

İnvaziv mekanik ventilatör desteği alan yenidoğanlarda morbidite ve mortalite analizi

Mortality and morbidity analysis in neonates supported by invasive mechanical ventilation

Azer Kılıç Başkan, Özgül Salihoğlu, İlhan Tan, Bedir Akyol, Sami Hatipoğlu

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada invazif mekanik ventilasyon tedavisi alan yenidoğanların mortalite ve morbidite analizini yapmak, mekanik ventilasyon komplikasyonlarını irdelemek amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2009 tarihleri arasında invazif mekanik ventilasyon tedavisi alan 236 olgu çalışmaya dahil edildi. Vakaların prospektif olarak formlara kaydedilen doğumhane ve klinik verileri değerlendirildi.

Bulgular: Olgularımızın 123'ü erkekti, 201'i ≤ 37 gestasyon haftasında doğmuştu. Doğum ağırlıkları ortalaması 1870,8 \pm 921,8 gramdı. Ortalama gestasyon haftası 31,9 \pm 5 idi. Gestasyon haftası ≤ 34 olan 150 olgunun %13,3'üne (n=20) antenatal steroid uygulanmıştı. Vakaların %84,7'si hastanemizde doğurtulmuştu. Ortalama hastane yatış süresi 26,28 \pm 26,96 gündü. Mekanik ventilasyon endikasyonlarının başında respiratuar distres sendromu (n=100, %42,3), perinatal depresyon ve asfiksi (n=51, %21,6) ve sepsis (n=47, %19,9) gelmekteydi. Hastaların %33,5'inde (n=79) ventilatör komplikasyonu saptandı. Elliye di olguda nozokomiyal enfeksiyon, 30 olguda pulmoner hemoraji, 10 olguda pnömoni, 9 olguda pnömotoraks, 4 olguda ise atelektazi gelişmişti. Bronkopulmoner displazi %9,3 olguda, intrakraniyal kanama (≥ 3 . derece) %8,47 olguda, periventriküler lökomalazi %5,93 olguda, nekrotizan enterokolit (>evre 2) %0,42 olguda, prematüre retinopatisi (>evre 2) %2,96 olguda saptandı. Mortalite oranı %30,17'di. Mortalite oranı, gestasyon haftası <28 olan bebeklerde, gestasyon haftası >28 olan bebeklere kıyasla ve doğum ağırlığı ≤ 1000 gr olan bebeklerde, doğum ağırlığı >1000 gr olan bebeklere kıyasla anlamlı yüksekti (sırasıyla, p<0,05, p<0,05).

Sonuç: Düşük doğum ağırlığı ve düşük gestasyon haftası, mortalite ve kısa dönem morbidite açısından önemli risk faktörleriydi. Düşük sıklıkta antenatal steroid uygulamasının mortalite ve morbiditeyi artırma yönünde katkıda bulunmuş olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, invazif mekanik ventilasyon, mortalite, morbidite

ABSTRACT

Objectives: To evaluate mortality, morbidity, and invasive mechanical ventilation complications in mechanically ventilated neonates in a tertiary care hospital, Istanbul, Turkey.

Materials and methods: The neonates followed on invasive mechanical ventilation from January 2008 to December 2009 were included in the study. A chart is formed for each patient to record patient delivery room and clinical data prospectively.

Results: The study population consisted of 236 neonates. Eighty-five percent were born at ≤ 37 completed weeks of gestation (n=201). Fifty-two percent (n=123) were males. The mean gestational age was 31.9 \pm 5 weeks. The mean birthweight was 1870.8 \pm 921.8 g. Antenatal steroid rate was 13.3% (n=20) in 150 cases born at ≤ 34 weeks of gestation. Respiratory distress syndrome (n=100, 42,3%), perinatal depression and asphyxia (n=51, 21,6%), and sepsis (n=47, 19.9%) were the commonest indications. Mechanical ventilation related complications (nosocomial infection (n=57), pulmonary hemorrhage (n=30), pneumonia (n=10), pneumothorax (n=9), and atelectasis (n=4)) developed in 33.5% of neonates (n=79). Bronchopulmonary dysplasia was 9.3%, intracranial hemorrhage (\geq grade 3) 8.47%, periventricular leukomalacia 5.93%, necrotizing enterocolitis (>stage 2) 0.42%, and retinopathy of prematurity (>stage 2) 2.96%. Mortality rate was 30.17%. Neonates born at <28 weeks of gestation and with birthweight ≤ 1000 gram had statistically higher mortality rate than the neonates born at ≥ 28 weeks of gestation and with birth weight >1000 gram (p<0.05, p<0.05, respectively).

Conclusions: Low birthweight and low gestational age are important risk factors for neonatal mortality and morbidity. Low frequency of antenatal steroid use may be a contributing factor to increase neonatal mortality and morbidity. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(4): 483-492

Key words: Neonate, invasive mechanical ventilation, mortality, morbidity

Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul, Türkiye

Correspondence: Özgül Salihoğlu,

Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH, İstanbul, Türkiye Email adresi: fbozgulsalih@yahoo.com

Received: 20.09.2012, Accepted: 22.10.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

GİRİŞ

Yenidoğan dönemi doğumu izleyen ilk 28 günü kapsar. Bu dönemde yenidoğanın vücut işlevleri yeterli olgunluğa ulaşamamıştır. Yenidoğan tüm sistemlerini içeren biokimyasal ve fizyolojik değişiklikler ile ortama uyum sağlamak zorundadır. Bu dönemdeki uyum güçlükleri neonatal mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır.¹ Uyum güçlüğüne sık görüldüğü sistemlerin başında solunum sistemi gelmektedir. Solunum çabası yeterli olmayan veya solunumu olmayan bebeklerde oksijenizasyon ve ventilasyonu sağlamak amacıyla invazif mekanik ventilasyon (İMV) uygulaması yapılmaktadır.²

