



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERİN DOĞUMDAKİ TOTAL PROTEİN SEVİYESİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER İLE BUNLARIN
MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Berna ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PREMATÜRE BEBEKLERİN DOĞUMDAKİ TOTAL PROTEİN SEVİYESİNİ
ETKİLEYEN FAKTÖRLER İLE BUNLARIN
MORBİDİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Berna ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA-2022

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	26
Bulgular	33
Tartışma ve Sonuç	83
Kaynakça	106
Ekler	112
Teşekkür	115
Özgeçmiş	116

ÖZET

Prematüre Bebeklerin Doğumdaki Total Protein Seviyesini Etkileyen Faktörler ile Bunların Morbidite ve Mortalite Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Düşük total protein düzeyleri intravasküler kompartman hacmini ve kan basıncını düşürüp hayati organlara yeterli kan akışının bozarak ciddi olumsuz sonuç, mortalite ve morbiditelerin görülmesini kolaylaştırabilir.

Çalışmamızda 32 hafta altında doğan prematüre bebeklerde doğumdaki total protein seviyesinin ciddi olumsuz sonuç, mortalite ve morbiditeler arasındaki ilişkisinin araştırması amaçlanmıştır.

Çalışma prospektif olarak yapılmış ve çalışmaya 05.09.2019-30.11.2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğmuş veya doğduktan sonraki ilk 24 saat içerisinde sevk alınmış ve major konjenital anomalisi olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamıza göre total protein seviyesi ciddi olumsuz sonuç görülen grupta anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,013$). Hastalara Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)-2 ve Perinatal Extension (SNAPPE)-2 skoru hesaplanmıştır. SNAPPE-2 skorunun ciddi olumsuz sonucu öngörmede en iyi belirteç olduğu bulunmuş ve SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının ciddi olumsuz sonucu öngörmede birbirlerinin yerine kullanılabileceği ($p=0,280$) fakat total protein seviyesi ve albumin seviyesinin SNAPPE-2 skorunun yerine kullanılamayacağı tespit edilmiştir ($p=0,015$ ve $p=0,007$). Hipoproteinemi gözükten grupta mortalitenin daha fazla görüldüğü bulunmuş ($p<0,001$) ve Receiver operating characteristic (ROC) analizi ile değerlendirildiğinde SNAPPE-2 skorunun mortaliteyi öngörmede en iyi belirteç olduğu ve SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının mortaliteyi öngörmede birbirlerinin yerine kullanılabileceği ($p=0,086$) fakat total protein seviyesi ve albumin seviyesinin SNAPPE-2 skorunun yerine kullanılamayacağı tespit edilmiştir ($p=0,032$ $p=0,017$). Hastalık ciddiyetini ve hastane içi ölüm riskini

tahmin etmek için kullanılan mortalite skorları içinde fikir birliğine varılabilmış olan objektif bir skarlama sistemi henüz mevcut değildir. Mikrovasküler sistemin dahil edildiği Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-III skarlama sistemi içinde albumin bileşenlerden biri olarak yer almaktadır. Fakat total protein seviyesinin yer aldığı bir skarlama sistemi bulunmamaktadır. Çalışmamıza göre hipoproteinemi; 32 hafta altında doğan prematüre bebeklerde RDS, HAPDA, IVK, BPD, NEK, hipotansiyon morbiditeleri ve mortalite ile ilişkili önemli bir belirteçtir.

Sonuç olarak günümüzde YDYBÜ’de en sık kullanılan skarlama olan SNAPPE-2 skoruna total protein seviyesi eklenerek ciddi olumsuz sonuç, mortalite ve morbiditeleri gösterme gücü artırılabilir.

Anahtar kelimeler : Total protein, prematüre, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoru, ciddi olumsuz sonuç.

SUMMARY

Investigation of Factors Affecting Plasma Protein Levels in Very Preterm Infants and Their Effects on Morbidity and Mortality

Low plasma protein levels may decrease the intravascular compartment volume and blood pressure and cause deterioration of adequate blood flow to vital organs, thus facilitating the occurrence of serious adverse outcomes, mortality and morbidities.

These observations have led us to perform a study to determine the relationship between hypoproteinemia on first day of life and severe adverse outcomes, mortality and morbidities in infants born below <32 weeks gestation.

This was a prospective study conducted in the NICU of the Bursa Uludağ University Faculty of Medicine between September 2019 and December 2021. All the infants hospitalized in our neonatal intensive care unit (NICU) had a blood sample at 24 hours of life. Patients were excluded if the serum protein value on the first day of life was not available or if they had major congenital malformations.

Serum total protein values were significantly different in infants who with severe adverse outcome ($p=0,013$). The median score value of SNAP-2 and SNAPPE-2 was calculated to be higher in infants with hypoproteinemia. SNAP-2 and SNAPPE-2 predicted severe adverse outcome significantly better than plasma protein levels and albumin levels ($p=0,032$ $p=0,017$), while no significant difference was seen with SNAP-2 ($p=0,280$) .

Mortality occurred higher in the group with hypoproteinemia ($p<0,001$). SNAP-2 and SNAPPE-2 predicted mortality significantly better than plasma protein levels ($p=0,032$ $p=0,017$) and albumin levels, while no significant difference was seen with SNAP-2 ($p=0,086$).

There is not yet an objective scoring system that can reach a consensus for mortality scores used to predict disease severity and mortality risk. Albumin is one of the components of the Acute Physiology and Chronic Health Assessment-III scoring system. But there is no scoring system that includes the plasma protein levels. Hypoproteinemia is an important marker with among the morbidities respiratory distress syndrome (RDS), patent ductus arteriosus (HAPDA), intraventricular hemorrhage (IVK), bronchopulmonary dysplasia (BPD), necrotizing enterocolitis (NEC), hypotension and mortality.

By adding a score created according to plasma protein level to the SNAPPE-2, which is currently used most frequently in the NICU, its power to indicate severe adverse outcome and mortality can be increased.

Key words: Plasma protein, prematurity, SNAP-2 and SNAPPE-2, severe adverse outcome.

GİRİŞ

Her yıl büyük çoğunluğu ilk hafta olmak üzere yaklaşık 2,9 milyon çocuk yaşamın ilk ayında kaybedilmekte ve bu ölümlerin %98'i gelişmekte olan ülkelerde meydana gelmektedir (1). Bebek ölümlerinin sayısı 1990 yılından bu yana 5 milyondan 2,4 milyona düşmesine rağmen, çocuklar özellikle ilk 28 günde en büyük ölüm riskiyle karşı karşıyadır (2). Beş yaş altı ölümlere bakıldığında 2019 yılında ölümlerin %47'si yenidoğan döneminde meydana gelmiştir. Bu bebeklerin yaklaşık üçte biri ilk gün, dörtte üçüne yakını ise yaşamın ilk haftasında kaybedilmiştir (2).

Dünyada yılda ortalama 15 milyon bebek prematüre olarak doğmakta ve bu sayı giderek artmaktadır (3). Prematüre bebeklerin gestasyonel haftası (GH) azaldıkça mortalite riski artmaktadır (4). Bu bebeklerin yaklaşık 1 milyonu erken doğum komplikasyonları nedeniyle kaybedilmektedir (3). Yenidoğanlarda ve 5 yaşından küçük çocuklarda önlenebilir ölümlere son verilmesiyle ilgili Sürdürülebilir Kalkınma Hedefi (SKH) neonatal ölümlerin 1000 canlı doğumda en az 12'ye indirilmesini hedeflemektedir (5). Yenidoğan bebek ölümleri içinde de mortalite açısından en riskli grup prematüre bebeklerden oluşmaktadır (3). Prematüre bebekler arasında GH <28 olan bebeklerde ve doğum ağırlığı (DA) <1000 gram olan aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde sağ kalım oranı düşüktür (6). Neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için ilk yapılması gereken riskli yenidoğanın erken tanınması ve gereken müdahalenin yapılmasıdır (7).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) yatan bir bebeğe yapılacak işlemleri belirleme, mortaliteyi önceden öngörme, merkezler arası objektif değerlendirmeyi sağlayabilme ve ayrıca aileye yaşama şansı açısından en doğru bilgiyi verebilmek için çeşitli mortalite skorum sistemleri tüm dünyada kullanılmaktadır. Ancak bu mortalite skorları içinde fikir birliğine varılabilmiş olan objektif bir skorum sistemi henüz mevcut değildir (8).

Yenidoğan mortalitesini önceden öngörmek için kullanılan parametrelerden biri de total protein seviyesidir. Total protein seviyesi kolloid

onkotik basıncını sağlar ve akut hastalıkta morbidite ve mortalitenin belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (9). Prematüre bebeklerde de ilk günkü total protein düzeylerinin d        n  kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna, pulmoner ödeme sebep olarak akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) tablosuna, mekanik ventilatörde kalı  süresinin uzamasına, sepsis tablosunda k t le meye ve mortalitenin artmasına sebep olabileceği düşünülmektedir (9-12).

Bu konuyla ilgili literatürde sınırlı sayıda hastayı içeren çalışmalar bulunmaktadır (9-11). Do umdaki total protein seviyesi d        n  hastanede ölüm veya ağır nörolojik hasar gibi ciddi olumsuz sonuçlarla ilişkili bağımsız bir faktör olduğu görülmüş ve ciddi olumsuz sonuçları öngörmede sık kullanılan mortalite skorlama sistemlerinden daha iyi bir belirteç olduğu bildirilmiştir (9). Ancak  alı malar retrospektif olup, hipoproteinemi düzeyi <40 g/L olarak tanımlanmıştır. Ayrıca total protein ile ilgili bir cut off değeri belirlenmemiştir.

Biz bu çalışmada, mortalite ve morbidite riski diğer bebeklere göre daha yüksek olan 32 haftanın altındaki prematüre bebeklerin do umdaki total protein seviyesini etkileyen prenatal ve postnatal faktörler ile total protein seviyesinin mortalite ve morbiditeler ile arasındaki ilişkiyi prospektif olarak araştırarak, prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbidite üzerine etkili faktörlerin aydınlatılmasını sağlamayı amaçladık.

I. Prematürite

Amerikan Pediatri Akademisi (APA) tarafından GH, gebenin son adet tarihinin ilk gününden do uma kadarki süre şeklinde tanımlanmaktadır. Normali 40 2 hafta kabul edilir (13).

Prematüre bebek denildiğinde 23. gebelik haftası ile 36. gebelik haftası+6 günlük arası do mu  bebekler anlaşılmaktadır. Prematüre bebekler GH ve DA'na göre gruplara ayrılmaktadırlar. 23 ile 27 hafta arasında doğanlar, ileri derecede prematüre; 27 ile 34 hafta arasında doğanlar, orta derecede prematüre; 34 ile 37 hafta arasında doğanlar, sınırda prematüre

olarak kabul edilir. Doğum tartısına göre sınıflamada <2500 gr olan yenidoğanlara düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (DDA), <1500 gr olan yenidoğanlara çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (ÇDDA), <1000 gr olan yenidoğanlara aşırı düşük doğum ağırlıklı yenidoğan (ADDA) olarak adlandırılır (13).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2018 ana raporuna göre son beş yılda meydana gelmiş ve doğum ağırlığı bildirilmiş doğumların %12'si DDA'na sahiptir (14). Neonatoloji bilim alanındaki gelişmeler ve tedavi politikalarındaki değişikliklere bağlı olarak perinatal mortalite özellikle gelişmiş ülkelerde dramatik olarak azalmış, ÇDDA bebeklerin yaşam oranları %50'den %85'e yükselmiştir (4-5). Antenatal bakımda ve neonatal yoğun bakım koşullarında ilerlemelere bağlı olarak özellikle gelişmiş ülkelerde ADDA'lı ve 22-25 GH'de doğan aşırı prematüre bebeklerin perinatal mortalitesi azalmıştır (12).

I.A. Prematürite Komplikasyonları

Prematüre bebeklerde yaşam oranlarındaki artmaya izlemlerindeki morbidite oranında azalma eşlik etmemektedir. Dolayısıyla tek başına yaşam oranı, gelişimsel sorunlar açısından yüksek risk taşıyan bu bebeklerde yeterli bir başarı ölçütü olmamaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin başarısının en önemli ölçütünün gelişimsel sonuçlar olduğu artık tüm dünyada kabul edilmiştir (15).

Preterm bebeklerdeki yüksek morbidite ve mortalitenin temel nedeni prematürite komplikasyonlarıdır. Preterm bebeklerde görülen komplikasyonlar erken ve geç komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. En sık görülen erken komplikasyonlar; respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), patent duktus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), sepsis, intraventriküler kanama (IVK), hiperbilirubinemi ve hipoglisemidir. Geç komplikasyonlar ise serebral palsi, nörogelişimsel sorunlar, görme-işitme problemleri, otizm gibi izlem gerektiren komplikasyonlardır (16).

I.A.a. Respiratuvar Distres sendromu (RDS)

Temel olarak akciğerde yapısal immatüriteye eşlik eden alveoler fosfolipid karışımı olan surfaktanın eksikliğinden kaynaklanır. Eksikliğinde yaygın atelektaziler gelişir ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesinin ve gaz değişiminin bozulur (17). RDS insidansı GH azaldıkça artar. Türk Neonatoloji Derneği'nin (TND) 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre hastalık insidansı 32 hafta altı 3490 prematüre bebekte %70,3 iken surfaktan kullanım oranı %58,7 olarak belirlenmiştir (18).

RDS klinik olarak, doğum sonrası erken dönemde 48-72 saat içinde başlayan takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği kan gazı değerleri ile tespit edilebilir ve tanı akciğer grafisinde klasik buzlu cam ve hava bronkogramları görüntüsü ile desteklenir (18).

Ayırıcı tanısında yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir (17).

Bütün prematüre hastalara sağlanan genel destek tedavilerine ek olarak; antenatal steroid uygulaması, ekzojen surfaktan uygulaması veya atelektaziyi önlemek için devamlı pozitif havayolu basıncı uygulamak akciğer fonksiyonlarını ve kliniği dramatik şekilde iyileştirmektedir (13,14).

Antenatal steroid erken doğum tehdidi olan 23+1/7 hafta ile 34+6/7 hafta arasındaki tüm gebelere önerilir (19).

