chronic lung disease, risk factors, insulin-like growth factor-1

KAYNAKLAR

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary disease. N Engl J Med 1967;276:357-68.
2. Sweet DG, Halliday HL, Warner JA. Airway remodelling in chronic lung disease of prematurity. Paediatr Respir Rev 2002;3:140-6.
3. Chetty A, Andersson S, Lassus P, Nielsen HC. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and IGF-1 Receptor (IGF-1R) expression in human lung in RDS and BPD. Pediatr Pulmonol 2004;37:128-36.
4. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. Semin Neonatol 2003;8:63-71.
5. Çoban A. Yenidoğanda solunum sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). Pediatri 1'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.380-2.
6. Tansuğ N. Kronik akciğer hastalığı. Yurdakök M, Erdem G. (editörler) Neonatoloji'de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004. s.495-9.
7. Özçelik U. Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı ve izlemi. Katkı Pediatri Dergisi 2005;27(5):471-8.
8. Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child 1995;73:F1-F3.
9. Speer CP. Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. Paediatr Respir Rev 2004;5:241-4.

10. Primhak RA. Discharge and aftercare in chronic lung disease of the newborn. *Semin Neonatol* 2003;8:117-26.
11. Currie AE, Kelly M, Vyas JR, Pandya H, Field D, Kotecha S. Fibroblast mitogenic activity of lung lavage fluid from infants with chronic lung disease of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:193-7.
12. Chetty A, Nielsen HC. Regulation of cell proliferation by insulin-like growth factor-1 in hyperoxia-exposed neonatal rat lung. *Mol Genet and Metab* 2002;75:265-75.
13. Price WA, Moats-Staats BM, Stiles AD. Pro and anti-inflammatory cytokines regulate insulin-like growth factor binding protein production by fetal rat lung fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26:283-9.
14. Hellström A, Engström E, Hard AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Nikkalsen A et al. Postnatal serum insulin-like growth factor 1 deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003;112:1016-20.
15. Hikino S, Ihara K, Yamamoto J, Takahata Y, Nakayama H, Kınukawa N et al. Physical growth and retinopathy in preterm infants: involvement of IGF-1 and GH. *Pediatr Res* 2001;732-6.
16. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatol* 2003;8:469-73.
17. Dağoğlu T. Prematürite. Yurdakök M, Erdem G (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara; Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.123-9.
18. Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intraterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelik. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler). *Pediatrici 1'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.326-42.
19. Abu-Shawees JM, Baird TM, Martin RJ. Apnea and bradycardia of prematurity. In: Greenough A, Milner AD (Eds.). *Neonatal respiratory disorders*. 2nd ed. London: Arnold; 2003. p.423-36.
20. Halliday HL. Respiratory distress syndrome. In: Greenough A, Milner AD (Eds.). *Neonatal respiratory disorders*. 2nd ed. London: Arnold; 2003.p.247-71.
21. Yiğit Ő. Respiratuvar distres sendromu. Yurdakök M, Erdem G. (Editörler). *Neonatoloji'de*. Ankara; Güneş Tıp Kitapevi; 2004. s.439-43.

22. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome:an update. *Respir Care* 2003;48:279-86.
23. Lacaze-Masmonteil T. Exogenous surfactant therapy:newer developments. *Semin Neonatol* 2003;8:433-40.
24. Merrill JD, Ballard RA. Pulmonary surfactant for neonatal respiratory disorders. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:149-54.
25. Stoll BJ, Kliegman RM. Nervous system disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2004. p.561-9.
26. Satar M. Prematüre bebeklerde intraventriküler kanama. *Türkiye Klinikleri Pediatri* 2004;2:387-95.
27. Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing enterocolitis and short bowel syndrome. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA.(Eds). *Avery's Disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2005. p.1123-33.
28. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986;33:179-201.
29. Madan A, Good WV. Disorders of the eye. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA.(Eds). *Avery's Disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2005. p.1539-55.
30. Acunaş B, Esgin H, Vatansever Ü, Altıay S, Karasalihoğlu S, Pala Ö. Prematüre retinopatisinde risk faktörleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;42:493-500.
31. Arsan S. Prematüre retinopatisi. *Türkiye Klinikleri Pediatri*. 2004;2:382-6.
32. Cylman RI. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA.(Eds). *Avery's Disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2005. p.816-26.
33. Arsan S. Patent duktus arteriosus ve tedavisi. *Preterm doğum ve prematüre bebek kitabı'nda*. *Türk Neonatoloji Derneği Ankara neonatoloji günleri*. Ankara 2005. s.51-55.
34. Van Marter LJ. Strategies for preventing bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2005;17:174-80.

35. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004;114:1305-11.
36. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995; 126:605-10.
37. Sosenko IRS, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. In: Greenough A, Milner AD (Eds.). *Neonatal respiratory disorders*. 2nd ed. London: Arnold; 2003. p.399-422.
38. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
39. Tekinalp G, Aygün C. Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı. Özalp İ, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler). *Pediatride gelişmeler'de*. Ankara: Hacettepe Tıp Fakültesi yayınları; 1999. s.261-9.
40. Banks-Randall BA, Ballard RA. Bronchopulmonary dysplasia. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA.(Eds). *Avery's Disease of the newborn*. 8th ed. Philadelphia. Elsevier Saunders; 2005. p.723-36.
41. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:73-81.
42. Monte LFV, Filho LVFS, Miyoshi MH, Rozov T. Bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81(2):99-110.
43. Asikainen TM, White CW. Antioxidant defenses in preterm lung:role for hypoxia-inducible factors in BPD? *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;203:177-88.
44. Clark H, Clark LS. The genetics of neonatal respiratory disease. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:271-82.
45. Weber B, Borkhardt A, Stoll-Becker S, Reiss I, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein A genes and the risk of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Turk J Pediatr* 2000;42:181-5.
46. Koç E. Yeni bronkopulmoner displazi. *Türkiye Klinikleri, Pediatri* 2004;2:396-402.
47. Li YH, Tullus K. Microbial infection and inflammation in the development of chronic lung disease of prematurity. *Microbes Infect* 2002;4:723-32.

48. Zoban P, Cerny M. Immature lung and acute lung injury. *Physiol Res* 2003;52:507-16.
49. Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics* 1994;93:712-8.
50. Redline RW, Wilson-Costello D, Hack M. Placental and other perinatal risk factors for chronic lung disease in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 2002;52:713-9.
51. Couroucli XI, Welty SE, Ramsay PL, Wearden ME, Fuentes-Garcia FJ, Ni J et al. Detection of micrororganisms in the tracheal aspirates of preterm infants by polymerase chain reaction: association of adenovirus infection with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2000;47:225-32.
52. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:9-17.
53. Cornette L. Fetal and neonatal inflammatory response and adverse outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004;9:459-70.
54. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Moss TJ, Gore Ervin M, Padury JF et al. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1656-61.
55. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641-3.
56. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Newnham J, Brennan S, Sly PD. Antenatal endotoxin and glucocorticoid effects on lung morphometry in preterm lambs. *Pediatr Res* 2000;48:782-8.
57. Hitti J, Krohn MA, Patton DL, Tarczy-Hornoch P, Hiller SL, Cassen EM et al. Amniotic fluid tumor necrosis factor-alpha and the risk of respiratory distress syndrome among preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:50-6.
58. Subhedar NV, Shaw NJ. Changes in pulmonary arterial pressure in preterm infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:243-7.
59. Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Kuban KC. Hydration during the first days of life and the risk of bronchopulmonary dysplasia in low birth weight infants. *J Pediatr* 1990;116:942-9.

60. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003;8:39-49.
61. Weinberg B, Laskin DL, Heck DE, Laskin JD. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;181:60-7.
62. Stoll BJ, Kliegman RM. Respiratory tract disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2004. p.573-88.
63. Toce SS, Farrell PM, Leativ LA, Samuels DP, Edwards DK. Clinical and roentgenographic scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1984;138(6):581-5.
64. Ovalı F. Bronkopulmoner displazi. Dağoğlu T (Editör). *Neonatoloji'de*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi; 2000. s.321-9.
65. Lyon A. The management of chronic lung disease. *Curr Pediatr* 2002;12;7-12.
66. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia: A review. *Clin Perinatol* 25: 1998;177-202.
67. Iles R, Edmunds A. Prediction of early outcome in resolving chronic lung disease of prematurity after discharge from hospital. *Arch Dis Child* 1996;74:304-8.
68. Nievass FF, Chernick V. Bronchopulmonary dysplasia: an update for the pediatrician. *Clin Pediatr* 2002;41:77-85.
69. Rush MG, Hazinski TA. Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:563-9.
70. Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J, Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1999;103:610-8.
71. Parker TA, Abman H. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:51-62.
72. American Academy of Pediatrics-Committee on Fetus and Newborn- Canadian Pediatrics Society-Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-8.

73. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003;8:83-91.
74. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CWNL. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-40.
75. Shah V, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn MS. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates (Cochrane Review). In: *Cochrane Library Issue 4, 2001*. Oxford: Update Software, CD 001969.
76. Halliday HL. Postnatal steroids and chronic lung disease in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:245-8.
77. Watterberg K, Gerdes J, Cook K. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res*. 2001;50:190-5.
78. Üçsel R. Bronkopulmoner displazi. Özek E (Editör). *Yenidoğan döneminde konvansiyonel mekanik ventilasyon'da*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2002. s.229-39.
79. Ergin H. Bronkopulmoner displazi. *Çocuk Solunum Dergisi özel sayı* 2005;70-5.
80. Banderia T, Nunes T. Long-term follow-up of chronic lung disease of infancy. *Pediatr Pulmonol*, 2004;26:106-7.
81. Katz-Salamon M, Gerner EM, Jonsson B, Langercrantz H. Early motor and mental development in very preterm infants with chronic lung disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:1-6.
82. Halliday HL. Prevention strategies of chronic lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004;26:103-5.
83. Suguihara C, Lessa AC. Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants. *Journal Pediatr (Rio J)* 2005;81:69-78.
84. Haliday HL. Use of steroids in perinatal period. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:321-7.
85. Krein PM, Winston BW. Roles for insulin-like growth factor 1 and transforming growth factor- β in fibrotic lung disease. *Chest* 2002;122:289-93.

86. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids:regulation and functions. *Endocr Rev* 1997;18(6):801-31.
87. Engström E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellström A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-1 among preterm infants. *Pediatr Res* 2005;57:605-10.
88. Veness-Meehan KA, Moats-Staats BM, Price WA, Stiles AD. Re-emergence of fetal pattern of insulin-like growth factor expression during hyperoxic rat lung injury. *Am J Respir Cell Moll Biol* 1997;16:538-48.
89. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* 1995;126:122-7.
90. 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.
91. Ovalı F. İntrauterin büyüme bozuklukları. Yurdakök M, Erdem G. (editörler) *Neonatoloji*'de. Ankara; Güneş Kitabevi; 2004. s.132-43.
92. Greenough A, Robertson NRC. Acute respiratory disease in the newborn. In: Rennie JM, Robertson NRC (Eds.). *Textbook of Neonatology*. 3th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p.481-514.
93. International Committee for the classification of retinopathy of prematurity The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123(7):991-9.
94. Stormorken A, Powell KR. Sepsis and shock. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds.). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p.846-50.
95. Hernandez-Ronquillo L, Tellez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Salinas-Ramirez V, Zapata-Pallagi JA, Silva O. Risk factors for the development of bronchopulmonary dysplasia: a case control study. *Arch Med Res* 2004;35:549-53.
96. Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1991;119:285-92.
97. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:1345-50.

98. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269:40-4.
99. Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003;111:483-7.
100. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in cohort of very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999;54:245-58.
101. Hakulinen A, Heinonen K, Jokela V, Keikara O. Occurrence, predictive factors and associated morbidity of BPD in preterm birth cohort. *Perinat Med* 1988;16:437-46.
102. Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1096-101.
103. Tumban TRJ, Rollins MD, Patterson C, Halliday HL. Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. *Arch Dis Child* 1991;66:52-4.
104. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210-5.
105. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Eviton A, Pagano M, Moore M et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140(2):171-6.
106. Arad I, Baras M, Gofin R, Bar-Oz B, Peleg O. Does parity affect the neonatal outcome of very-low-birth-weight infants? *Eur J Obstet Gynecol Reprod B* 2001;94:283-9.
107. Gelişen O. Erken doğum. Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A (Editörler). *Obstetrik maternal-fetal tıp-perinatoloji'de*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2001. s.1149-55.
108. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
109. Bogess KA, Bailit JL, Singer ME, Parisi VM, Mercer BM. Projected benefits of universal or scheduled antepartum corticosteroids to prevent neonatal morbidity: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1415-23.

110. Harding JE, Pang J, Knight DB, Liggins GC. Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):131-9.
111. Yurdakök M. Bronkopulmoner displazi fizyopatolojisi. 2. Neonatoloji Günleri Özet Kitabı s.32-7, İstanbul,2005.
112. French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
113. Cuncha GS, Mezzacappa-Filho F, Ribeiro JD. Risk factors for bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight newborns treated with mechanical ventilation in first week of life. *J Trop Pediatr* 2005;51:334-40.
114. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81-94.
115. Ni Changhaile M, Higgins B, Laffey JG. Permissive hypercapnia:role in protective lung ventilatory strategies. *Curr Opin Crit Care* 2005;11(1):56-62.
116. Ikonen RS, Janas MO, Koidikko MJ, Laippala P, Kuusinen EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leucomalacia in preterm infants:relationship to cerebral palsy. *Acta Pediatr* 1992;81:802-7.
117. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. *Pediatrics* 1999;104:1082-8.
118. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. *J Pediatr* 1989;115:115-20.
119. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol.* 2002;7:353-60.
120. Tammela OK, Koivisto ME. Fluid restriction for preventing bronchopulmonary dysplasia? Reduced fluid intake during the first week of life improves the outcome of low-birth-weight infants. *Acta Pediatr* 1992;81:207-12.
121. Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987;79:26-30.
122. Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H, Özmen A. Serum insülin benzeri büyüme faktör (IGF-1) düzeyleri ile prematüre retinopatisi arasındaki ilişki. 1. Uludağ Pediatri Kış Kongresi Özet Kitabı s.156, Bursa, 2005.