Ventilatör ihtiyacı olan yenidoğanların büyük çoğunluğunu yüksek riskli bebekler dediğimiz prenatal, natal ve postnatal dönemde etkilenen yenidoğanlar oluşturmaktadır. Ayrıca bu bebekler ventilatöre bağlanma nedenleri, umbilikal katater gibi uygulanan invazif girişimlerin fazlalığı ve de ventilatör komplikasyonları nedeniyle mortalite ve morbidite (nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), intrakranial kanama (İKK), prematüre retinopatisi (ROP), vb) açısından yüksek risk altındadır. Sonuç olarak, mekanik ventilasyon uygulaması mortalite ve morbidite oranlarını önemli ölçüde etkileyen bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır.^{3,4}

Bu çalışmada amaç; Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) 1 Ocak 2008-31 Aralık 2009 tarihleri arasında İMV tedavisi alan yenidoğanların ventilatör ilişkili komplikasyonları saptamak, mortalite ve kısa dönem morbidite analizini yapmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanemiz YYBÜ'nde 1 Ocak 2008-31 Aralık 2009 tarihleri arasında İMV tedavisi alan yenidoğanların hasta yakınlarından onamları alınarak prospektif olarak formlara kaydedilen verileri (anneye ait obstetrik ve demografik bilgiler, yenidoğana ait natal ve postnatal bilgiler, İMV endikasyonları, surfaktan uygulaması, mekanik ventilasyona bağlı gelişen komplikasyonlar, enteral ve total parenteral beslenme süresi (TPN) (gün), hasta başı ekokardiyografi bulguları, hastanede kalış ve İMV süreleri, transfüzyon uygulaması, santral venöz kateter (umbilikal arter-ven ve perkütan) süreleri, İMV uygulanan bebeklerde kısa dönem morbidite ve mortalite, nozokomiyal enfeksiyon) elektronik ortama aktarıldı. Gerekli etik kurul onayı alındı.

Çalışma değişkenlerinin tanımlanması

Tüm hastalara ait perinatal bilgiler kaydedildi. Gestasyon haftası (GH) son adet tarihi ve 22 GH'ndan önce yapılan obstetrik ultrason ölçümü ile belirlenip New Ballard yöntemi ile pediatri ya da yenidoğan uzmanı tarafından doğrulandı.⁵ Seçilmiş olgulara pediatrik kardioloji uzmanı tarafından ekokardiyografi, uzman radyolog tarafından 3. ve 10.günde kranial ultrasonografi, uzman oftalmolog tarafından 1500 gr ve altında veya 32 hafta ve altında doğan ve 1500 gr üzerinde olup klinik olarak problemleri olan bebeklerin postkonsepsiyonel 32. hafta veya postnatal 4-6 haftada retinopati muayenesi (uluslararası ROP sınıflandırması) yapıldı.⁶ NEK sınıflaması modifiye Bell sınıflamasına göre yapıldı.⁷ Seçilmiş respiratuar distress sendromlu (RDS), İMV gerektiren seçilmiş mekonyum aspirasyonu sendromlu (MAS) ve bronkopulmoner displazi olgulara surfaktan tedavisi (Survanta®, Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA, 4cc/kg.doz, endotrakeal) uygulandı. 1500gr altında tüm bebeklere yaşamın ilk gününden itibaren, 1500 gr üstünde ilk 3 gününde enteral beslenme öngörülme-yen tüm bebeklere total parenteral nütrisyon başlandı. BPD tanısı 32 haftanın altında doğanlarda yaşamın 28.gününde oksijen ihtiyacının olması ve düzeltilmiş 36.gestasyon haftasında oksijen ihtiyacı varlığı; 32 gestasyon haftası üstündekilere postnatal 56.günde oksijen ihtiyacı varlığı ile kondu.⁸ Bakteriyemi bulunan veya klinik semptomları olan vakalara klinik bulgu ve sepsis çalışmasına göre nozokomiyal enfeksiyon (sepsis, menenjit, vb) tanısı kondu. Vücut ısı değişikliği (hipotermi, hipertermi), solunum güçlüğü, apne, siyanoz, letarji, kusma, batın distansiyonu, vb. bulgular nozokomiyal enfeksiyon ile ilişkili klinik bulgu olarak kabul edildi.⁹ Sepsis çalışmasını tam kan sayımı, C-Reaktif Protein (CRP) (doğum sonrası 48. Saatte >10mg/L), periferik kan yayması ve immatür/total nötrofil (I/T) oranı, kültür (kan, idrar, beyin omurilik sıvısı, trakeal aspirat, kateter ucu, vb.), radyolojik görüntüleme yöntemleri kapsadı.⁹ İKK sınıflaması Papile sınıflamasına göre yapıldı.¹⁰ Periventriküler lökomalazi (PVL) tanısı kranial ultrason ile kondu ve kranial manyetik rezonans ile doğrulandı.¹⁰

Ünitemizin neonatal İMV yaklaşım protokolü

Solunum yetmezliği tanı kriterleri¹¹

Klinik kriterler:

- Retraksiyon (interkostal, supraklavikular, sup-rasternal)
- Hırıltılı solunum
- Dakikada >60 solunum sayısı

- Santral siyanoz (<%85 SPO₂)

- Dirençli apne

- Azalmış aktivite

Laboratuvar kriterler:

- PaCO₂ >60 mmHg

- FiO₂ 1,0 iken PaO₂ <50 mmHg veya oksijen satürasyonu < %80

- pH < 7,25, olarak kabul edilmektedir.

Başlangıç ventilatör parametreleri; dakika solunum sayısı 40/dakika, inspiryum zamanı 0,3-0,5 saniye, pozitif inspiratuar basınç 15cm H₂O, pozitif ekspiryum sonu basınç 4-6 cmH₂O, tidal hacim 4-6 ml/kg olarak ayarlanır. Hastanın klinik yanıtı (siyanoz, göğüs duvarında çekilme, kapiller perfüzyon, solunum sesleri) ve arter kan gazı değerine göre parametreler yeniden değerlendirilir. Otuzyedü GH altı olgularda, özellikle <32 GH'nda oksijen saturasyonu %88-95 (ortalama %92) arasında, ≥37 GH olgularda %92-98 arasında tutulur.¹¹