Profilaktik surfaktan, antenatal steroid tedavisi uygulanmamış 26 gestasyon haftasından küçük prematürelere veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereken prematürlere önerilir (18). Erken kurtarıcı surfaktan, ülkemiz koşulları göz önünde bulundurularak TND Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018 güncellemesine göre FiO₂ ihtiyacının $\geq$ %40 olduğu durumda surfaktan uygulanması şeklindedir. Ülkemizde bulunan surfaktan ticari preparatların içerikleri, önerilen başlangıç dozları ve doz sayısı Tablo-1'de gösterilmiştir (18).

Tablo-1: Surfaktan ticari preparatların içerikleri, önerilen başlangıç dozları ve doz sayısı.

SURFAKTAN	KAYNAK	BAŞLANGIÇ DOZU	TEKRARLAYAN DOZ ŞEMASI
Poraktant alfa (Curosurf)	Kıyılmış domuz akciğeri, likit jel kromatografi ile lipid ayrıştırılma ve saflaştırılması	1,25-2,5 ml/kg	1,25 ml/kg 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar, toplam 3 doz Toplam önerilen doz başlangıç ile birlikte 5 ml/kg
Beraktant (Survanta)	Kıyılmış sığır akciğeri, lipid ayrıştırılması, palmitik asit ve tripalmitin takviyesi	4 ml/kg	4 ml/kg, en erken 6 saatte bir, maksimum 3 tekrar İlk 48 saatte toplam 4 doz
Kalfaktant (Infasurf)	Buzağı akciğeri lavajı, lipid ayrıştırma	3 ml/kg	3 ml/kg, 12 saatte bir, maksimum 2 tekrar Toplam 3 doz

I.A.b. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Fetal yaşam sırasında duktus arteriozus kanı pulmoner arterden aorta doğru yönlendirir. Duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması PDA olarak tanımlanır (20). Çok sayıda yapılan çalışmanın ortak sonucuna göre duktus arteriozus, 30-37. gebelik haftasında doğan erken doğmuş bebeklerin yaklaşık %10'unda, 25-28. haftada doğanların %80'inde ve 24. haftada doğanların %90'ında doğumdan sonra 4. günde açık kalır. Doğumdan sonraki 7. günde bu oranlar sırasıyla yaklaşık %2, %65 ve %87'ye düşmektedir (21). Kendiliğinden kapanma oranları doğum ağırlığı >1000 gram olan bebeklerde %90, <1000 gr olanlarda %34, <27 hafta bebeklerde ise %40'lardadır (20).

Pulmoner vasküler direncin azalması, özellikle ileri derecede preterm yenidoğanlarda, duktustan soldan sağa şantı arttırır ve pulmoner kan akışının daha da artmasına sebep olur. Duktustan sistemik dolaşım yerine akciğerlere kanın gitmesi böbrekler, bağırsaklar ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona neden olabilir (18).

Hemodinamik anlamlı PDA (HAPDA) tanısı, ekokardiyografik değerlendirmeye PDA'daki yüksek hacimli akım gösterilerek koyulur. Standardizasyon açısından duktus arteiosus çapının >1,4 mm/kg olması anlamlı kabul edilir. HAPDA'nın kötü sonuçları arasında ventilasyon süresinin uzaması, BPD, NEK veya fokal intestinal perforasyon, İVK ve ölüm bulunmaktadır (22).

28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında bebeklerde ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir. 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şantı düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir (20) .

I.A.c. Nekrotizan Enterekolit (NEK)

NEK, çeşitli risk faktörlerinin ve etiyolojik nedenlerin varlığında bağırsak mukozasının enflamasyonu ile ilişkili iskemik nekrozu sonucu ortaya çıkan gastrointestinal bir patolojidir (23). NEK, ÇDDA'lı doğan yenidoğanların %5-12'sinde görülür ve yenidoğan mortalitesini etkileyen önemli nedenlerdendir (24-25).

NEK patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte prematürite, bağırsak disbiyozisi, bozulmuş mukozal savunma mekanizmaları, bağırsak geçirgenliğinde artışla birlikte değişen mukozal gelişim, formül mama ile beslenme, antibiyotikler ve H₂-blokerleri gibi ilaçlar, transfüzyonla ilişkili bağırsak yaralanması ve hareketsizlik gibi çok sayıda risk faktörünün etkili olduğu düşünülmektedir (26). Perinatal asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, umbilikal kataterizasyon, hipoksi, hipotermi, şok, PDA, polisitemi, kan değişimi ve siyanotik konjenital kalp hastalıklarında NEK görülme sıklığı artmaktadır (27).

Tanı; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgulara dayanarak konulur. Klinik olarak letarji, apne atakları, ısı düzensizlikleri, perfüzyon bozukluğu gibi

özgün olmayan bulgulardan, hızla ilerleyen şok, peritonit ve ölümlerle sonuçlanan ağır bir tabloya kadar farklı klinik seyir gösterebilir. Tanı koydurucu bir laboratuvar testi yoktur. Laboratuvar testleri hastalığın şiddetinin belirlenmesinde ve izlemde kullanılır. Trombositopeni ve lökopeni sıklıkla görülür (23). Radyolojik olarak NEK tanısını doğrulamak için düz karın radyografisi ve ultrasonografi kullanılmakta olup; en önemli radyografik bulgular pnömatozis intestinalis, portal vende gaz ve pnömoperitoniumdur (28).

NEK ilk kez Bell ve ark. tarafından sınıflandırılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından Bell kriterleri klinik, radyoloji ve laboratuvar bulgularına dayalı olarak yeniden düzenlenmiş ve kriterleri Tablo-2’de belirtildiği gibi Modifiye Bell kriterleri oluşturulmuştur (29).

Tablo-2: Modifiye Bell kriterleri.

EVRE		ABDOMİNAL BULGULAR	SİSTEMİK BULGULAR	RADYOLOJİK BULGULAR
ŞÜPHELİ NEK¹	IA	Distansiyon, kusma, dışkıda gizli kan	Apne Letarji Isı düzensizliği	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
	IB	IA ile aynı bulgular Dışkıda aşık kan	IA ile aynı bulgular	Normal gaz dağılımı veya orta derecede intestinal dilatasyon
KESİN NEK¹	IIA	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	IA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatozisintestinalis
	IIB	Distansiyon Bağırsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit Palpable bağırsak ansları	Apne Letarji Isı düzensizliği Orta derecede Metabolik asidoz Trombositopeni	İntestinal dilatasyon Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit

İLERİ NEK	IIIA	Distansiyon Bağırsak Seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ alt kadranda kitle Generalize peritonit	Ciddi apne Hipotansiyon Miks asidoz, Koagülopati Nötropeni	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit
	IIIB	IIIA ile aynı bulgular	IIIA ile aynı bulgular	İntestinal dilatasyon Pnömatosis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitonyum

¹ **NEK:** Nekrotizan Enterekolit.

Genel olarak Evre-I ve Evre-II olan hastalar için destekleyici tıbbi tedavi sağlanmaktadır. Ancak, ilerlemiş NEK hastalığı ve bağırsak perforasyonu olan Evre-III NEK'li hastalar ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen Evre-II olan hastalarda cerrahi girişim gerektirir (23).

I.A.d. Germinal Matriks Kanaması (GMK) ve İntraventriküler Kanama (İVK)

Yenidoğan dönemi beyin gelişimi için kritik bir pencere olduğundan, yenidoğanlarda GMK ve İVK sıklıkla yıkıcı nörogelişimsel sonuçlara sebep olmaktadır (30). GMK-İVK 32. gestasyonel hafta ve 1500 gramın altında doğan preterm bebeklerde sık görülür ve insidansı %20-25 olarak bildirilmektedir. 26. gestasyonel haftadan önce doğan çok küçük preterm grubunun ise yaklaşık %45'i GMK-İVK'dan etkilenmektedir (6, 31). Kraniyal ultrasonografi (kUS) taraması ile günlere göre saptanan GMK-İVK sıklığı, postnatal 1.günde yaklaşık %50, 2.günde %25, 3.günde %15 ve ≥4.günde %10'dur (32).

GH ve DA'nın küçük olması, düşük Apgar skoru, hipoksik-asfiktik doğum öyküsü, RDS, mekanik ventilasyon nedeniyle değişen intratorasik

basınçlar, hiperkarbi, hipertansiyon, hipotansiyon gibi serebral kan akımında artışa veya dalgalanmalara yol açan faktörlerin İVK gelişimini artırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (30, 32, 33).

Kanama sınıflandırılırken yaygın olarak Tablo-3'te de görüldüğü gibi kUS görüntüleri kullanılarak Volpe ve ark. tarafından geliştirilen sınıflandırma kullanılmaktadır (33).

Tablo 3: Volpe'ye göre GMK-İVK sınıflaması ve kUS¹ bulguları.

Evre	Parasagittal kUS¹ kesitindeki görünüm
Evre I	Germinal matriks kanaması Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur.
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infarkt	Kanamamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

¹ kUS: kraniyal ultrasonografi.

Preterm bebeklerde kUSG taraması TND Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı Ve Yönetimi Rehberi 2021 klavuzuna göre 28+0/7 haftanın altı ve 28+0/7–31+6/7 hafta arasındaki preterm bebekler için tarama protokolü oluşturulmuştur (34) (Tablo-4).

Tablo-4: Preterm bebeklerde kUS tarama protokolü.

Tarama zamanı	<28+0/7	28+0/7–31+6/7
İlk 24 saat içinde	1.tarama	
72. saatin bitiminde	2.tarama	1.tarama
1. haftanın bitiminde	3.tarama	2.tarama
2. haftanın bitiminde	4.tarama	3.tarama
4. haftanın bitiminde	5.tarama	4.tarama
Sonraki takipler	34.haftaya ulaşana kadar 2 hafta aralıklarla ve taburculukta	taburculukta

Herhangi bir zamanda GMK-İVK tespit edilmesi halinde, kanama ve sonrasında gelişebilecek PHVD stabilize olana kadar kUS taramaları düşük evreli kanamalarda (Evre-I ve Evre-II) haftada en az 1 kere, ileri evreli kanamalarda (Evre-III ve PVH) haftada en az 2 kere tekrarlanmalıdır (34).

Kanama tespit edildikten sonra destek tedavi ilkelerine uyulmalıdır. Bu ilkeler hipotermiden, hipoksi ve hiperoksiden, hipokarbi ve hiperkarbiden, hipotansiyon ve hipertansiyondan, sıvı-elektrolit ve kan gazı parametrelerinin dengesizliklerinden kaçınılması, ağrının tespit ve tedavisi, nütrisyon optimize edilmesi ve hipoglisemi gibi ikincil komplikasyonlar önlenmesi olarak özetlenebilir (30, 33).

I.A.e.Prematüre retinopatisi (ROP)

ROP, erken doğan bebeklerde retinal damarların anormal proliferasyonuna bağlı olarak oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur (35).

Prematüre retinopatisi sıklığı ülkelerin gelişmişlik düzeylerine, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin özelliklerine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde ROP ağırlıklı olarak 32 haftanın altında doğan pretermilerin sorunuyken, gelişmekte olan ülkelerde 34 haftaya kadar ağır ROP geliştiği bildirilmektedir (35).

Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda DA 1500-2500 gram arası bebeklerde tedavi gerektiren ciddi ROP vakaları bildirilmiştir. TND tarafından yapılan çok merkezli çalışmada (TR-ROP

çalışması) çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde ROP sıklığı %42, ileri evre ROP sıklığı %11 olarak bulunmuştur. Gebelik yaşı 33-35 hafta bebeklerde ROP sıklığı % 6,1 ve ileri evre ROP %0,6 olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığı 1500-2000 gram arası bebeklerde ROP sıklığı %10,3 bulunmuştur ve bu bebeklerin 19'unda ciddi ROP bildirilmiştir (36).

Daha düşük doğum ağırlığı ve daha küçük gestasyonel hafta, mekanik ventilatör tedavisi, oksijen tedavisinin süresi ve maruz kalınan oksijen konsantrasyonu, hiperoksi/hipoksi, hiperkapni/hipokapni, kan gazında ani dalgalanmalar, geç başlangıçlı sepsis, fungal enfeksiyon, kan transfüzyon sayısı, kan değişimi, hiperglisemi/insülin kullanımı, postnatal tartı alımının yavaş olması, çoğul gebelik ve ÇDDA'lı bebeklerde RDS, NEK, PDA, İVK ve BPD dahil olmak üzere çeşitli risk faktörleri ciddi ROP ile anlamlı şekilde ilişkilidir (35, 36).

Ülkemizde yapılan çok merkezli çalışma sonuçları değerlendirilmiş ve TND, ROP Tanı ve Tedavi Rehberi'ndeki ROP için tarama sınırları güncellenmiştir. Bu güncelleştirme yapılırken 2021 yılı Temmuz ayında yayınlanan "International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition" (ICROP-3) sınıflandırması kullanılmıştır (36).

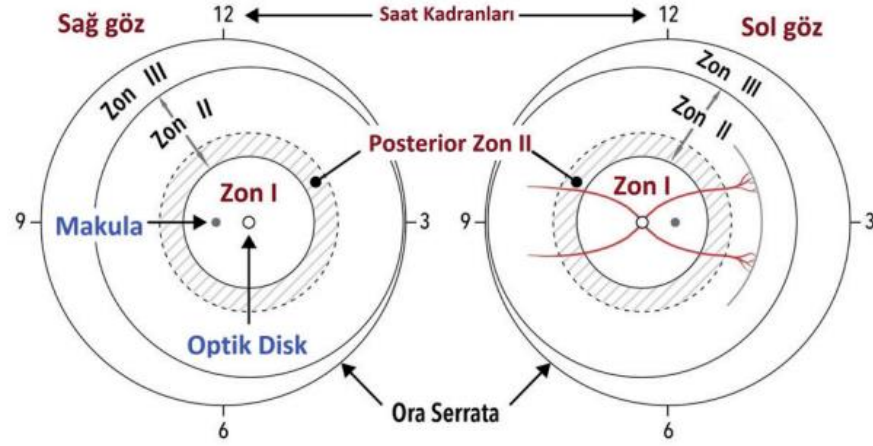
Hastalığın yerleşim durumunu belirtmek için retina optik sinirin merkez olduğu 3 bölgeye ayrılmaktadır (37) (Şekil-1).

Zon I: Optik sinir ve makulada yer alan fovea arası mesafenin iki katı yarıçaplı dairesel alandır. Optik sinir başı bu zonun merkezidir. 25 veya 28D lens ile OSB görüntünün kenarında kalacak şekilde ayarlandığında görüntülenen alan zon I olarak kabul edilmektedir.

Zon II: Optik sinir başından nazal ora serraya kadar yarıçaplı dairenin zon I dışında kalan halkasal alanıdır.