123. Büyükkayhan D, Tanzer F, Erselcan T, Çınar Z, Yöner Ö. Umbilical serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in newborns: Effects of gestational age, postnatal age and nutrition. *Int J Vitam Nutr Res* 2003;73:343-6.
124. Fant ME, Weisoly D. Insulin and insulin-like growth factors in human development: Implications for the perinatal period. *Semin Perinatol* 2001;25:426-35.
125. Xu RJ, Mellor DJ, Birtles MJ, Breier BH, Gluckman PD. Effects of oral IGF-1 or IGF-2 on digestive organ growth in newborn piglets. *Biol Neonate* 1994;66:280-7.

EKLER

EK 1



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 16

Karar Tarihi : 16.12.2004

1-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 16.12.2004 tarihinde "Serum insülin - like growth faktör - 1 düzeyleri ile prematüre yenidoğanın kronik akciğer hastalığı arasındaki ilişkisi" adlı TÜTFEK-2004/150 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Nükhet ALADAĞ'ın tez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya tüm üyeler katıldı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Prof.Dr.Betül ACUNAŞ olduğu; Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklarasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı
katılmadı

Yrd. Doç. Dr. Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Şemsi ALTANER
Üye
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Biyokimya Uzmanı

Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652

EK 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “serum insülin-like growth faktör-1 düzeyleri ile prematüre yenidoğanın kronik akciğer hasatalığı arasındaki ilişki”dir. Bu araştırmanın amacı, seri olarak alınan IGF-1 düzeylerinin kronik akciğer hastalığını (KAH) öngören bir gösterge olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır. Bu araştırmada bebeğinizden haftada bir kez diğer tetkik kanları alınırken 1 ml. kan alınacaktır. Toplam dört kan örneği alınacaktır. Araştırmada yer alacak bebeklerin sayısı yaklaşık olarak 100’dir.

Bu araştırmada bebeğiniz için 1 ml daha fazla kan alınması dışında herhangi bir riski yoktur. KAH hem kısa hem de uzun dönemde önemli sonuçları olan bir hastalıktır. Prematüre bebeklerde KAH %10-20 oranında görülmektedir. KAH olan bebekler olmayanlara göre daha uzun süre hastanede yatmakta, ilk bir yıl içinde akciğer infeksiyonları nedeniyle tekrar hastaneye yatış oranları yüksektir. Çalışmadaki amacımız böyle önemli bir hastalık için erken tanıyan bir gösterge bulmaktır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0284 2357641-4900 no.lu telefondan Dr.Nükhet Aladağ’a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır ; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında bebeğin klinik durumuna bağlı olarak bebeğinizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; bebeğinizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Bebeğinize ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde bebeğinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bebeğime ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tarih ve İmza:

Tel.-Faks:

EK 3



T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

SAYI : B.30.2.TRK.0.00.00.01/ 59 - 1762
KONU :

EDİRNE

09 ŞUBAT 2005

Sayın Prof.Dr. Betül ACUNAŞ
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
EDİRNE

"Serum İnsülin-Like Growth Faktör 1 Düzeyleri İle Prematüre Yenidoğanın Kronik Akciğer Hastalığı Arasındaki İlişki" başlıklı bilimsel araştırma projenizin, 15 (on beş) ay süre ve 5.960-YTL ile desteklenmesine, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun 01.02.2005 tarih ve 39 sayılı toplantısında mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilimsel Araştırma Projeleri Yönergesi'nin 12. maddesi uyarınca düzenlenen ve ekte sunulan Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Sözleşmesi'nin tarafınızca imzalanarak 1 (bir) hafta içinde Rektörlüğe iletilmesi hususunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Nizamettin ŞENKÖYLÜ
Rektör Yardımcısı ve
Komisyon Başkanı

EK: 1 adet protokol sözleşmesi

2.1.2004 Fitnat VARDAR Şb.Md. H

Posta Adresi
Trakya Üniversitesi Rektörlüğü
22050 Karaağaç/ EDİRNE

Tel : (0284) 213 13 85 Faks : (0284) 225 08 48
Santral : (0284) 214 42 10-11-12-13