Mekanik ventilasyon Babylog 8000 plus (Senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon (SIMV) ± Hacim Garantili (VG)), Evita-Drager Neoflow (SIMV+Basınç Destekli Ventilasyon (PSV) marka neonatal ventilatörler ile uygulanır.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma süresince kliniğimize yatan 1413 yenidoğan içinde ventilatör tedavisi alan toplam 236 (%16,7) hasta çalışmaya katıldı. Bunların %52,1'i (n=123) erkek, %47,9'u (n=113) kız idi. Doğum ağırlıkları (DA) ortalaması 1870,8±921,8 gramdı. Gestasyon haftası (GH) ortalaması 31,95±5'di. Olguların %64,8'i (n= 153) sezaryen ile doğmuştu. Olguların %84,7'si (n=200) hastanemizde doğmuştu, %11,4'ü (n=27) diğer hastanelerden sevkliydi. Dokuz olgu (%3,8) ev doğumu olup hastanemiz Çocuk Acil Polikliniği'nden alınmıştı. Olguların %60,6'sına (n=143) doğumhanede aktif resüsitasyon uygulanmıştı. Ortalama hastane yatış süresi 26,28±26,96 gündü. Ortalama ventilatörde takip süresi 7,19±12,76 gündü. Ortalama TPN günü 13,15±12,57'di. Olguların %53'üne

(n=125) surfaktan uygulanmıştı. Ortalama umbilikal venöz kateter günü 4,51±3,35; umbilikal arter kateter günü 3,69±2,25; perkütan santral venöz kateter günü 9,14±7,42'ydi. Olguların %28,8'ine (n=68) Ig M'den zengin intravenöz immunglobulin, %39,4'üne (n=93) eritrosit süspansiyonu, %28,4'üne (n=67) de taze dondurulmuş plazma verilmişti.

Annelere ait obstetrik, dahili hastalıklar ve demografik veriler incelendiğinde (Tablo 1); anne yaş ortalaması 24,20±6,68 bulundu. Antenatal dönemde 34 GH ve altındaki 150 olgunun %13,3'üne (n=20) antenatal steroid tedavisi uygulanmıştı. En sık rastlanılan maternal obstetrik hastalıkların başında gebelikte üriner sistem enfeksiyonu (%12,7) ve preeklampsi (%11,4) gelmekteydi. Çoğul gebelik (%11), erken membran rüptürü (%9,3), dahili kronik hastalık ve ilgili ilaç kullanımı (%9,3) diğer sık görülen klinik sorunlardı. Bir annenin gebeliğinde HELLP Sendromu tanısı vardı. Annelere ilişkin özellikler Tablo 1'te özetlendi.

Tablo 1. Anneye ait obstetrik ve dahili klinik özellikler

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Üriner sistem enfeksiyonu	30	12,7
Preeklampsi	27	11,4
Çoğul gebelik	26	11
Erken membran rüptürü	22	9,3
Kronik hastalık ve ilaç kullanımı	22	9,3
Plasenta dekolmanı	17	7,2
Plasenta previa	16	6,8
Sefalopelvik uygunsuzluk	11	4,7
İnvitro fertilizasyon	10	4,2
Eklampsi	10	4,2
Oligohidroamnios	8	3,4
Hipertansiyon	7	3
Gestasyonel diabetes	7	3
Anhidramnios	6	2,5
Diabetes mellitus	5	2,1
Polihidroamnios	2	0,8
Korioamnionit (Kanıtlanmış)	2	0,8
HELLP Sendromu	1	0,4

Gestasyon haftaları değerlendirildiğinde; 55 olgunun (%23,3) 28 haftadan küçük, 52 (%22) olgunun 28-31 hafta arası, 46 (%19,5) olgunun 32-34 hafta arası, 48 (%20,3) olgunun 35-37 hafta arası, 35 (%14,8) olgunun 37 haftadan büyük olduğu görüldü.

Olguların DA incelendiğinde; 26 olgu (%11) 750 gr ve altı, 22 olgu (%9,3) 751-1000 gr arasında, 25 olgu (%10,6) 1001-1250 gr arasında, 24 olgu (%10,2) 1251-1500 gr arasında, 43 olgu (%18,2) 1501-2000 gr arasında, 34 olgu (%14,4) 2001-2500 gr arasında, 37 (%15,7) olgu 2501-3000 gr arasında, 25(%10,6) olgu 3000gr üstünde saptanmıştır.

En sık mekanik ventilasyon destek endikasyonu 100 olgu (%42,3) ile respiratuar distress sendromu (RDS) idi. Perinatal depresyon ve asfiksi (n=51), erken ve geç sepsis (n=47) diğer sık endikasyonlardı (Tablo 2). Respiratuar distress sendromu (RDS), yenidoğanın geçici takipnesi (TTN), mekonyum aspirasyonu sendromu (MAS), konjenital pnömoni, perinatal depresyon ile GH arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu (p<0,05, Tablo 2). Konjenital kalp hastalığı, doğumsal konjenital major anomali, erken ve geç sepsis ve pnömoni görülme sıklığı ile gestasyon haftası arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05, Tablo 2).

Olgular mekanik ventilasyon komplikasyonları açısından değerlendirildiğinde; %33,5 olguda (n=79) mekanik ventilasyona bağlı komplikasyon saptanmıştır (Tablo 3). %12,7'sinde (n=30) pulmoner hemoraji, %4,2'sinde (n=10) pnömoni, %1,6'sında (n=4) atelektazi, %24,1'inde (n=57) sepsis, %3,8'inde (n=9) pnömotoraks görülmektedir.

Gestasyon haftası arttıkça ventilatör komplikasyonu görülme sıklığında azalma görüldü ve istatistiksel anlamlı bulundu (p<0,05). Ventilatör komplikasyonu en fazla 28 haftadan küçük olgularda saptandı.

Mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde morbiditeler irdelendiğinde, olguların %9,7'sinde (n=23) BPD saptandı. BPD olgularının %60,9'u 28 gestasyon haftasından küçüktü ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,05, Tablo 3).