2021 yılında yayınlanmış olan ICROP-3 çalışmasına göre zon I'in "iki" disk çapı anteriorundaki alan posterior zon II'dir.

Zon III: Zon II dışında kalan temporaldeki hilal şeklindeki alandır.



Şekil-1: ROP yerleşim durumu.

Hastalık vasküler proliferasyon derecesi dikkate alınarak 5 evreye ayrılmaktadır (37).

Evre-1: Vasküler ve avasküler arasındaki çizgi şeklindeki demarkasyon hattı

Evre-2: Sırt (Ridge); yüzeyden hafif kabarık neovasküler proliferasyon (3. boyut kazanmış)

Evre-3: Sırtta ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon başlaması (ICROP-3 sınıflandırmasında agresif ROP’da görülen düz neovaskülerizasyonlar da Evre-3’e dahil edilmiştir).

Evre-4A: Parsiyel retinal ayrılma (Makula tutulumu yok)

Evre-4B: Parsiyel retinal ayrılma (Makula tutulumu var)

Evre-5: Total retina dekolmanı

ICROP-3’de Evre 5’in ileri evrelemesi yapılmıştır:

Evre-5A: Arka kutbun oftalmoskopik olarak görülebildiği total Traksiyonel Retina Dekolmanı (TRD)

Evre-5B: Retinanın tamamen lens arkasında toplandığı, lökokori şeklinde görülen ve sıklıkla kapalı huni retina dekolmanının eşlik ettiği total TRD

Evre-5C: Ön kamaranın daralıp irido-korneo-lentiküler sineşilerin olduğu ve zamanla korneal opasifikasyona giden lökokorik TRD

“Plus” veya “artı” hastalık: Retinanın arka kutbunda arteriollerde kıvrımlanmanın artması ve venüllerde dilatasyon olması olarak tanımlanmaktadır.

Ülkemiz için TR-ROP çalışmasından yararlanılarak güncelleştirilen ROP Tanı ve Tedavi Rehberine göre gebelik yaşı <34 hafta veya DA≤1700 gram olan tüm bebeklerin ve GH≥34 hafta veya DA>1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin ROP açısından taranması uygundur (35).

Hastaların ilk oftalmolojik muayenesi gestasyonel haftası 27 haftadan küçük olan bebeklerde postmenstrüel 30-31. haftada, gestasyonel haftası 27 haftadan büyük bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır (38) (Tablo-5).

Tablo-5: Gebelik yaşına göre ilk ROP muayenesi zamanı.

Gestasyonel yaş (hafta)	İlk muayene zamanı (hafta)	
	Postmenstrüel	Kronolojik
22	31	9
23	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
31	35	4
32	36	4

Zon I'de evre-1 veya evre-2 ROP ve “artı” hastalık, Zon I'de evre-3 ROP, Zon II'de evre-2 veya evre-3 ROP ve “artı” hastalık, agresif ROP lazer fotokoagülasyon veya bevacizumab, ranibizumab ve aflibercept gibi anti-

VEGF ajanlar ile tedavi edilmelidir. Tedavi yanıtı olamayıp ROP'ta gerileme olamayan hastalar Evre-4 ve Evre-5 ROP'ta subtotal veya total dekolmana ilerlerlediğinde retinal ayrılmayı önlemek ve görmeyi korumak için vitreoretinal cerrahi girişimler yapılmalıdır (39).

I.A.f. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

İlk kez 1967'de Northway ve ark. tarafından tanımlanan BPD, ciddi RDS nedeniyle uzun süreli mekanik ventilasyon desteği alarak yüksek basınç ve yüksek konsantrasyonda oksijene maruz kalan prematüre bebeklerde görülen, klinik olarak hipoksemi, hiperkapni, sıklıkla beraberinde kor pulmonale, radyolojik olarak ise akciğer grafisinde fibrozise bağlı dansite artışları, atelektaziler ve amfizematöz alanlar ile karakterize bir klinik durumdur (40).

Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) BPD sıklığını doğum ağırlığına göre araştırmış ve doğum ağırlığı 501-750 gr arasında olan bebekler için %52, 751-1000 gr için %34, 1001-1200 gr için %15 ve 1201-1500 gr için %7 olarak bildirmiştir (41).

Neo Jobe AH. ve Bancalari E.'nin 2001 National Institutes of Health Çalıştay'ında önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflaması Tablo-6'da gösterilmiştir (42). Bu sınıflandırmaya göre BPD, ADDA bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda GH<32 hafta olan prematüreler için postnatal 36. haftada ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olan prematüreler için postnatal 28.günde veya taburculukta bunlardan hangisi daha erken gerçekleşmesine göre tanımlanmaktadır (43).

Tablo-6: BPD tanım ve sınıflaması.

Değerlendirme zamanı	Gebelik yaşı <32 hafta	Gebelik yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında	>28.gün-<56.gün veya taburculuk sırasında
Hafif BPD¹	En az 28 gün ≥ %21 O ₂ gereksinimi + postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ Gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD¹	Postmenstrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD¹	Postmenstrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında ≥%30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç gereksinimi

¹BPD: Bronkopulmoner displazi.

I.A.g. Yenidoğan Enfeksiyonları

Erken başlangıçlı sepsis (ENS) yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat) saptanan sepsis olarak tanımlanırken; geç başlangıçlı sepsis (GNS) yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis olarak tanımlanır. Kanıtlanmış sepsis ise klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği hastalardır (44).

Yenidoğan sepsisinde sistem bulguları solunum sisteminde apne, inleme, solunum sayısının artması, burun kanadı solunumu, çekilme, siyanoz, emmeme; dolaşım sisteminde taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama; sindirim sisteminde beslenme intoleransı, kusma, batında distansiyon, ishal, sarılık, hepatomegali, NEK; hematolojik sistemde peteşi, purpura, sarılık, kanama; deri bulguları arasında püstül, apse, omfalit, kutis marmoratus, sklerema; merkezi sinir sisteminde huzursuzluk, emmeme,

hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet ve ısı düzensizliği şeklinde görülebilir (44).

Erken ve geç neonatal sepsisin özellikleri Tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo-7: Yenidoğan sepsisinin özellikleri.

	Erken başlangıçlı sepsis	Geç başlangıçlı sepsis
Risk etmenleri	Sıklıkla var	Genellikle yok
Geçiş yolu	Vertikal, genellikle anne genital kanalından	Vertikal ya da postnatal çevreden
Klinik özellikler	Fulminan seyirli, Çoklu organ tutulumlu	Sinsi ya da akut, Fokal enfeksiyon Menenjit sık
Ölüm	%5-20	%5
Etkenler	Grup B streptokok Esheria coli Viridan streptokoklar Enterokoklar Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Listeria monocytogenes Klebsiella	Koagülaz negatif stafilokok Staphylococcus aureus Candida Esheria coli Enterokoklar Klebsiella Pseudomonas Grup B streptokok Listeria monocytogenes

II. Yenidoğan Mortalite ve Hastalık Ağırlık Belirleme Skorlamaları

YDYBÜ'de hastalığın ciddiyetini değerlendirmek, mortalite ve morbiditeyi öngörmek için oluşturulmuş pek çok skorlama sistemi mevcuttur (45). Bir neonatal skorlama sisteminden beklenen özellikler her yenidoğan için kolay kullanılabilir olması, doğum sonrasında en erken ve kısa sürede uygulanabilir olması, mortalite, morbidite riski ve maliyet hesaplanmasına olanak vermesidir (8).

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite riskinin ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık derecesinin önceden belirlenmesi hem ailenin sorularına yanıt verme hem de izlemde erken mortalite gibi karşılaşılabilecek ağır durumlara hazır olma açısından son derece önemlidir (8). Bu nedenle daha önceleri GA ve GH yaygın olarak kullanılmaktayken benzer ırk, cinsiyet, doğum ağırlık ve haftasına sahip yenidoğanlar için bu kriterlerin yetersiz kaldığı düşüncesiyle son on yılda çeşitli skarlama sistemleri geliştirilerek ya da mevcut olanlar modifiye edilerek kullanılmaya başlanmıştır (45). 32 hafta altı ve ÇDDA yenidoğanlar için uygulanan Clinical Risk Index for Babies (CRIB) ve tüm yenidoğanlara uygulanabilen Score for Neonatal Acute Physiology (SNAP)-Perinatal Extension (SNAPPE) skarlama sisteminin daha geliştirilmiş formu olan SNAPPE-II en sık kullanılan iki farklı sistemdir (46, 47). CRIB Avrupa'da ve SNAP Amerika'da neredeyse eş zamanlı olarak uygulamaya girmiştir. SNAP'e perinatal özellikler eklenerek zenginleştirilmesiyle SNAPPE oluşturulmuş ve SNAP-2, SNAPPE-2 literatürdeki yerini almıştır (46).

II.A. Clinical Risk Index for Babies (CRIB) Skarlama Sistemi

İngiltere'de dört büyük yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gebelik yaşı 32 haftanın ve doğum ağırlığı 1500 gr altında olan bebekleri kapsayan çalışma sonucu elde edilmiş bir neonatal skarlama sistemidir. Toplam puan 0-23 arasındadır. İlk 12 saat içinde elde edilen 6 fizyolojik parametre değerlendirilmektedir (48). 5 dk gibi çok hızlı bir sürede yapılabilmesi ve ek girişimler öncesi yapılması avantajları arasındadır. Belli bir gruba özel olması ve surfaktan tedavisi ve ileri düzey mekanik ventilasyon desteği öncesi geliştirilmiş olması dezavantajları arasındadır (49).

Tablo 8: CRIB skarlama sistemi.

Parametre	Bulgu	Puan
Doğum ağırlığı	>1350 gr	0
	851-1350 gr	1
	701-850 gr	4
	≤750 gr	7
Doğum haftası	>24 hafta	0
	≤24 hafta	1
Konjenital malformasyon	Yok	0
	Var (hayatı tehdit etmeyen)	1
	Var (hayatı tehdit eden)	3
En yüksek BE ¹ (ilk 12 saatte)	>-7,0 mmol/L	0
	-7,0 – - 9,9 mmol/L	1
	-10 – -14,9 mmol/L	2
	≤ -15 mmol/L	3
En düşük FiO ₂ ² (ilk 12 saatte)	≤ 0,40	0
	0,41-0,60	2
	0,61-0,90	3
	0,91-1,00	4
En fazla FiO ₂ ² (ilk 12 saatte)	≤ 0,40	0
	0,41-0,80	1
	0,81-0,90	3
	0,91-1,00	5

¹BE: Baz fazlalığı.

²FiO₂: Fraction of inspired oxygen.

II.B. Score For Neonatal Acute Physiology (SNAP) ve SNAP – Perinatal Extesion (SNAP-PE)

SNAP ilk 24 saat içerisinde çeşitli kan, idrar ve dışkı ile ilgili verileri içeren 28 fizyolojik değişkenden elde edilen puanlar kullanarak başvurudan sonraki ilk 24 saat içinde bulunan en kötü klinik durumu değerlendiren mortalite skorudur. SNAP skarlaması hekimin elde ettiği ve 0, 1, 3, 5 şeklinde

puanlanabilecek daha objektif bir skrlama sistemidir. Toplam skor 0-118 arasında değişir (50).

Tablo-9: SNAP skrlama sistemi.

Parametre	1 puan	3 puan	5 puan
En fazla kan basıncı (mmHg)	66-80	81-100	> 100
En düşük kan basıncı (mmHg)	30-35	20-29	< 20
En fazla kalp hızı (/dk)	180-200	201-250	> 250
En düşük kalp hızı (/dk)	80-90	40-79	< 40
Solunum hızı (/dk)	60-100	> 100	
Isı (°F)	95-96	92-94,9	< 92
PaO ₂ ^a (mm Hg)	50-65	30-50	< 30
PaO ₂ ^a /FiO ₂ ^b (FiO ₂ ^b % olarak)	2,5-3,5	0,3-2,49	< 0,3
PaCO ₂ ^c (mmHg)	50-65	66-90	> 90
Oksijenizasyon indeksi	0,07-0,20	0,21-0,40	>0,40
Hematokrit en fazla (%)	66-70	> 70	
Hematokrit en az (%)	30-35	20-29	< 20
Lökosit sayısı (µl' de)	2,0 – 5,0	< 2,0	
İmmatür/ total nötrofil oranı	> 0,21		
Absolü nötrofil sayısı (% nötrofil oranı x lökosit sayısı)	500-999	< 500	
Trombosit sayısı (µl' de)	30,0 – 100,0	< 30,0	
Üre (mg/dl)	40-80	> 80	
Kreatinin (mg/dl)	1,2-2,4	2,5-4,0	> 4,0
İdrar çıkışı (ml/kg/saat)	0,05-0,9	0,1-0,49	< 0,1
İndirekt bilirübin (mg/dL) (doğum ağırlığı > 2 kg)	15-20	> 20	
İndirekt bilirubin (mg/dl) (doğum ağırlığı ≤ 2 kg)	5-10	> 10	
Direkt bilirubin (mg/dl)	≥ 2.0		
Sodyum en fazla (mEq/l)	150-160	161-180	> 180
Sodyum en az (mEq/l)	120-130	< 120	
Potasyum en fazla (mEq/l)	6,6-7,5	7,6-9,0	> 9,0

Potasyum en az (mEq/l)	2,0-2,9	< 2,0	
Total kalsiyum en fazla (mg/dl)	≥ 12		
Total kalsiyum en az (mg/dl)	5,0-6,9	< 5,0	
İyonize kalsiyum en fazla(mg/dl)	≥ 1,4		
İyonize kalsiyum en az (mg/dl)	0,8-1,0	< 0,8	
Glukoz en fazla (mg/dl)	150-250	≥ 250	
Glukoz en az (mg/dl)	30-40	< 30	
Serum bikarbonat en fazla (mEq/l)	≥ 33		
Serum bikarbonat en az (mEq/l)	11-15	≤1 0	
Serum pH	7,20-7,30	7,10-7,19	<7,10
Konvülziyon	Tek	Çok	
Apne	Yanıtılı	Yanıtsız	Tam apne

^a PaO₂: Partial pressure of oxygen.

^b FiO₂: Fraction of inspired oxygen.

^c PaCO₂: Partial pressure of carbon dioxide.

SNAP skorlamasını oluşturan araştırmacılar tarafından hastaların perinatal özelliklerinin de mortaliteye etkili olabileceği düşüncesiyle DA, Apgar skoru ve gebelik yaşına göre küçük olmak (SGA) şeklinde 3 ek değişken eklenerek aynı popülasyonda tekrar yaptıkları bir değerlendirmeye toplamda 31 parametreyi içeren SNAPPE skorlaması oluşturulmuştur (50) (Tablo-10).

Tablo 10: SNAPPE skoru.

Parametre	Bulgu	Puan
SNAP^a skorlaması (ilk 24. saatte)		SNAP ^a skoru
	< 749 gr	30
Doğum ağırlığı	750-999 gr	10
	≥ 1000 gr	0
Apgar^b skoru 5. dakika	< 7	10
	≥ 7	0
Doğum ağırlığı persantili	< 3.persentil	5
	> 3.persentil	0

^a **SNAP:** Score For Neonatal Acute Physiology.

^b **APGAR:** Appearance, pulse, grimace, activity, and respiration.

CRIB skorlamasına göre daha fazla parametre içermesi, uygulama için uzun süre gerektirmesi ve doğum ağırlığı 1500 gram altındaki bebeklerde ayıricılığının az olması SNAP ve SNAPPE skorlamasının en büyük dezavantajlarıdır (51).

II.C. SNAP- 2 ve SNAPPE- 2

ABD'deki toplam 30 merkez ve 14610 yenidoğanı içeren bir çalışma ile SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorları geliştirilmiştir (10). Bu yeni sistemdeki değişiklikler verilerin ilk 12 saat içinde toplanması ve parametrelerin sadeleştirilmesidir (46).

Hastaların YDYBÜ'ye yatışından sonraki 12 saat içinde ölçülecek sadece 5 değişken kullanarak puanın basitleştirilmiş bir versiyonu geliştirilmiştir. Bu yeni basitleştirilmiş puanlama sistemi, SNAP-2 (Tablo-11) ve perinatal uzantısı SNAPPE-2 olarak adlandırılmıştır (50)(Tablo-12). SNAP-2 skoru 6 parametreden oluşup toplam skor aralığı 0-115 puandır (46).

Tablo 11: SNAP- 2 skoruması.

Ortalama kan basıncı (mmHg)	≥ 30	0
	29-20	9
	< 20	19
En düşük ısı (°C)	$\geq 35,6$	0
	35,6-35	8
	< 35	15
PO₂^a / FiO₂^b oranı	2,49	0
	1,00-2,49	5
	0,30-0,99	16
	$< 0,3$	28
Serum pH	$\geq 7,20$	0
	7,10-7,19	7
	$< 7,10$	16
Çok sayıda konvülsiyon	yok	0
	var	19
Diürez (ml/kg/saat)	≥ 1	0
	0,1-0,9	5
	$< 0,1$	18

^a PaO₂: Partial pressure of oxygen.

^b FiO₂: Fraction of inspired oxygen.

SNAPPE-2 skoru SNAP-2 skoruna DA, APGAR skoru ve SGA olmak şeklinde 3 ek değişken eklenerek aynı popülasyonda tekrar yapılan 9 parametreden oluşan bir skoruması sistemidir ve toplam skor aralığı 0-162 arasında değişir (46).

Tablo 12: SNAPPE-2 skorlaması.

Parametre	Bulgu	Puan
SNAP-2^a skorlaması (ilk 24. saatte)		SNAP-2 ^b skoru
	< 749 gr	17
Doğum ağırlığı	750-999 gr	10
	≥ 1000 gr	0
Apgar^b skoru (5. dk)	< 7	18
	≥ 7	0
Doğum ağırlığı persentili	< 3. persentil	12
	>3. persentil	0

^a **SNAP-2:** Score For Neonatal Acute Physiology-2.

^b **APGAR:** Appearance, pulse, grimace, activity, and respiration.

III. Total Protein Seviyesi

Ekstrasellüler sıvının %15'i interstisyel sıvıdan %5'i ise plazmadan oluşmaktadır. Plazmanın %91-92'sini su, %8-9'u ise çözünmüş halde bulunan organik ve inorganik maddeler oluşturur. Plazmadaki organik maddelerin büyük oranını plazma proteinleri oluşturur. Total protein testi, kan dolaşımında bulunan albumin, globulinler (alfa, beta, gama globulinler), fibrinojen ve ölçülebilen tüm proteinlerin toplam miktarını ölçmek için kullanılan testtir. Bunlar arasında, yapısal proteinler, enzimler, nükleoproteinler, oksijen taşıyan proteinler, kas proteinleri ve vücut genelinde hücre içi ve dışında özgül işlevler gören diğer birçok protein bulunur.

Albuminin başlıca görevi, plazmada kolloid onkotik basıncını sağlayarak plazmanın kapillerlerden kaybını önlemektir. Globülinler plazmada belli enzimatik işlevleri sağlarlar ve mikroorganizmalara karşı vücudun doğal ve edinilmiş bağışıklığından sorumludurlar. Fibrinojen, kanın pıhtılaşması sırasında uzun fibrin lifleri şeklinde polimerize olur ve dolaşım sistemindeki kaçakların onarılmasına yardımcı olur (52-54).

Plazma proteinlerinin yarattıkları kolloid onkotik basınç plazmada sıvıyı tutan ve plazmadaki sıvının damar dışına kaçmasını engelleyen en

önemli güçtür. Bu ozmotik gücün %70'inden sorumlu olan protein albumindir (52, 53).

IV. Albumin

İnterstisyel sıvının kolloid ozmotik basıncının en önemli düzenleyicisi albumin sentezidir ancak albumin sentezi besinsel, hormonal ve inflamatuvar faktörlerden de etkilenir. Yüksek insülin, tiroksin, kortizol, büyüme hormonu konsantrasyonlarında albumin sentezi artarken tümör nekrozis faktör ve interlökin-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı inflamasyon durumlarında ise albumin sentezi azalır (55). Albumin sentezlendikten sonra intravasküler ve ekstravasküler kompartmanlara dağılır. Vücuttaki total albuminin %40'ı intravasküler kompartmanda, %60'ı interstisyel sıvıdadır, ancak albumin konsantrasyonu interstisyel sıvıda plazmaya göre daha düşüktür. Albumin yapımının yetersizliği veya herhangi bir nedenle albumin kayıpları suyun damar dışına kaçmasına ve dokular arasında birikmesine sebep olur (52).

V. Kolloid Onkotik Basınç

Albumin intravasküler protein kütlelerinin yarısını, total protein molekülü sayısının dörtte üçünü oluşturur ve plazma kolloid onkotik basıncının %75-80'inden sorumludur. Albuminin bu ozmotik etkisinin %60'ı albuminin onkotik basıncına, geri kalan %40'ı ise albuminin negatif yüklü olmasına bağlıdır. Ayrıca, albumin interstisyumda da en fazla bulunan proteindir ve interstisyel kolloid ozmotik basınçtan da sorumludur (52).

Ancak kritik hastalık durumlarında serum albumin konsantrasyonu ile kolloid onkotik basınç arasındaki ilişki zayıftır (5, 18). Bu hastalarda akut faz reaktanı proteinlerin veya immunoglobulinlerin artışına bağlı olarak kolloid onkotik basınç ile total protein konsantrasyonu arasındaki ilişki daha güçlüdür (52).

Düşük albumin veya plazma protein düzeyleri intravasküler kompartman hacmini ve kan basıncını düşürerek hayati organlara yeterli kan

akışını bozabilir. Dolayısıyla total protein konsantrasyonu kolloid onkotik basıncın ana belirleyicisidir (10). Hipoproteinemi akut hastalıkta kötü sonucun prognostik bir faktörü, morbidite ve mortalitenin bir belirleyicisi olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda mortalite ve morbidite riski diğer bebeklere göre daha yüksek olan 32 haftanın altındaki prematüre bebeklerin doğumdaki total protein seviyesini etkileyen prenatal ve postnatal faktörler ile, total protein seviyesinin mortalite ve morbiditeler ile arasındaki ilişkiyi prospektif olarak araştırarak, prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbidite üzerine etkili faktörlerin aydınlatılmasını sağlamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu randomize kontrollü prospektif çalışmaya 05.09.2019–01.12.2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde doğup ilk 24 saat içinde YDYBÜ'ye yatırılan veya doğduktan sonraki ilk 24 saat içerisinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi YDYBÜ'ye sevk edilmiş 32. gestasyonel haftadan düşük ve ailesi çalışma için onam veren hastalar dahil edildi. Doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde ölüm gerçekleşen, yaşamın ilk gününde total protein değeri ölçülemeyen, major konjenital marformasyonu, kromozom anomalisi, hidrops fetalisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırmaya dahil edilen hastaların aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onay alındı.

Çalışma; Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 04.09.2019 tarih ve 2019-14/32 nolu kararı ile başvuru onayı alındıktan sonra başlatıldı. 32 hafta ve altı doğan toplam 151 hasta değerlendirildi.

Araştırmaya dahil edilen hastalar ve anneler ile ilgili klinik veriler miamed veri tabanından prospektif olarak kaydedildi.

Prematürite nedeniyle takip edilen yenidoğanların neonatal, maternal demografik özellikleri, klinik sonuçları, laboratuvar parametrelerinden oluşan hasta çalışma formu oluşturuldu. Bu form her hasta için kayıt altına alındı. Formda kayıt altına alınan parametreler şunlardır:

Demografik özellikler:

- Neonatal özellikler: Gestasyonel hafta, doğum ağırlığı ve percentili, doğum şekli [normal spontan vajinal yol (NSVY), sezeryan (C/S)], 1. ve 5. dk Apgar skoru, cinsiyet, intrauterin büyüme geriliği.
- Maternal özellikler: Anne yaşı, gravida sayısı, parite sayısı, gebelikteki fetüs sayısı, yardımcı üreme teknikleri ile gebelik olup olmadığı, gebelikte ilaç veya madde kullanım öyküsü, antenatal steroid kullanımı, annede bilinen hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, hipotiroidi, hipertiroidi, pıhtılaşma bozukluğu), gebelik ile ilişkili

komplasyonlar (erken membran rüptürü (EMR), koryoamnionit, oligohidramnios, polihidroamnios

- Postnatal Özellikler: Taburculuk haftası, yatış gün sayısı

Klinik sonuçlar: Yenidoğan izlemi sırasında gelişen RDS varlığı, surfaktan ihtiyacı, surfaktan doz sayısı, sepsis bulguları, sarılık durumu, mekanik ventilatör ihtiyacı (gün), toplam respirator gün sayısı, oksijen destek ihtiyacı (gün), PDA, İVK varlığı ve sınıflandırılması, ROP varlığı ve evresi, ROP tedavisi ihtiyacı, BPD varlığı ve evresi, NEK varlığı, neonatal konvülsiyon durumu, apne varlığı, mortalite varlığı ve günü kaydedildi.

NEK sınıflandırılırken Modifiye Bell kriterleri kullanıldı (26). GMK ve İVK Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve KUS bulgularına göre değerlendirildi (30). ROP ICROP-3 sınıflandırmasına göre değerlendirildi (37). BPD değerlendirilirken Neo Jobe AH. ve Bancalari E.'nin 2001 National Institutes of Health Çalıştayı'nda önerdikleri BPD tanım ve sınıflaması kullanıldı (39). Kanıtlanmış sepsis TND yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi 2018 güncellemesine göre klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ve etkenin gösterildiği sepsis olarak kabul edilip yaşamın ilk 3 gününde kanıtlı erken başlangıçlı sepsis; yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis kanıtlı geç başlangıçlı sepsis olarak kabul edildi (44). PDA; duktus arteriozusun yaşamın ilk 72 saatinden sonra hala kapanmamış olması olarak tanımlandı, tanı ekokardiografik (EKO) değerlendirme ile kondu (21). BPD, NEK (Evre $\geq$ 2), İVK (Evre $\geq$ 3), ROP (Evre $>$ 2) ve periventriküler hemorajik infarkt yenidoğan dönemi sorunları (morbidityler) olarak tanımlandı.

Ciddi olumsuz sonuç; ölüm, grade-3 kanama ve periventriküler hemorajik infarkt olarak tanımlandı (11). Hastalar YDYBÜ'de yatak başı TFUS ile 1, 3, 10, 15. günlerde rutin olarak değerlendirildi.

İlk bir hafta içinde ölen hastalar erken ölüm, daha sonra ölen hastalar geç ölüm olarak değerlendirildi (11).

Metabolik ve biyokimyasal parametreler: Çalışmaya alınan hastalara TND Prematüre Bebeğin Beslenmesi Klavuzu'na göre ilk saatten itibaren enerji ve protein ihtiyacını karşılayacak total parenteral beslenme

başlandı. Total parenteral beslenmenin karıştırıcı etkisi nedeniyle hastaların YDYBÜ'deki izleminde postnatal 0. gün ilk alınan kan tetkikleri değerlendirildi. Kan total lökosit (Wbc), nötrofil, hemoglobin sayısı (Hb), trombosit sayısı (Plt), total protein, aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), protrombin zamanı (Pt), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (Aptt), INR, fibrinojen, üre, kan üre azotu (BUN), kreatinin, total ve direkt bilirubin, albumin, pO₂, serum pH, laktat, baz fazlası (BE) değerleri kaydedildi.

Hastaların ilk gün doğumda, 6, 12 ve 24. saatlerindeki ortalama kan basıncı (mmHg), vücut ısısı (°C), kalp tepe atımı (atım/dk), pulse oksimetri değeri, en yüksek ve en düşük FiO₂ değeri, inotrop tedavisi alıp almadığı, diürez miktarı (cc/kg/saat) hasta gözlem dosyalarından kaydedildi.

Referans değerler: Olguların metabolik ve biyokimyasal laboratuvar parametreleri düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırıldı ve 2 grup karşılaştırıldı.

Prematüre bebeklerde 0.gün normal kabul edilen biyokimyasal laboratuvar parametrelerin referans değerleri Tablo-13, hemogram referans değerleri Tablo-14, koagülasyon testleri normal değerleri Tablo-15, kan gazı normal değerleri Tablo-16'da gösterildi (56, 57).

Tablo-13: Biyokimya normal değerleri (56).