Olguların %76,5'inde (n=179) kranial ultrasonografi görüntülemesi yapılmıştı. Bunların %45,8'i (n=108) normal olarak saptandı. Vakaların %3,4'ünde (n=8) grade 3 İKK, %5,1'inde (n=12) periventriküler hemorajik infarkt, %5,9'unda (n=14) PVL saptandı. Evre 2 ve üzeri İKK ≥32 GH bebeklerde yalnızca 2 olguda görüldü (Tablo 3). Yalnız %3 olguda (n=7) posthemorajik hidrosefali saptandı.

NEK dağılımları incelendiğinde; 1 olguda (%0,4) evre 2B NEK, 1 olguda (%0,4) evre 3 NEK saptandı. Olguların %75,3'ünde (n=177) NEK görülmeydi (Tablo 3).

Evre 3 ROP oranı %7,2 saptandı (Tablo 3). Otuzüç olgunun (%14,4) retinasının matür olduğu görüldü (Tablo 3).

Patent duktus arteriosus (PDA) ve İKK ile GH arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı (p<0,05) (Tablo 3).

Gestasyon haftasına göre ventilasyon ilişkili komplikasyonlar incelendiğinde, pulmoner hemoraji ve nozokomiyal enfeksiyonun gestasyon haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu (p<0,05). GH 28 haftadan küçük olan olgularda pulmoner hemoraji diğer gestasyon haftalarındaki olgulardan yüksekti (Tablo 3).

Gestasyon haftasına göre mortalite değerlendirildiğinde; gestasyon haftası ile mortalite arasında anlamlı ilişki olduğu saptandı (p<0,05, Tablo 4). Yirmisekiz GH altında doğup İMV tedavisi uygulanan bebeklerin %63,3'ü, 28-31 GH arasındakilerin %21,2'si, 32-34 GH arasındakilerin %17,4'ü, 35-37 GH arasındakilerin %16,7'si, >37 GH'nda %22,9'u kaybedilmişti (Tablo 4).

Doğum ağırlığına göre mortalite değerlendirildiğinde; 750 gr altında DA olan bebeklerin %76,9'u, 751-1000 gr arasındakilerin %54,5'i, 1001-1250 gr arasındakilerin %36'sı, 1251-1500 gr arasındakilerin %25'i, 1501-2000 gr arasındakilerin %7'si, 2001-2500 gr arasındakilerin %14,7'si, 2501-3000 gr arasındakilerin %18,9'u, >3000 gr bebeklerin ise %32'si kaybedilmişti. DA ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p<0,05). DA arttıkça mortalite oranının düştüğü saptandı (Tablo 4).

Doğum şekli ve mortalite arasındaki ilişkiye bakıldığında doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p<0,05). Normal spontan doğum görülen olgularda mortalite oranı yüksekken, sezaryen ile doğum görülen olgularda yaşayan olguların oranı yüksekti (Tablo 4). Kaybedilen 70 bebeğin %68,6'sı (n=48) ilk 7 gün içinde kaybedilmişti. Bu bebeklerin %35,4'ü (n=17) 750 gr ve altında, %16,6'sı (n=8) 751-1000 gr arasında, %12,5'i (n=6) 1001-1250 gr arasında, %8,3'ü (n=4) 1251-1500 gr arasında, %2'si (n=1) 1501-2000 gr arasında, %2'si (n=1) 2001-2500 gr arasında, %10,4'ü (n=5) 2501-3000 gr arasında, %12,5'i (n=6) ise 3000 gr üstünde bulunmaktadır.

Mekanik ventilasyon endikasyonları ile mortalite arasındaki ilişkiyi incelediğimizde konjenital kalp hastalıkları ve major konjenital anomali nedeniyle İMV uygulanan yenidoğanlarda mortalite anlamlı yüksek saptandı (p<0,05). Konjenital pnömoni ve inatçı apne nedeniyle takip edilen bebeklerden kaybedilen olmadı. Yenidoğanın geçici takipnesi TN ile mortalite ilişkisine bakıldığında anlamlı düşük bulundu (p<0,05) (Tablo 5).

Pnömoni, atelektazi ve pnömotoraks mortalite ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Pulmoner hemoraji ile mortalite arasında anlamlı yüksek ilişki saptandı ($p<0,05$). Nozokomiyal sepsis ile mortalite arasında anlamlı düşük ilişki bulundu ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 2. Mekanik ventilasyon endikasyonları ve gestasyon haftalarına (GH) göre dağılımı

	<28 GH	28-31 GH	32-34 GH	35-37 GH	>37 GH	Toplam n (%)	p
Respiratuar distres sendromu	49	29	16	5	1	100 (42,3)	<0,05
Perinatal depresyon ve asfiksi	7	10	6	15	13	51 (21,6)	<0,05
Sepsis (erken + geç)	6	12	8	8	13	47 (19,9)	>0,05
Mekonyum aspirasyon sendromu	1	1	2	6	14	24 (10,1)	<0,05
Yenidoğanın geçici takipnesi	0	0	4	14	5	23 (9,7)	<0,05
Konjenital kalp hastalığı	3	2	4	4	3	16 (6,3)	>0,05
Major konjenital anomali	2	1	6	5	2	16 (6,7)	>0,05
Doğumsal metabolik hastalık	1	2	4	4	4	15 (6)	>0,05
Konjenital pnömoni	0	0	2	9	3	14 (5,9)	<0,05
İnatçı apne	1	4	6	1	0	12 (5)	<0,05
Pnömoni	1	1	1	5	2	10 (4,2)	>0,05

Not: Olgular birden fazla tanı alabilmektedir.