	KIZ		ERKEK	
	ALT SINIR	ÜST SINIR	ALT SINIR	ÜST SINIR
Kreatinin (mg/dl)	0,42	1,05	0,42	1,05
AST (U/L) ¹	23	186	23	186
ALT (U/L) ²	5	51	5	51
Albumin (g/L)	25	45	25	45

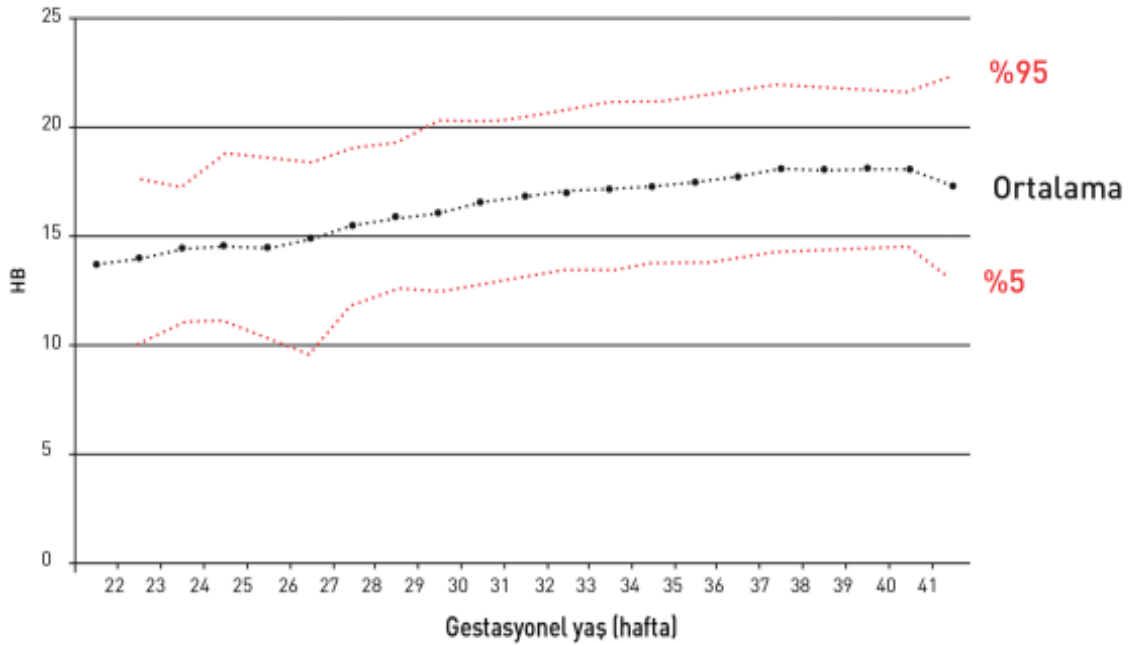
¹ AST :Aminotransferaz.

² ALT: Alanin aminotransferaz.

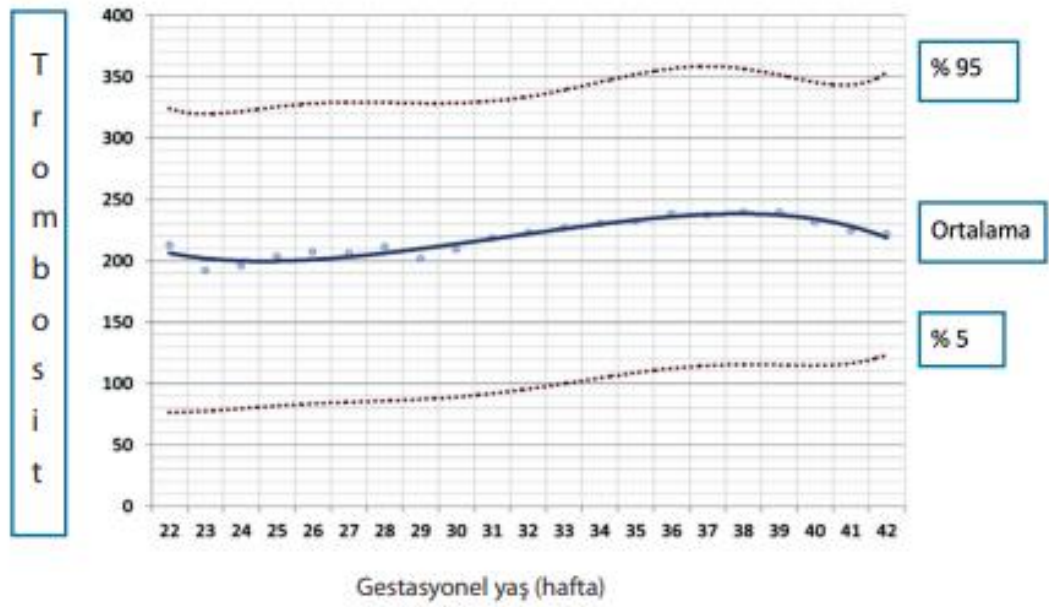
Tablo-14: Hemogram normal değerleri (56).

	YAŞ	REFERANS ARALIK
Hemoglobin g/dL	Doğum(kordon kanı)	13,5-19,5
	1-3. gün	14,5-22,5
Total lökosit /μL	Doğum	9000-30000
	12. saat	13000-38000
	24. saat	9400-34000
Nötrofil Sayısı hücre/μL	12. saat	6000-28000
	24. saat	5000-24000
Trombosit hücre/μL	1-3 gün	Erkek:145000-262000 Kız:158000-300000
Kreatinin	0-14 gün	0,32-0,92
BUN ¹ mg/dL	0-14 gün	2,8-23
Ürik asit	0-14 gün	2,8-127

¹ Kan üre azotu.



Şekil-2: Gestasyonel haftaya göre Hb değerleri (55).



Şekil-3: Gestasyonel haftaya göre Plt değerleri (55).

Tablo-15: Koagülasyon testleri normal değerleri (57).

Gestasyonel hafta	PT, üst sınır (sn)	aPTT, üst sınır (sn)	Fibrinojen, alt sınır (mg/dL)
<28 hafta	> 21	>64	< 71
28-34	> 21	>57	< 87

Tablo-16: Kan gazı normal değerleri (56).

Gebelik haftası	PaO ₂ ¹ (mmHg)	PaCO ₂ ² (mmHg)	pH (mmol/L)	HCO ₃ (mEq/L)	BE ³ (mmol/L)
30-36 hafta	60-80	35-45	7,30-7,35	22-25	±3,0
<30 hafta	45-60	38-50	7,27-7,32	19-22	±4,0

¹ PaO₂: Partial pressure of oxygen.

² PaCO₂: Partial pressure of carbon dioxide.

³ BE: Baz fazlalığı

Total protein değeri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Total

protein seviyesi için alt sınır 32 hafta altındaki preterm bebeklerde 40g/L kabul edildi (58).

Albumin değeri Abbott Architect c-16000 Clinical Chemistry Analyzer cihazı kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile çalışıldı. Albumin seviyesi için alt sınır 28-32 hafta arasındaki preterm hastalarda 25g/L kabul edildi (58).

Çalışma da veriler toplanırken ek kan örneği alınmadı. İzlemde takip edilen veriler kullanılarak mortalite ve morbidite oranları kaydedildi ve morbidite ve mortalite öngörüsü için SNAPPE-2 skoru ve SNAP-2 skoru hesaplandı. Elde edilen verilerden yola çıkarak total protein seviyesini etkileyen faktörler, hastaların ilk 24 saatindeki total protein seviyeleri ve mortalite skorları arasındaki ilişki ve gerçekleşen mortalite ve morbiditeler istatistiksel olarak incelendi.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normallik testi sonucunda göre çalışmada sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluk göstermesi durumunda ortalama $\pm$ standart sapama, normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise medyan (minimum-maksimum) değerleriyle ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Çalışma grupları arasında sürekli değişkenlerin iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarında normal dağılıma uygunluk gözlenmesi durumunda bağımsız çift örneklem t-testi ile değişkenlerin normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Üç grup arasında yapılan karşılaştırmalarda ise normal dağılıma uygunluk sağlanması durumunda ANOVA testi, normal dağılıma uygunluk sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda alt grup analizler Dunn-Bonferroni, ANOVA testi sonrasında genel anlamlılık elde edilmesi durumunda ise Bonferroni testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik gruplar arasında karşılaştırmalarında ise ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Albumin seviyesi, total protein seviyesi, SNAP-2 skoru ve SNAPPE-2 skoru için kesim noktası

belirleyebilmek amacıyla ROC (Receiver operating characteristic) analizi yapılmıştır. Hipoproteinemi, ciddi olumsuz sonuç ve mortalite gözlenmesi üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin araştırılması amacıyla lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 05.09.2019–30.11.2021 tarihleri arasında doğup ilk 24 saat içinde YDYBÜ'ye yatırılan veya doğduktan sonraki ilk 24 saat içerisinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi YDYBÜ'ye sevk edilmiş majör konjenital defekti olmayan 32 gestasyon haftası altında doğan ve ailesi çalışma için onam veren 151 hastanın verileri prospektif olarak incelendi.

Çalışmaya %51,7'si (n=73) erkek, %48,3'ü (n=73) kız olmak üzere toplam 151 yenidoğan alındı. Olguların gestasyonel haftaları 23 ile 32 hafta arasında değişmekte olup, median hafta 30 olarak bulundu. Doğum haftalarına göre sınıflandırıldığında; 23-25 hafta arası 12 (%7,9), 26-27 hafta arası 26(%17,2) ve 28-32 hafta 113(%74,8) hasta saptandı. Doğum ağırlıkları 495 gram ile 2540 gram arasında değişmekte olup, median ağırlık 1350 gramdı. Hastaların doğum ağırlığına göre dağılımı incelendiğinde 500 gram altında doğan 1 (%0,7) hasta, 500 gr–1000 gr aralığında doğan 43 (%28,5) hasta, >1000 gr–1500 gr aralığında doğan 49 (%32,5) hasta, 1500 gr–2500 gr aralığında doğan 57 (%37,7) hasta ve 2500 gr üzeri doğum ağırlığına sahip 1 (%0,7) hasta bulundu. Olguların %11,90'ında intrauterin büyüme geriliği olduğu gözlemlendi. Olguların 1.dakika Apgar skorları 1 ile 9 arasında değişmekte olup, median değer 6 olarak saptanırken, 5.dakika Apgar skorları 3 ile 10 arasında değişmekte olup, median değer 8 olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve antenatal özellikleri Tablo-17'de verilmiştir.

Tablo-17: Hastaların demografik ve antenatal özellikleri.

Demografik özellikler	Hasta n=151
Cinsiyet ^b	
Kız	73 (48,3)
Erkek	78 (51,7)
Gestasyonel hafta ^a	30 (23-32)
23-25 hafta ^b	12 (7,9)
26-27 hafta ^b	26 (17,2)
28-32 hafta ^b	113 (74,8)
Doğum ağırlığı (gram) ^a	1350 (495-2540)
<500 gr ^b	1 (0,7)
500 gr – 1000 gr ^b	43 (28,5)
>1000 gr – 1500gr ^b	49 (32,5)
>1500 gr – 2500 gr ^b	57 (37,7)
>2500 gr ^b	1 (0,7)
Apgar skoru 1.dakika^a	6 (1-9)
0-3 ^b	32 (21,2)
4-7 ^b	97 (64,2)
8-10 ^b	22 (14,6)
Apgar skoru 5.dakika ^a	8 (3-1)
0-3 ^b	1 (0,7)
4-7 ^b	71 (47)
8-10 ^b	79 (52,3)
Apgar skoru 10.dakika ^a	7 (5-8)
4-7 ^b	27 (75)
8-10 ^b	9 (25)
İntrauterin büyüme geriliği ^b	18 (11,9)
Doğum şekli ^b	
Normal spontan yol	12 (7,9)
Sezaryen	139 (92,1)
Gebelikteki fetüs sayısı ^b	
1 Fetüs	87 (57,6)
2 Fetüs	42 (27,8)

3 Fetüs	22 (14,6)
Yardımcı üreme teknikleri ^b	33 (21,9)
Anne yaşı (yıl) ^a	31 (16-47)
Gravida ^a	2 (1-8)
Antenatal steroid ^b	131 (86,8)
Sigara ^b	3 (2)
Alkol ^b	1 (0,7)
Annede ek hastalık varlığı ^b	62 (41)
Diyabet	16 (10,5)
Hipertansiyon	31 (20,50)
Eklampsi	1 (0,70)
Erken membran rüptürü	26 (17,20)
Koryoamniyonit	13 (8,60)
Polihidroamniyos	6 (4)
Oligohidroamniyos	18(11,90)
Hipotiroidi	7 (4,60)
Pıhtılaşma bozukluğu	4 (2,60)

^a : Veriler Medyan (Minimum-Maksimum) cinsinden ifade edilmiştir.

^b : Veriler n (%) cinsinden ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların morbidite dağılımları Tablo-18'de verilmiştir.

Tablo-18: Preterm bebeklere ait morbiditelerin dağılımı.

Morbidite	n (%)
Respiratuar distres sendromu ^b	97 (64,2)
Surfaktan uygulanan ^b	96 (63,6)
Surfaktan sayısı ^b	
1	49 (32,5)
2	22 (14,6)
3	21 (13,9)
Hiperbilirubinemi ^b	141 (93,4)
İntraventriküler kanama ^b	64 (42,3)
Grade I	26 (17,2)

Grade II	20 (13,2)
Grade III	7 (4,6)
Periventriküler hemorajik infarkt	11 (7,3)
Nekrotizan enterekolit ^b	32 (21,2)
Evre I	17 (11,3)
Evre II	8 (5,3)
Evre III	7 (4,6)
Patent duktus arteriyozus ^b	99 (65,6)
Bronkopulmoner displazi ^b	64 (42,4)
Hafif	34 (22,5)
Orta	27 (17,9)
Ağır	3 (2)
Prematüre retinopatisi ^b	35 (23,1)
Evre I	23 (15,2)
Evre II	7 (4,6)
Evre III	5 (3,3)
Prematüre retinopatisi tedavisi ^b	
Lazer tedavisi	8 (5,3)
Anti VEGF ¹	1 (0,7)
Medikal	14 (9,3)
Apne ^b	95 (62,9)
Konvülsiyon ^b	24 (15,9)
Kanıtli erken neonatal sepsis ^b	6 (4)
Kanıtli geç neonatal sepsis ^b	33 (21,9)

^a: Veriler Medyan (Minimum-Maksimum) cinsinden ifade edilmiştir.

^b : Veriler n (%) cinsinden ifade edilmiştir.

¹:Vaskuler Endothelial Cell Growth factor.

Postnatal ilk 24 saat içindeki total protein seviyesinin medyan değeri hipoproteinemi gözlenen bebeklerde 35 g/L, hipoproteinemi gözlenmeyen bebeklerde ise 45 g/L olup hipoproteinemi gözlenen bebeklerde total protein seviyesi anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0,001).

Postnatal ilk 24 saat içindeki total protein ölçümlerine yönelik yapılan karşılaştırmalar Tablo-19'da verilmiştir.

Tablo-19: Postnatal ilk 24 saat içindeki total protein ölçümüne yönelik yapılan karşılaştırmalar.

	Total Protein (g/L)	p
Hipoproteinemi		<0,001^a
Var (n=44)	35 (26-39)	
Yok (n=107)	45 (40-57)	
Gestasyonel hafta		¹ >0,05 ^b ² 0,018 ^b ³ >0,05 ^b
23-25 hafta	38±5,49	
26-27 hafta	40,65±5,82	
28-32 hafta	43,24±6,36	
Doğum Ağırlığı (gram)*		⁴ 0,001^c ⁵ >0,05 ^c ⁶ >0,05 ^c
500-999 gr	40 (26-53)	
1000-1499 gr	43 (29-53)	
1500-2499 gr	44 (26-57)	

*: Doğum ağırlığı sınıflamasında <500 gr ve >2500 gr gruplarındaki bebekler istatistiksel analiz için veri sayısının yeterli olmaması nedeniyle (n=1) çalışma dışı bırakılmıştır.

a: Mann-Whitney U Testi.

b: ANOVA Testi.

c: Kruskal Wallis Testi .

p değerleri: ¹ 23-25 hafta ile 26-27 hafta arası, ² 23-25 hafta ile 28-32 hafta arası, ³ 26-27 hafta ile 28-32 hafta arası, ⁴ 500-999 gram ile 1000-1499 gram arası, ⁵ 500-999 gram ile 1500-2499 gram arası, ⁶ 1000-1499 gram ile 1500-2499 gram arası.

Postnatal 1. gün ilk çalışılan kan tetkikindeki total protein seviyesi 23-25 hafta arasındaki bebeklerde ortalama 38 g/L, 26-27 hafta arasındaki bebeklerde 40,65 g/L ve 28-32 hafta arasındaki bebeklerde ise 43,24 g/L olarak saptandı. Total protein seviyesi ortalamaları grupların ikiyeşerli olarak karşılaştırmasını içeren alt grup analizlerinde incelendiğinde 23-25 hafta arasında doğan hastaların ortalama total protein seviyesi 28-32 hafta arası doğan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,018). Gestasyonel haftaya göre oluşturulan gruplar arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise farklılık görülmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların doğum ağırlıkları <500 gr, 500 gr-999 gr, 1000 gr-1499 gr ve 1500 gr-2499 gr ve 2500 gr üzeri olarak sınıflandırılmış ve 500 gramın altı ve 2500 gramın üzeri olarak belirlenen

bebeklerin sayısının istatistiksel analizler için yeterli olmamasından (n=1) dolayı ilgili ağırlık grupları analiz dışı bırakılmıştır. Tablo-19 incelendiğinde doğum ağırlığına alt grup analizlerinde sadece doğum ağırlığı 500 gr-999 gr grubunda olan hastaların 1500 gr-2499 gr grubunda olan hastalara göre medyan total protein düzeyinin daha düşük olduğu saptandı (p=0,001). Doğum ağırlığına göre oluşturulan gruplar arasında yapılan diğer karşılaştırmalarda ise total protein seviyelerinde farklılık görülmedi.

Hipoproteinemi gözlenen hastalar ile hipoproteinemi gözlenmeyen hastaların antenatal özelliklerin ve sosyodemografik özelliklerinin karşılaştırmasına ait bulgular Tablo-20’de verilmiştir.

Tablo-20: Hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen bebekler arasındaki antenatal ve sosyodemografik özellikler.

	Hipoproteinemi		
	Var (n=44)	Yok (n=107)	p değeri
Cinsiyet			
Kız/Erkek	17/27	56/51	0,126 ^d
Gestasyonel hafta	28 (23-32)	30 (24-32)	<0,001^a
23-25 hafta, n(%)	6 (13,6)	6 (5,60)	0,097 ^d
26-27 hafta, n(%)	10 (22,7)	16 (15)	0,247 ^d
28-32 hafta, n(%)	28 (63,6)	85 (79,4)	0,162 ^d
Doğum ağırlığı (gram)	1129,82±376,98	1433,41±466,23	<0,001^e
500 gr-999 gr, n(%)	19 (43,2)	24 (22,9)	0,016^d
1000 gr – 1499 gr, n(%)	16 (36,4)	33 (31,4)	0,567 ^d
1500 gr – 2499 gr, n(%)	9 (20,5)	48 (45,7)	0,005^d
İntrauterin büyüme geriliği, n(%)	2 (4,50)	16 (15)	0,073 ^d
Apgar skoru 1. dakika	5 (1-8)	6 (1-9)	<0,001^a
Apgar skoru 5. dakika	7 (4-9)	8 (3-10)	<0,001^a
Apgar skoru 10. dakika	7(5-8)	7(5-8)	0,975 ^a
Doğum şekli			
Sezaryen, n (%)	40 (90,90)	99 (92,50)	0,746 ^f

Çoğul gebelik			
İkiz, n (%)	16 (36,40)	26 (24,30)	0,151 ^d
Üçüz, n (%)	8 (18,20)	14 (13,10)	0,45 ^d
Yardımcı üreme tekniği, n(%)	6 (13,60)	27 (25,20)	0,117 ^d
Antenatal steroid, n(%)	34 (77,30)	97 (90,70)	0,028^a
Sigara kullanımı, n(%)	2 (4,50)	1 (0,90)	0,204 ^f
Annede ek hastalık, n(%)	16 (36,40)	46 (43)	0,452 ^a
Annede diyabet	3 (14,6)	13 (12,1)	0,701 ^d
Hipertansiyon	7 (15,90)	24 (22,40)	0,367 ^d
Preeklampsi	4 (9,10)	19 (17,80)	0,178 ^d
Erken membran rüptürü	6 (13,60)	20 (18,70)	0,455 ^d
Koryoamniyonit	5 (11,40)	8 (7,50)	0,525 ^f
Polihidroamniyos	1(2,30)	5 (4,70)	0,672 ^f
Oligohidroamniyos	4 (9,10)	14 (13,10)	0,491 ^d
Hipotiroidi	3 (6,80)	4 (3,70)	0,416 ^f
Pıhtılaşma bozukluğu	0	4 (3,70)	0,323 ^f

*Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama± standart sapma ve n % olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

e: Bağımsız Çift Örneklem için t-Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

g: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Tablo-21: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı alt gruplarında hipoproteinemi gözlenme oranı karşılaştırılması.

	Hipoproteinemi			
	Var (n=44)	Yok (n=107)	p değeri	p değeri
Gestasyonel hafta				
23-25 hafta, n/total(%)	6/12 (50)	6/12 (50)	1 ^z	¹ 0,724 ^f
26-27 hafta, n/total(%)	10/26 (38,4)	16/26 (61,6)	0,009^z	² 0,086 ^f
28-32 hafta, n/total(%)	28/113 (24,7)	85/113 (75,3)	<0,001^z	³ 0,221 ^f
Doğum ağırlığı (gram)				
500 gr-999 gr, n/total(%)	19/43 (44,1)	24/43 (55,9)	0,186 ^z	⁴ 1,00 ^f
1000 gr – 1499 gr, n/total(%)	16/49 (32,6)	33/49 (67,4)	<0,001^z	⁵ 0,003^f
1500 gr – 2499 gr, n/total(%)	9/57 (15,7)	48/457 (84,2)	<0,001^z	⁶ 0,009^f

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

z: z testi.

p değerleri: ¹ 23-25 hafta ile 26-27 hafta arası, ² 23-25 hafta ile 28-32 hafta arası, ³ 26-27 hafta ile 28-32 hafta arası, ⁴ 500-999 gram ile 1000-1499 gram arası, ⁵ 500-999 gram ile 1500-2499 gram arası, ⁶ 1000-1499 gram ile 1500-2499 gram arası.

Hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında cinsiyete göre farklılık saptanmazken, gestasyonel haftaya göre ise gruplar arasında farklılık bulundu ($p < 0,001$). Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan gestasyonel hafta değeri 28 (23-32) hafta, hipoproteinemi gözlenmeyen grupta ise 30 (24-32) hafta olup hipoproteinemik hastalarda anlamlı olarak daha düşüktü. Gestasyonel haftaların hipoproteinemik grup oranı ile normoproteinemik grup oranı arasında anlamlı fark görülmedi (p değerleri sırasıyla 0,097; 0,247; 0,162). Gestasyonel hafta alt grupları kendi içinde karşılaştırıldığında ise 26-27 hafta ve 28-32 hafta gruplarında hipoproteinemi görülmesi anlamlı olarak daha düşüktü. Hipoproteinemi 23-25 hafta grubunun %50'sinde, 26-27 hafta grubunun %38,4'ünde, 28-32 hafta grubunun %24,7'sinde görülmüş olup gestasyonel hafta arttıkça hipoproteinemi görülme oranının azaldığı belirlendi. Ancak Tablo-21'de görüldüğü üzere gestasyonel haftaya göre oluşturulan alt gruplar arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda hipoproteinemi görülme oranında farklılık yoktu (p değerleri sırası ile 0,724; 0,086; 0,221).

Doğum ağırlığı da hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklıydı ($p<0,001$). Hipoproteinemi gözlenen hastaların ortalama doğum ağırlığı $1129,82\pm376,98$ gr ve hipoproteinemi gözlenmeyen hastaların ise $1433,41\pm466,23$ gr olup hipoproteinemi gözlenen hastaların doğum ağırlığı anlamlı olarak daha düşüktü. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların doğum ağırlıkları; doğum ağırlığı <500 gr, 500 gr- 999 gr, 1000 gr- 1499 gr ve 1500 gr- 2499 gr ve 2500 gr üzeri olarak sınıflandırıldı. Doğum ağırlığı 500 gramın altı ve 2500 gramın üzeri olarak belirlenen hastaların sayısının istatistiksel analizler için yeterli olmadığından ($n=1$) ilgili ağırlık grupları analiz dışı bırakıldı. Alt grup analizlerinde 500 gr- 999 gr arasındaki hastaların hipoproteinemik gruptaki oranını, 1500 gr- 2499 gr grubunun ise normoproteinemik gruptaki oranını anlamlı olarak daha fazlaydı (p değerleri sırasıyla $0,0165$; $0,055$). Hipoproteinemi 500 gr- 999 gr grubunun $\%44,1$ 'inde, 1000 gr- 1499 gr grubunun $\%32,6$ 'sında, 1500 gr- 2499 gr grubunun $\%15,7$ 'sinde görülmüş olup doğum ağırlığı arttıkça hipoproteinemi görülme yüzdesinin azaldığı belirlendi. Tablo-21'de de görüldüğü üzere doğum ağırlığına göre oluşturulan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda hipoproteinemi görülme oranında 500 gr- 999 gr ile 1500 gr- 2499 gr grubunun ve 1000 gr- 1499 gr ile 1500 gr- 2499 gr grubunun karşılaştırılması arasında anlamlı farklılık bulundu (p değerleri sırası ile $0,003$; $0,009$).

Medyan 1.dakika Apgar skoru gruplar arasında farklılık göstermekte olup, hipoproteinemi gözlenen hastalarda daha düşüktü ($p<0,001$). Medyan 1.dakika Apgar skor değeri hipoproteinemi gözlenen hastalarda 5 ($1-8$), hipoproteinemi gözlenmeyen hastalarda ise 6 ($1-9$) olarak hesaplandı. 5.dakika Apgar skoruna göre de gruplar arasında farklılık belirlenmiş olup, yine hipoproteinemi gözlenen hastalarda daha düşüktü ($p<0,001$). Medyan 5.dakika Apgar skor değeri hipoproteinemi gözlenen hastalarda 7 ($4-9$), hipoproteinemi gözlenmeyen hastalarda ise 8 ($3-10$) olarak hesaplandı. 10.dakika Apgar skoruna göre ise gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p=0,975$).

Medyan gravida sayısına, İUBG görülme oranına, doğum şekli oranlarına, gebelikte gözlenen fetüs sayısı oranlarına ve yardımcı üreme

tetkikleri ile dünyaya gelen bebek oranına göre gruplar arasında farklılık saptanmadı.

Tam kür antenatal steroid alan hastalarda hipoproteinemi görülme oranı daha düşük bulundu ($p=0,028$).

Annede en az bir ek hastalık görülme oranına göre gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0,402$). Hastaların annelerinde diyabet, hipertansiyon, preklampsi, EMR, koryoamniyonit, polihidroamniyos, oligohidroamniyos, hipotiroidi ve pıhtılaşma bozukluğu görülme oranları hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

Tablo-22: Hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastaların morbiditelere göre kıyaslanması.

	Hipoproteinemi		
Morbiditeler, n (%)	Var (n=44)	Yok (n=107)	p değeri
Kanıtli erken neonatal sepsis, n (%)	0	6 (5,60)	0,181 ^f
Kanıtli geç neonatal sepsis, n (%)	10 (22,7)	23 (21,5)	0,868 ^d
Respiratuar distres sendromu, n (%)	37 (84,1)	60 (56,1)	0,001^d
Sarılık, n (%)	42 (95,5)	99 (92,5)	0,725 ^f
Patent duktus arteriyozus, n (%)	38 (86,4)	61 (57)	0,010^d
İntraventriküler kanama, n (%)	29 (65)	35 (32,7)	<0,001^g
Evre 1	7 (15,9)	19 (17,8)	1,0 ^g
Evre 2	15 (34,1)	5 (4,7)	<0,001^g
Evre 3	2 (4,5)	5 (4,7)	1,0 ^g
Periventriküler hemorajik infarkt	5(11,4)	6(5,6)	0,299 ^g
Prematüre retinopatisi, n (%)	11(25)	24(22,4)	0,388 ^g
Evre 1	6 (16,2)	17(16,5)	0,080 ^g
Evre 2	2 (5,4)	5(4,9)	1,0 ^g
Evre 3	3 (8,1)	2(1,9)	0,143 ^g

Bronkopulmoner displazi, n (%)	25 (56,8)	39(36,4)	0,001^g
Hafif	12 (36,4)	22(21,8)	0,395 ^g
Orta	11 (33,3)	16(15,8)	0,163 ^g
Ağır	2 (6,1)	1(1)	0,203 ^g
Nekrotizan entrokolit, n (%)	16 (36,3)	16(14,9)	0,014^g
Evre 1	7 (16,3)	10(9,4)	0,264 ^g
Evre 2	5 (11,6)	3 (2,8)	0,046^g
Evre 3	4 (9,3)	3 (2,8)	0,194 ^g
Konvulsiyon,n (%)	12 (27,2)	13 (12,1)	0,097 ^g
Apne, n (%)	32 (72,8)	63 (58,9)	0,228 ^g
Toplam respiratuar destek süresi (gün)	30 (3-128)	14(0-94)	0,006^a
Toplam oksijen destek süresi (gün)	36 (3-131)	15(1-96)	0,011^a
Vazoaktif ilaç desteği, n (%)	19 (43,20)	12 (11,20)	<0,001^d
Yatış günü sayısı	51,50 (3-156)	32 (4-109)	0,038^a
Entübe gün sayısı	5 (0-118)	0(0-91)	<0,001^a

Veriler medyan (minimum- maksimum), ortalama± standart sapma ve n % olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi .

g: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Toplam mekanik ventilatörde kalış süresi hipoproteinemik grupta daha uzun olup hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan değer 30 gün, normoproteinemik grupta ise medyan değer 14 gündü ($p=0,006$). Hipoproteinemik hastalarda invaziv mekanik ventilatörde kalış süresi normoproteinemik gruba göre daha fazlaydı ($p<0,001$). Medyan entübe gün değeri hipoproteinemik grupta 5 gün, normoproteinemik grupta ise 0 gün olarak hesaplandı. Toplam oksijen destek süresi de hipoproteinemi gözlenen hastalarda daha yüksekti ($p=0,011$). Medyan oksijen destek süresi hipoproteinemik grupta 36 gün, normoproteinemik grupta ise 15 gündü.