Tablo 3. Mekanik ventilasyon ilişkili gelişen komplikasyonlar ve eşlik eden morbiditelerin gestasyon haftalarına göre dağılımı,

	<28 GH ^a n (%)	28-31 GH n (%)	32-34 GH n (%)	35-37 GH n (%)	>37 GH n (%)	Toplam n	p
1) Ventilatör komplikasyonu	34 (43)	21(26,6)	9 (11,4)	11(13,9)	4 (5,1)	79	<0,05
Pulmoner hemoraji	17 (56,7)	9 (30)	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0)	30	<0,05
Pnömoni	2 (20)	4 (40)	0 (0)	3 (30)	1(10)	10	>0,05
Atelektazi	0 (0)	1 (25)	0 (0)	3 (75)	0 (0)	4	>0,05
Nozokomiyal enfeksiyon	19 (33,3)	21(36,8)	7(12,3)	6 (10,5)	4 (7)	57	<0,05
Pnömotoraks	2 (22,2)	4 (44,4)	2 (22,2)	1 (11,1)	0 (0)	9	>0,05
2) Eşlik eden morbiditeler							
Bronkopulmoner displazi	14 (60,9)	6 (26,1)	2 (8,7)	0 (0)	1(4,3)	23	<0,05
İKK ^b 1. derece	19 (61,3)	4(12,9)	4 (12,9)	4(12,9)	0 (0)	31	<0,05
İKK 2. derece	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3	<0,05
İKK 3. derece	5 (62,5)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (12,5)	8	>0,05
Periventriküler hemorajik infarkt	6 (50)	5 (41,7)	1(8,3)	0 (0)	0 (0)	12	<0,05
Periventriküler lökomalazi	4 (28,6)	5 (35,7)	3 (21,4)	1(7,1)	1(7,1)	14	>0,05
Patent duktus arteriozus	21(51,2)	10 (24,4)	8 (19,5)	1(2,4)	1(2,4)	41	<0,05
NEK _e - Evre 1A	12 (29,3)	17(41,5)	10 (24,4)	0 (0)	2 (4,9)	41	<0,05
NEK - Evre 1B	1(10)	6 (60)	3 (30)	0 (0)	0 (0)	10	<0,05
NEK - Evre 2A	3 (50)	0 (0)	2 (33,3)	0 (0)	1(16,7)	6	>0,05
NEK - Evre 2B	1(100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	>0,05
NEK - Evre 3	0 (0)	1(100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1	>0,05
ROP ^w - Evre 1	11(22,9)	28 (58,3)	9 (18,8)	0 (0)	0 (0)	48	<0,05
ROP - Evre 2	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8	<0,05
ROP - Evre 3	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7	<0,05

Not: Vakalarda birden fazla komplikasyon ve eşlik eden morbidite görülebilmektedir. ^aGH: Gestasyon Haftası,

^b İKK: İntrakranial Kanama, ^eNEK: Nekrotizan Enterokolit, ^wROP: Prematüre Retinopatisi

Tablo 4. Mortalitenin cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve doğum şekline göre dağılımı

	Özellik	Mortalite			Toplam	p
		Yaşayan (n=162) n (%)	Kaybedilen (n=70) n (%)	Sevk (n=4) n (%)		
Cinsiyet	Kız	79 (69,9)	34 (30,1)	0 (0)	113	<0,05
	Erkek	83 (67,5)	36 (29,3)	4 (3,3)	123	
Gestasyon haftası sınıflaması	<28GH ^v	18 (32,7)	35 (63,6)	2 (3,6)	55	<0,05
	28-31 GH	40 (76,9)	11(21,2)	1 (1,9)	52	
	32-34 GH	38 (82,6)	8 (17,4)	0 (0)	46	
	35-37 GH	40 (83,3)	8 (16,7)	0 (0)	48	
	>37 GH	26 (74,3)	8 (22,9)	1(2,9)	35	
Doğum ağırlığı (gram)	<750 ve altı	6 (23,1)	20 (76,9)	0 (0)	26	<0,05
	751-1000	9 (40,9)	12 (54,5)	1 (4,5)	22	
	1001-1250	15 (60)	9 (36)	1 (4)	25	
	1251-1500	17 (70,8)	6 (25)	1 (4,2)	24	
	1501-2000	40 (93)	3 (7)	0 (0)	43	
	2001-2500	29 (85,3)	5 (14,7)	0 (0)	34	
	2501-3000	30 (81,1)	7 (18,9)	0 (0)	37	
	>3000	16 (64)	8 (32)	1 (4)	25	
Doğum şekli	NSD ^a	49 (59)	33 (39,8)	1 (1,2)	83	<0,05
	Sezaryen	113 (73,9)	37 (24,2)	3 (2)	153	

^vGH: gestasyon haftası, ^aNSD: Normal Spontan Doğum

Tablo 5. Mortalite ile mekanik ventilasyon desteği gerektiren klinik tanıları arasındaki ilişki

	Yaşayan n (%)	Kaybedilen n (%)	Sevk n (%)	Toplam	p
Respiratuar distres sendromu	54 (54)	44 (44)	2 (2)	100	>0,05
Perinatal depresyon ve asfiksi	33 (64,8)	18 (35,2)	0	51	>0,05
Sepsis (erken+geç)	32 (68)	14 (30)	1(2)	47	>0,05
Mekonyum aspirasyon sendromu	20 (83,3)	4 (16,7)	0	24	>0,05
Yenidoğanın geçici takipnesi	22 (95,7)	1 (4,3)	0	23	<0,05
Konjenital kalp hastalığı	3 (13,3)	12 (80)	1(6,7)	16	<0,05
Major konjenital anomali	6 (37,5)	10 (62,5)	0	16	<0,05
Doğumsal metabolik hastalık	7 (46,6)	7 (46,6)	1(6,2)	15	>0,05
Konjenital pnömoni	14 (100)	0	0	14	<0,05
İnatçı apne	12 (100)	0	0	12	<0,05
Pnömoni	7 (70)	2 (20)	1 (10)	10	>0,05

	Mortalite			Toplam	p
	Yaşayan	Kaybedilen	Sevk		
Pulmoner hemoraji	5 (%16,7)	24 (%80)	1 (%3,3)	30	<0,05
Pnömoni	10 (%100)	0	0	10	>0,05
Atelektazi	4 (%100)	0	0	4	>0,05
Nozokomiyal enfeksiyon	45 (%78,9)	10 (%17,5)	2 (%3,5)	57	<0,05
Pnömotoraks	4 (%44,4)	5 (%55,5)	0	9	>0,05

Tablo 6. Mortalite ve mekanik ventilasyon ile ilişkili komplikasyonların karşılaştırılması

TARTIŞMA

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde İMV destek tedavisi uygularken, bebeğin optimal oksijenasyonunun ve ventilasyonunun sağlanması hayati önem taşır. Aynı zamanda bebeğin mekanik ventilasyonun olumsuz etkilerinden korunması da esastır. Gerek yenidoğana uyumlu ventilatörlerin geliştirilmesi, gerek ventilatör parametrelerinin yeniden gözden geçirilmesi ile son 20 yılda mortalite ve morbiditede belirgin azalma gerçekleşmiştir.^{12,13}

Literatürde neonatal mekanik ventilasyon endikasyonlarını incelediğimizde prematüre bebeklerde (<37 GH) RDS %42,3 ile en sık görülen endikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁴ Otuzyedinci GH ve üstünde doğan bebeklerde ise perinatal depresyon (%19,5), mekonyum aspirasyonu (%10,1) ve sepsis (%19) en sık görülen endikasyonlardır.¹⁴ Hack ve ark.¹⁵, RDS sıklığını 501- 750 gr arası bebeklerde %86, 751- 1000gr arasında %79, 1001- 1250gr arasında %48, 1251- 1500 gr arasında %27 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda RDS sıklığı 501- 750 gr arası bebeklerde %96,1, 751- 1000gr arasında %77,2, 1001- 1250gr arasında %60, 1251- 1500 gr arasında %54,1 bulunmuştur. Obstetrik verilerimizden ≤34 GH olgularında antenatal steroid uygulamasının %13 olduğu görülmektedir. RDS oranlarımızdaki yükseklik antenatal dönemde düşük steroid uygulaması ile açıklanabilir.

Köksal ve ark.¹⁶ yaptığı bir çalışmada preterm bebeklerde en sık ventilatöre bağlanma nedeni RDS (%66) ve apne (%18), term bebeklerde ise hipoksik iskemik ensefalopati (%41), MAS (%27), sepsis (%18) olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada erkek bebeklerin daha çok (%68,3) ventilatöre ihtiyacı olduğu bulunmuş ve bu fark RDS'nin erkeklerde daha sık ve ciddi seyretmesine bağlanmıştır. Bizim çalışmamızda da en sık neden özellikle 34 GH ve altında doğan bebeklerde olmak üzere RDS idi. Cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmadı. Otuzbeş -37 GH'nda ise en sık ventilatöre bağlanma nedenleri perinatal depresyon-asfiksi ve TTN idi.

Ciddi MAS gelişen yenidoğanlarda morbidite ve mortalite oranı %12 olarak bildirilmektedir.¹⁶ Gebelik yaşı arttıkça MAS görülme oranı artar. Otuzdört haftanın altında olanlarda bu oran %1,6 iken, 34-37. haftada %30'a, 42. haftada ise %30'ların üzerine çıktığı bildirilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da MAS %58,33 oranında >37 GH üstünde, %25 oranında ise 35-37 GH arasında doğan olgularda saptandı ve mortalite oranı %16,7 idi. Bulgularımız literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda bebeklerin %33,5'inde mekanik ventilatör komplikasyonu görüldü. En sık iki

komplikasyon nozokomiyal enfeksiyon (%24,15) ve pulmoner hemoraji (%12,71) idi. Pnömotoraks (%3,81), pnömoni (%4,23), atelektazi (%1,69) diğer komplikasyonlardı. Pulmoner hemoraji en önemli mortalite nedenimizdi. GH azaldıkça ventilatör komplikasyon gelişme olasılığı artmaktaydı. İkibiniki yılında mekanik ventilatör tedavisi uygulanan yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada nozokomiyal enfeksiyon %26 olguda, pnömotoraks %10,8 olguda ve pnömoni %12,7 olguda bildirilmişti.³ Atıcı ve ark.² çalışmasında nozokomiyal enfeksiyon oranı %54,7, Vural ve ark.¹² çalışmasında %40, Köksal ve ark.³ çalışmasında ise %26 olarak bildirilmişti. Bu verilerle karşılaştırıldığında nozokomiyal enfeksiyon, pnömotoraks ve pnömoni oranımızın düşük olduğu görüldü.

Amerikan Pediatri Akademisi, DA <1500 gram olan bebeklerde BPD sıklığını %23 olarak bildirmiştir.¹⁸ Özkan ve ark.¹⁹ yaptığı bir çalışmada BPD sıklığı %30 olarak saptanmış, BPD tanısı alan olguların %42'sinin doğum ağırlığı <1000 gram, gestasyon yaşı %86'sinin <32 GH olduğu görülmüştür.¹⁹ Yirmisekiz GH'ndan küçük olgularda BPD oranımız %25,5'idi. BPD saptanan olguların %87'sinin 32 GH'ndan küçük vakalar olduğu görülmektedir. 34 GH üzerinde yalnızca bir vakamızda BPD saptandı. Bu olgu ağır perinatal asfiksi ve doğumsal metabolik hastalık tanıları ile takip edilmekteydi ve hastaya uzun süre mekanik ventilatör tedavisi uygulanmıştı. Binbeşyüz gramın altındaki olgularımızda BPD oranı %18'dir. Bu orandaki düşüklük ünitemizde uygulanan ventilatör ayarlarının düşük parametrelerde tutulması ve hastalarımıza oksijen uygulamasının hava-oksijen karıştırıcıları ile kontrollü olarak yapılmasına bağlanmaktadır.

Prematürite retinopatisi derecesi DA ve GH ile ters orantılı olup, 1500 gramın altındaki bebeklerin %25-%35'inde görülürken, 1000 gramın altında sıklık %80'lere ulaşmaktadır.²⁰ Kavuncuoğlu ve ark.²¹ yaptığı bir çalışmada 1379 hasta incelenmiş ROP insidansı %23 olarak bulunmuştur. DA göre sınıflandırıldığında <1000 gr olanlarda %50, 1000-1499 gr arasında olanlarda %25, 1500-2499 gr arası olanlarda ise %10 oranında ROP saptanmıştır. Vakalar evrelerine göre sınıflandığında %83,7'sinde Evre 1,2 ROP, %25,2'sinde ise Evre 3 ve üzeri ROP saptanmıştır.²¹ Ünitemizdeki bebeklerimiz incelendiğinde ise Evre 3 ve üzeri ROP oranı %7,2 saptanmıştır. DA <1000 gram bebeklerde %29,1, 1000-1500 gr arasında %36,4 saptanmıştır.