Hipoproteinemisi olan hastalarda vazoaaktif ilaç desteği alma daha fazlaydı ($p<0,001$). Hipoproteinemi gözlenen hastaların %43,2'si vazoaaktif ilaç desteği almışken, hipoproteinemi gözlenmeyen hastaların ise %11,2'si vazoaaktif ilaç desteği almıştı.

Yatış günü de gruplar arasında farklılık göstermekle birlikte, medyan yatış süresi hipoproteinemi gözlenen bebeklerde daha fazlaydı ($p=0,038$). Hipoproteinemi gözlenen bebeklerde medyan yatış günü 51,5 gün, diğer grupta ise 32 gündü.

Hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında kanıtlı erken neonatal sepsis, kanıtlı geç neonatal sepsis ve ROP, konvülsiyon ve apne görülme oranlarına göre farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Hipoproteinemi gözlenen hastalarda gözlenmeyen hastalara göre RDS ve HAPDA görülme oranı daha yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,001; 0,010).

Hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında IVH görülmesine göre karşılaştırma yapıldığında hipoproteinemik grupta IVH'nin daha yüksek oranda görüldüğü saptandı ($p<0,001$). Alt grup analizlerde evre-1, evre-3 ve periventriküler hemorajik infarkt görülme oranı açısından gruplar arasında farklılık yoktu. Sadece evre-2 IVH hipoproteinemi gözlenen grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

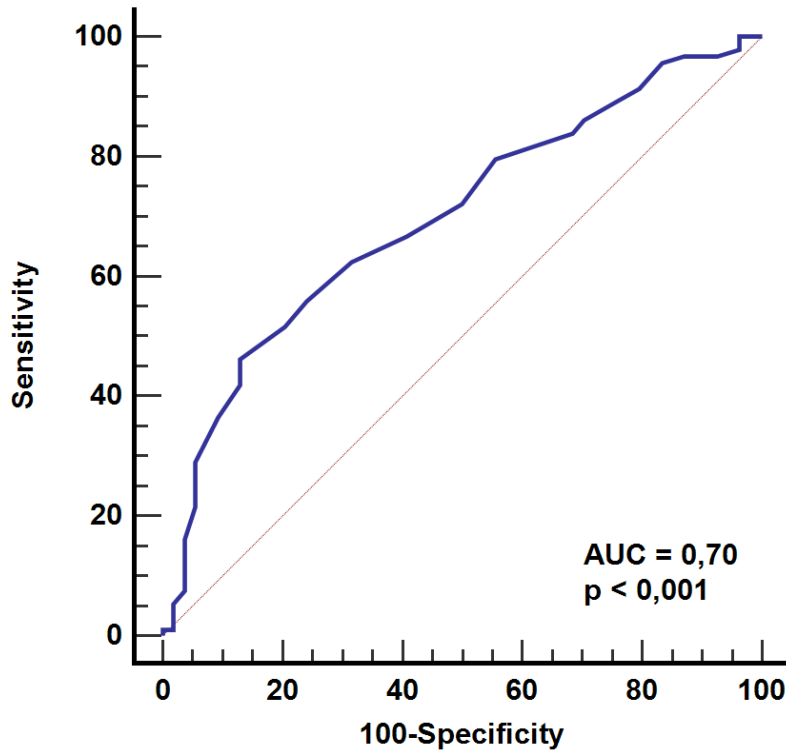
BPD görülme oranına göre de gruplar arasında anlamlı farklılık olup BPD görülme oranı hipoproteinemik grupta daha yüksekti. Hafif BPD, orta BPD ve ağır BPD olarak alt gruplara ayrıldığında ise grupların hipoproteinemi görülme oranları açısından anlamlı farklılık yoktu (p değerleri sırasıyla 0,395; 0,163; 0,203).

NEK görülme oranına göre de gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü ($p=0,014$). NEK görülme oranı hipoproteinemik grupta normoproteinemik gruba göre daha yüksekti. Alt grup analizlerinde ise sadece Evre-2 NEK gözlenen hastaların hipoproteinemi gözlenen gruptaki oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlendi.

Morbiditeler arasında RDS, HAPDA, IVH, BPD, NEK hipoproteinemi ile ilişkili olarak bulundu ve total protein ölçümü için kesim noktası

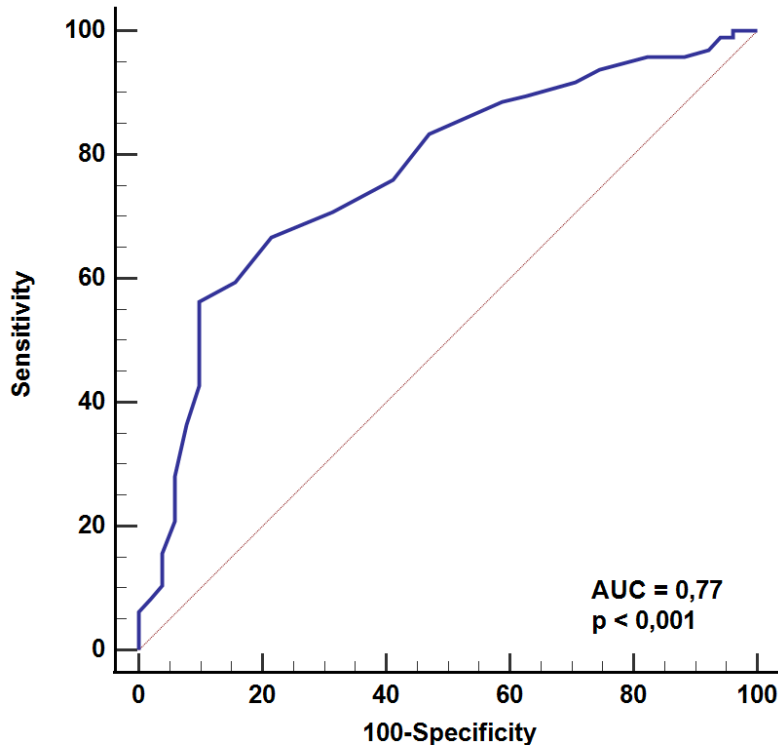
belirleyebilmek amacıyla ROC (Receiver Operator Charecteristics Curve) analizi gerçekleştirildi.

Total protein seviyesinin ≤ 39 g/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,70 (duyarlılık %46,24, özgüllük %87,04; $p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup; total protein ≤ 39 g/L seviyesinin, RDS oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-4).



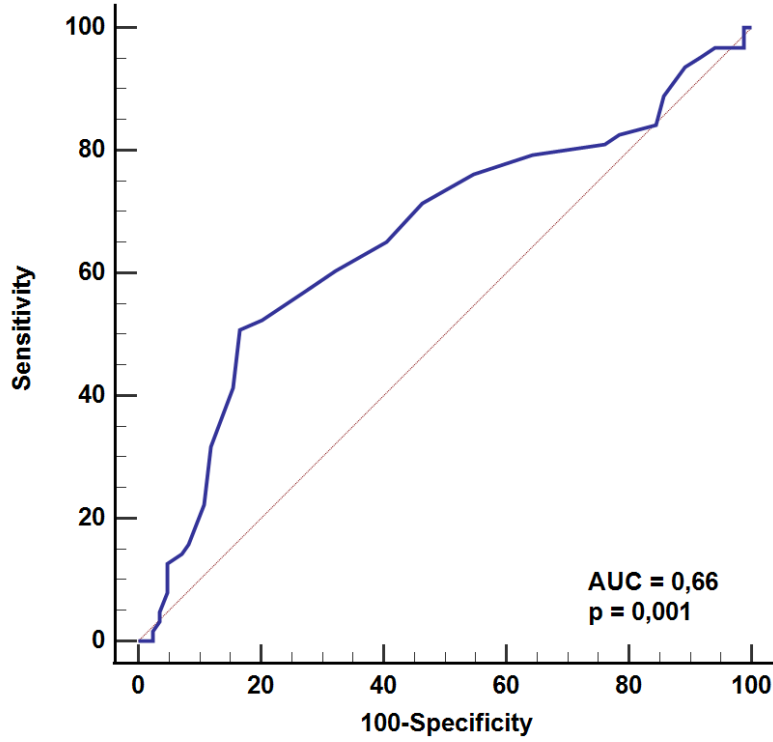
Şekil-4: RDS varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein seviyesi ölçümü için eğri altında kalan alan AUC=0,70 (Kesme noktası ≤ 39 , duyarlılık %46,24, özgüllük %87,04) olarak hesaplandı.

Total protein seviyesinin ≤ 40 g/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,77 (duyarlılık %56,25, özgüllük %90,20; $p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup; total protein ≤ 40 g/L seviyesinin, PDA oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-5).



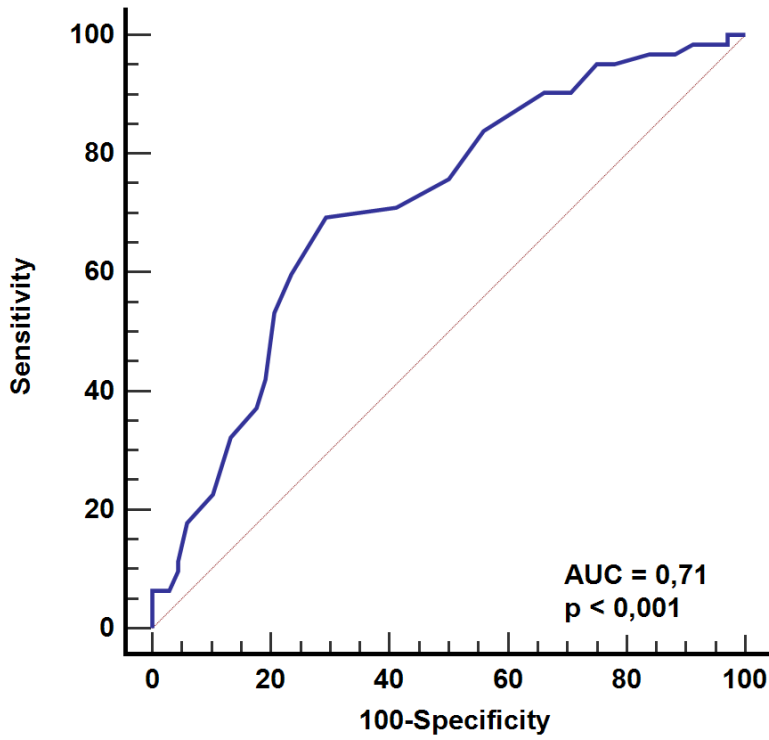
Şekil-5: PDA varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein seviyesi ölçümü için eğri altında kalan alan AUC=0,77 (Kesme noktası ≤ 40 , duyarlılık %56,25, özgüllük %90,20) olarak hesaplandı.

Total protein seviyesinin ≤ 38 g/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,66 (duyarlılık %50,79, özgüllük %83,33; $p=0,001$) olarak hesaplanmış olup; Total protein ≤ 38 g/L seviyesinin, IVH oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-6).



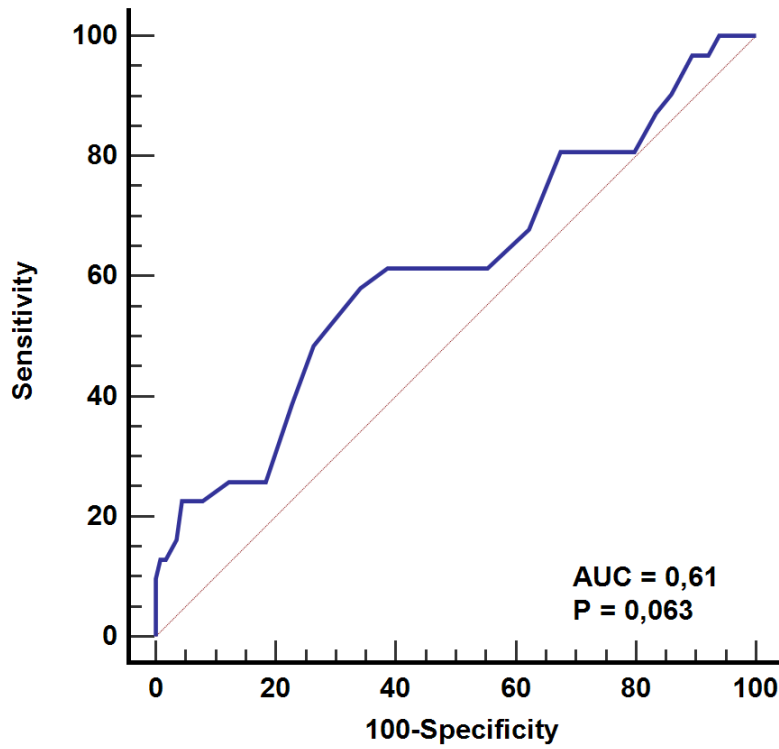
Şekil-6: IVH varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein seviyesinin ölçümü için eğri altında kalan alan $AUC = 0,66$ (Kesme noktası ≤ 38 , duyarlılık %50,79, özgüllük %83,33) olarak hesaplanmıştır.