Gelişmiş ülkelerde İKK sıklığı %30 olarak bildirilmektedir.²² Maiya ve ark.²³ tarafından rapor edilen bir çalışmada, mekanik ventilasyon desteği alan 121 yenidoğanın %24,2'sinde İKK bildirilmiştir. Kök-

sal ve ark.³ yaptığı çalışmada, mekanik ventilasyon desteği alan yenidoğanlarda İKK sıklığı %14,8 bulunmuştur. Bizim çalışmamız incelendiğinde; tüm evrelerde İKK sıklığı %22 iken 2. derece ve üzeri İKK sıklığı %9,7 olduğu görüldü.

Çalışmamızda GH azaldıkça PDA görülme sıklığı anlamlı olarak artmıştır. DA <1750 gram olan bebeklerin %45'inde, DA <1200 gram olanların ise %80'inde PDA görülmektedir.²⁴

Nekrotizan enterokolit yenidoğan periyodunda en sık görülen gastrointestinal problemdir.²⁵ Wilson ve ark.²⁶ 148 NEK tanısı olan olgular içinde DA <1000 gram olan bebeklerde %42 oranında saptamışlardır. DA 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde %39,0, 1501-2000 arasındaki grupta %3,8, 2500 gramın üstündeki bebeklerde ise %0.11 oranında NEK saptamışlardır.²⁶ Bizim çalışmamızda NEK oranı DA <1000gram bebeklerde %27, 1000-1500 gram arasındaki bebeklerde %48,9 dur. En fazla grubu oluşturan Evre 1A NEK (%69,49) beslenme intoleransı ile klinik olarak karışabileceğinden dolayı yüksek oranda saptandığı düşünüldü.

Ülkemizde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada PVL sıklığı %7,6 olarak rapor edilmiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda ise sıklığı %5,9 idi ve özellikle <32 GH bebeklerde saptandı.

Genel olarak GH ve doğum ağırlığının yenidoğan mortalite riskinin önemli bir göstergesi olduğu, GH ve DA azaldıkça yenidoğan mortalitesinin belirgin olarak arttığı bilinmekle birlikte, 29 hafta altında gestasyon süresinin mortalite açısından daha belirleyici olduğu gösterilmiştir.²⁸ Ünitimizde de gestasyon süresi azaldıkça, mortalitenin arttığı bulundu. Gelişmiş ülkelerden son yıllarda yapılan çalışmalarda 30 haftanın altında, her GH göre ayrı ayrı değerlendirme yapılmakta ve 25 haftalık bebeklerde İsveç'te %40, ABD'de %30 gibi mortalite oranları rapor edilmektedir.^{29,30} Gestasyon süreleri farklı sınıflandırılmakla birlikte, Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada 31 haftanın altında mortalite %57, SSK Bakırköy Doğumevinde ise 32 haftanın altında %39,3 olarak verilmektedir.^{31,32} Bizim çalışmamızda ise 28 GH altında doğup İMV tedavisi uygulanan bebeklerin %63,3'ü, 28-31 GH arasındakilerin %21,2'si, 32-34 GH arasındakilerin %17,4'ü, 35-37 GH arasındakilerin %16,7'si, >37 haftadan büyüklerde %22,9'u kaybedilmişti. Otuzbir GH ve altında mortalite oranımız %44,23'tü. Sonuçlarımız gelişmiş ülke sonuçlarına göre yüksek olmakla birlikte ülkemizden verilen sonuçlarla benzerdi.

Köksal ve ark.³ yaptığı çalışmada mekanik ventilatör tedavisi uygulanan bebekler doğum ağırlıklarına göre mortalite oranı %35,6, <1500 gram

doğan bebeklerde mortalite %47, >1500 gram doğan bebeklerde %25 olarak bildirilmiştir. Bizim olgularımızda mortalite oranı %30,17'di. DA ≤1500 gram olan bebeklerin mortalitesi %50, DA >1500 gram olan bebeklerin ise %16,66'dı. Kaybedilen bebeklerin %50'si 28 GH'dan küçük doğan bebeklerdi, %45,7'si ise 1000 gram ve altında doğan bebeklerdi.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tüm bebeklerin verilerinin alındığı 5 yıllık yenidoğan yoğun bakım ünitesi mortalite çalışmasında cinsiyete göre mortalitenin dağılımında farklılık saptanmamıştır.³³ Bizim çalışmamızda da mortalite açısından cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu. Aynı çalışmada term bebek mortalitesi %5,8 bildirilmiştir. Sadece İMV tedavisi uygulanan olguların değerlendirildiği çalışmamızda ise >37 GH'nda doğan bebeklerde mortalite oranı %22,9, >2500gram DA'nda mortalite oranı %24,59 idi. Ayrıca bu GH ve DA'larında mekanik ventilatöre bağlanma nedenlerinin daha çok konjenital kalp hastalığı, doğumsal metabolik hastalık ve major konjenital anomali gibi mortalite oranı yüksek tanıların oluşturması görülen farklılığa açıklık getirebilir diye düşünmekteyiz.

Çalışmamızda normal spontan vajinal yolla doğan bebek mortalitesi sezeryan ile doğan bebek mortalitesine kıyasla yüksek bulundu. Term gebelikte elektif sezaryen doğumun neonatal morbidite ve mortalite için potansiyel yüksek risk oluşturduğu literatürden iyi bilinmektedir.³⁴ Ancak, bu bulgumuz bize, maternal-fetal yüksek risk içeren klinik olgularda sezaryen doğumun, optimal obstetrik yaklaşımda neonatal mortaliteyi azaltmak adına halen uygun klinik yaklaşım olduğunu düşündürmüştür.

Hacettepe Üniversitesi'nden yayınlanan 1994 yılına ait prematüre mortalitesi istatistik raporunda, 1000 gr ve altında doğan bebekler için %80, 1001-1500 gr arasında %39, 1501-2000 gr arasında %2,2 oranları bildirilmiştir.³¹ Diğer 5 yıllık yenidoğan yoğun bakım ünitesi mortalite çalışmasında ise mortalite yüzdeleri 500-1000 gram arasında %53, 1001-1500 gram arası %43, 1501- 2000 gram arasında %21 olarak saptanmıştır.³³ Bizim çalışmamızda da mortalite oranları 1000 gr altında %66,6, 1001-1500 gr arasında %30,6, 1501-2000 gr arasında %4,2 idi.

Sonuç olarak, İMV desteği gerektiren hasta yenidoğanlarda düşük DA ve GH, mortalite ve morbidite (BPD, İKK, PVL, NEK, ROP, PDA) açısından önemli risk faktörleriydi. Mekanik ventilasyon komplikasyonlarından özellikle pulmoner hemoraji mortaliteyi arttırıcı faktör olarak görüldü. Antenatal steroid uygulamasının hasta grubumuzda düşük oranda yapılmış olmasının, mortalite ve morbiditeyi

arttırma yönünde katkıda bulunmuş olabileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Çoban A, İnce Z, Can G. Yenidoğan ve hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri 4.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010:335-521.
2. Atıcı A, Satar M, Narlı N. Yenidoğanda mekanik ventilasyon. Çukurova Üniv Tıp Fak Dergisi 1996;21(15): 128-32.
3. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik venti-lasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. U.Ü.Tıp Dergisi, 2002;28(1):1-4.
4. Stoll BJ. The fetus and neonatal infant. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 671-809.
5. Ballard JL, Khoury JC, Wang L, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatrics, 1991;119: 417-23.
6. American Academy of Pediatrics. Committee members: an international classification of retinopathy of prematurity. Pediatrics 1984;74(7):127-33.
7. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg, 1978;187(1):1-7.
8. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics 2005;116:1353-60.
9. Palazzi DL, Klein JO, Baker CJ. Bacterial sepsis and meningitis. In: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, 6th edition. Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, 2006: 247-96.
10. Wezel-Meijler G. Classification of per- and intra-ventricular haemorrhage, periventricular leukomalacia, and white matter echogenicity. In: Neonatal Cranial Ultrasonography. Wezel-Meijler G, ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2007: 69-83.
11. Spitzer AR. Positive-pressure ventilation: The use of mechanical ventilation in the treatment of neonatal lung disease-general principles of care. In: Intensive care of the fetus and neonate, second edition. Spitzer AR. Elsevier Mosby, Philadelphia, Pennsylvania, 2005: 623-53.
12. Vural M, İlikkan B, Kanburoğlu A, ark. Yenidoğanda mekanik ventilasyon; Cerrahpaşa deneyimi. Türk Pediatri Arşivi 1999; 3(34): 120-4.
13. Greenough A, Milner AD. Neonatal Respiratory Disorders. 2nd edition. London: Arnold, 2003.
14. Yurdakök M, Tunçbilek E, Kınık E, ark. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Katkı Pediatri Dergisi, Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı, 1991; 299- 370.
15. Hack M, Wright LL, Shankaran S, at al. Very low birth-weight outcomes of the NICHD neonatal network. November 1989-October 1990. Am J Obstet Gynecol 1995;173(2 Pt 1): 457-64.
16. Salvia-Roiges MD, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, at al. Efficacy of three treatment schedules in severe meconium aspiration syndrome. Acta Paediatr 2004; 93(1): 60-5.
17. Gomella T L. Neonatology. 5 th Ed, USA: Appleton & Lange, 2004: 524-53.
18. American Academy of Pediatrics and Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. Pediatrics 2002; 109(2): 330-8.
19. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, ark. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. Güncel Pediatri 2008;(6): 66-71.
20. Kır Nur. Prematüre Retinopatisi. Neonatoloji, ed. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N.) Nobel Tıp Kitabevi Ltd, İstanbul, 2000:768-9.
21. Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, ark. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri Kongre Kitabı, ed. Öztürk MA, Bayat M. 2005; 321.
22. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, at al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2001;107(1):E1.
23. Maiya PP, Vishwanath D, Hegde S, at al. Umakumaran P, Naveen B, Hegde RK. Mechanical ventilation of newborns: experience from a level II NICU. Indian Pediatr 1995;32(12):1275-80.
24. Gürakan B. Patent duktus arteriosus. In:Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. eds Yenidoğanda solunum desteği, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005: 513-7
25. Jane S L, Richard A P. Treatment and prevention of necrotizing enteocolitis. Semin Neonatol 2003; 8(6): 449-59.
26. Wilson R, Kanto WP Jr, Mc Carthy BJ, at al. Epidemiologic characteristics of necrotizing enterocolitis: a population-based study. Am J Epidemiol 1981;114(6): 880-7.
27. Tarcan A, Olalı A, Tekşam M, Gürakan B. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde periventriküler-intraventricüler kanama ve periventriküler lökomalasi risk etkenlerinin incelenmesi. Türk Pediatri Arşivi 2005;(40):28- 32
28. Coppr RL, Goldenberg RL, Creasy RK, et al. A Multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. Am J Obstet Gynecol 199;168(1):76-84.
29. Finnström O, Olausson P, Sedin G, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. Acta Paediatr 1997; 86(5):503-11.

30. Philip GSA. Neonatal mortality rate: Is further improvement possible? *J Pediatr* 1995;126(3):427-33.
31. Erdem G, Önderoğlu L, Yurdakök M, Tekinalp GS, Oran O. Hacettepe Üniversitesi Hastanesinde 1994 yılı perinatal mortalite ve morbiditesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1996;39(6);703-13.
32. Kavuncuoğlu S, Sağlık N, Öztürk S, Atasoy E. 1997 yılı neonatal morbidite ve mortalite sonuçlarımız. *SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi*. 9. Ulusal Neonatoloji Kongresi 25-28 Ekim 1998 Özet Kitabı, s.180.
33. Zenciroğlu A, Aksoy T, Uçkun A, ark. Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Merkezi Yenidoğan Ünitesi 5 yıllık Mortalite Değerlendirilmesi. *T. Klin. J Pediatr* 2001;3(10): 139-45.
34. Mac Dorman MF, Declercq E, Menacker F, Malloy MH. Neonatal mortality for primary cesarean and vaginal births to low-risk women: application of an "intention-to-treat" model. *Birth* 2008;35(1):3-8.