Total protein seviyesinin ≤ 42 g/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,71 (duyarlılık %69,35, özgüllük %70,59; $p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup; Total protein ≤ 42 g/L seviyesinin, BPD oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-7).



Şekil-7. BPD varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein seviyesinin ölçümü için eğri altında kalan alan AUC=0,71 (Kesme noktası ≤ 42 , duyarlılık %69,35, özgüllük %70,59) olarak hesaplanmıştır.

Total Protein seviyesinin ≤ 40 g/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,61 (duyarlılık %58,06, özgüllük %65,79; $p=0,063$) olarak hesaplanmış ancak eğri altında kalana ait anlamlılık testi sonucunda elde edilen p-değerinin anlamlı olmaması nedeni ile ilgili değişkenin NEK varlığını öngörmede belirteç olarak kullanılamayacağı belirlendi (Şekil-8).



Şekil-8: NEK varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein seviyesinin ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0,61; p=0,063.

Hipoproteinemi gözlenen ve hipoproteinemi gözlenmeyen preterm bebeklerin oluşturduğu gruplar arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırmasına ait analiz sonuçları Tablo-23'te verilmiştir.

Tablo-23: Hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında laboratuvar ölçümlerine ait karşılaştırmalar.

Laboratuvar	Hipoproteinemi		p değeri
	Var	Yok	
Total lökosit (hücre/μL) (0.Gün)	6500 (2780-32460)	9460 (1001-88830)	0,023^a
Hemoglobin (g/dL) (0.Gün)	15,15 (5,30-19)	16,90 (9,40-23)	<0,001^a
Trombosit sayısı $\cdot 10^2$ (hücre/ μ L) (0.Gün)	1945 (579-4650)	2420 (2,03-4390)	0,006^a

Albumin(g/L) (0.Gün)	27 (17-31)	32 (24-38)	<0,001^a
Hipoalbuminemi,n (%)	13/44 (29,50)	1/107 (0,930)	<0,001^d
Üre (mg/dL) (0.gün)	15 (10-123)	19 (8-120)	0,041^a
Kreatinin (mg/dL) (0.Gün)	0,54 (0,43-0,98)	0,60 (0,34-3,44)	0,016^a
Normal, n (%)	38 (88,40)	102 (97,10)	0,181 ^f
Yüksek ,n (%)	5 (%11,60)	3 (2,90)	
AST (U/L) (0.Gün)	37 (16-745)	35 (16-1205)	0,436 ^a
Normal, n (%)	38 (88,40)	102 (97,10)	0,046^f
Yüksek, n (%)	5 (11,60)	3 (2,90)	
ALT (U/L) (0.Gün)	6 (6-206)	6 (5-136)	0,305 ^a
Normal, n (%)	41 (93,20)	104 (97,20)	0,358 ^f
Yüksek, n (%)	3 (6,80)	3 (2,80)	
CRP (mg/L) (0.Gün)	2 (2-34)	2 (2-53,5)	0,27 ^a
Fibrinojen (mg/dL) (0.Gün)	95 (60-425)	119 (65-527)	<0,001^a
Normal, n (%)	26 (60,50)	86 (85,10)	0,001^d
Azalmış, n (%)	17 (39,50)	15 (14,90)	
INR (0.Gün)	1,70 (1-4,20)	1,40 (0,90-3,70)	<0,001^a
BE (mmol/L) (0. gün)	-3,90 (-19,90-10,20)	-2,40 (-17,50-26)	0,009^a
Laktat (mg/dL) (0. gün)	21,50 (4,70-138)	22 (1-160)	0,928 ^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

AST: Aspartat Aminotransferaz **ALT:** Alanin aminotransferaz **CRP:**C-reaktif protein **INR:** kanın pıhtılaşmasının ne kadar sürdüğünü gösteren testidir **BE:** Baz fazlalığı.

Postnatal ilk 24 saat içindeki total lökosit ölçümünün hipoproteinemi gözlenen hastalarda daha düşük olduğu saptandı (p=0,023). Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan total lökosit ölçümü 6500/mm³ ve hipoproteinemi gözlenmeyen hastalarda ise 9460/mm³ olarak belirlendi.

Hipoproteinemi gözlenen hastaların medyan hemoglobin ölçüm değeri 15,15 gr/dL ve hipoproteinemi gözlenmeyen hastalarda ise 16,60 g/dL olarak belirlenmiş olup, hipoproteinemi gözlenen grupta postnatal ilk 24 saat içindeki hemoglobin ölçümünün daha düşüktü ($p<0,001$).

Trombosit sayısı değerine göre de gruplar arasında farklılık oluşturduğu belirlenmiş olup, postnatal ilk 24 saat içindeki trombosit ölçümünün hipoproteinemi gözlenen hastalarda daha düşük olduğu saptandı ($p=0,006$). Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan trombosit ölçümü $194500/\text{mm}^3$ ve hipoproteinemi gözlenmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise $242000/\text{mm}^3$ olarak belirlendi.

Benzer şekilde hipoproteinemi gözlenen hastalarda postnatal ilk 24 saat içindeki albumin düzeyinin daha düşük olduğu saptandı ($p<0,001$). Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan albumin düzeyi 26,5 g/L ve hipoproteinemi gözlenmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise 32 g/L olarak belirlendi. Hipoproteinemi gözlenen grupta hipoalbuminemi görülme oranı da daha yüksekti.

Üre ölçümünün de gruplar arasında farklılık oluşturduğu belirlenmiş olup, postnatal ilk 24 saat içindeki üre ölçümünün hipoproteinemi gözlenen hastalarda daha düşük olduğu saptandı ($p=0,041$). Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan üre ölçümü 15 mg/dL ve hipoproteinemi gözlenmeyen hastalarda ise 19 mg/dL'di

Kreatinin ölçümü de gruplar arasında farklılık göstermekteydi. Postnatal ilk 24 saat içindeki kreatinin ölçümü hipoproteinemi gözlenmeyen bebeklerde daha yüksekti ($p=0,016$). Hipoproteinemi gözlenen bebeklerde medyan kreatinin 0,54 mg/dL ve hipoproteinemi gözlenmeyen bebeklerin oluşturduğu grupta ise 0,60 mg/dL olarak ölçüldü. Kreatinin değerlerinin normal ve yüksek olarak sınıflandırılması sonrasında yapılan analizde ise hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında kreatinin düzeylerine göre farklılık yoktu ($p=0,181$).

Postnatal ilk 24 saat içindeki AST ölçümlerine göre gruplar arasında farklılık yoktu. Buna karşın AST ölçümlerinin normal ve yüksek olarak sınıflandırılmasıyla yapılan analiz sonuçlarında 0.gün AST düzeyi yüksek

olarak belirlenen hasta oranını hipoproteinemi gözlenen grupta daha yüksekti (p=0,046).

ALT düzeyine göre yapılan inceleme sonucunda ise çalışma grupları postnatal ilk 24 saat içindeki medyan ALT düzeylerinin farklılık göstermemekte (p=0,305) olup ALT düzeylerinin normal ve yüksek olarak sınıflandırılması sonucunda yürütülen analiz sonuçlarına göre de gruplar arasında farklılık yoktu (p=0,358).

INR ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olup postnatal ilk 24 saat içindeki medyan INR ölçümü hipoproteinemi gözlenen hastalardan oluşan grupta daha yüksek düzeydeydi (p<0,001). Hipoproteinemi gözlenen bebeklerde medyan ölçüm değeri 1,7 ve normoproteinemik grupta ise 1,4'tü.

Fibrinojen ölçümüne göre çalışma grupları arasında farklılık olup, postnatal ilk 24 saat içindeki medyan fibrinojen ölçümü hipoproteinemi gözlenen hastalardan oluşan grupta daha düşük düzeydeydi (p<0,001). Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan değeri 95 mg/dL ve diğer grupta ise 119 mg/dL olarak ölçüldü. Ek olarak fibrinojen düzeylerinin normal ve azalmış olarak sınıflandırılmasıyla yapılan analiz sonucunda hipoproteinemi gözlenen grupta daha yüksek oranda düşük fibrinojen değerleri görüldü (p=0,001).

Tablo-24'te hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında mortalite oranı, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

Tablo-24: Hipoproteinemisi olan ve olmayan hastalar arasında mortalite oranları, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının karşılaştırılması.

	Hipoproteinemi		p değeri
	Var	Yok	
Mortalite, n (%)	14 (31,8)	15 (14)	0,012^b
SNAP-II skoru¹	16,5 (0-61)	0 (0-71)	<0,001^a
SNAPPE-II skoru²	27,50 (0-89)	5 (0-71)	<0,001^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi, b: Ki-kare Testi.

¹ **SNAP-2:** Score For Neonatal Acute Physiology-2.

² **SNAP-PE-2:** SNAP – Perinatal Extension-2.

Hipoproteinemik hastalarda mortalite oranı %31,8 iken hipoproteinemik olmayan hastalarda ise %14 olarak saptanmış olup, hipoproteinemi görülen bebeklerde mortalite görülme oranı daha yüksekti (Tablo-24).

Hipoproteinemi gözlenen hastalardan oluşan grupta medyan SNAP-2 skor değeri 16,5 ve normoproteinemik hastalardan oluşan grupta ise 0 olarak hesaplanmış olup hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan SNAP-2 skoru anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan SNAPPE-2 skoru değeri 27,5 ve normoproteinemik hastalarda medyan skor değeri 5 olarak hesaplanmış olup hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan SNAPPE-2 skoru da anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Hipoproteinemi gözlenmesi üzerinde etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Öncelikle Tablo 15-24'te yer verilen değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analizler sonucunda bebeğin cinsiyeti, gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, yardımcı üreme tekniği kullanma, annenin gebelikteki fetüs sayısı, annenin sigara kullanımı, annede preeklampsi varlığı, gebelikte antenatal steroid kullanımı, İUBG, vazoaktif ilaç desteği, mortalite gözlenmesi, bebekte ciddi olumsuz sonuç gözlenmesi, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoru, hipoalbuminemi varlığı, postnatal ilk 24 saat içindeki AST ölçümü, postnatal ilk 24 saat içindeki laktat düzeyi, postnatal ilk 24 saat içindeki BE ölçümü, Apgar (1.dk) ve Apgar (5.dk) skorlarının $p>0,25$ koşulunu sağladığı belirlendi ve ilgili değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değişken seçim işlemi ileriye doğru eleme yöntemi kullanılarak yapılmış olup final adımında modelde yer alan değişkenlere ait bulgular Tablo-25'te sunuldu.

Tablo-25: Preterm bebeklerde hipoproteinemi gözlenmesine etki eden risk faktörleri.

	Wald	p değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
İki fetüs	8,61	0,003	6,04	1,82	20,08
Üç fetüs	2,45	0,118	2,94	0,76	11,37
SNAP-II skoru¹	17,21	<0,001	1,09	1,05	1,14
Hipoalbuminemi varlığı	12,10	0,001	21,92	3,85	124,79
Model X²=55,43; p<0,001					
Hosmer and Lemeshow Testi: p=0,550					

OR: Odds ratio(odds oranı).

GA: Güven aralığı.

Ref. Kat.:Referans kategori.

¹ **SNAP-2:** Score For Neonatal Acute Physiology-2.

Tablo-25 incelendiğinde analizin final adımıda elde edilen lojistik regresyon modelinin anlamlı olduğu ($p<0,001$) veri setinin de elde edilen bu model ile uyumlu olduğu görüldü ($p=0,550$). Final adımıda modelde yer alan çoğul gebelik değişkeni incelendiğinde, ikiz bebeklerde hipoproteinemi gelişme riskinin 6,09 kat daha fazla olduğu ancak üçüz bebek olması durumunda ise tek fetüsü olan annelere göre hipoproteinemi için risk oluşmadığı saptandı. Ayrıca SNAP-2 skorundaki bir birimlik artışın hastalarda hipoproteinemi gözlenme riskini 1,05 kat arttırdığı; ek olarak hipoalbuminemi gözlenen hastalarda ise hipoproteinemi oluşma riskinin yine 21,92 kat daha fazla olduğu bulundu.

Çalışmamızda grade 3 kanama, periventriküler hemorajik infarkt ve mortalite ciddi olumsuz sonuç olarak tanımlanmış olup ciddi olumsuz sonuç gözlenen 36 preterm bebeğin 28'inde (%77,78) mortalite gözlemlendi. İlk bir hafta içindeki ölümler erken ölüm, daha sonraki günlerdeki ölümler ise geç ölüm olarak tanımlanmış olup kaybedilen hastaların %42,9'unda erken ölüm ve %57,1'inde geç ölüm saptandı. Ek olarak ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalardan 30'unda (%83,33) İVK gözlemlendi. Bu hastaların 7'sinde (%19,14)

evre-3 İVK mevcutken 11'inde ise (%30,6) periventriküler hemorajik infarkt mevcuttu.

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastaların %44,4'ünde hipoproteinemi gözlemlendi. Ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların ise %24,3'ünde hipoproteinemi gözlenmiş olup ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde hipoproteinemi görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p=0,021).

Total protein düzeyi ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda $40,08 \pm 6,68$ gr/L, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastalarda $43,10 \pm 6,13$ gr/L olup; ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda ortalama total protein düzeyinin daha düşük olduğu bulundu (p=0,013).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen hastaların doğum özelliklerinin, antenatal özelliklerin ve morbiditelerin karşılaştırmasına ait bulgular Tablo-26'da verilmiştir.

Tablo-26: Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasındaki karşılaştırmalar.

	Ciddi olumsuz sonuç		
	Var (n=36)	Yok (n=115)	p
Cinsiyet			
Kız/Erkek	17/19	56/59	0,877 ^d
Gestasyonel hafta	27 (23-32)	30 (25-32)	<0,001 ^d
23-25 hafta, n(%)	9 (25)	3 (2,60)	<0,001 ^d
26-27 hafta n(%)	14 (38,9)	12 (10,40)	<0,001
28-32 hafta n(%)	13 (36,10)	100 (87)	<0,001 ^d
Doğum ağırlığı (gram)	880 (495-156)	1470 (660-254)	<0,001 ^a
500 gr-999 gr n(%)	24 (66,7)	19 (16,5)	<0,001 ^g
1000 gr – 1499 gr n(%)	9 (25)	40 (34,8)	0,313 ^g
1500 gr – 2499 gr n(%)	2 (5,60)	55 (47,80)	<0,001 ^g
İntrauterin büyüme geriliği,n(%)	9 (25)	9 (7,8)	0,015 ^f
Apgar skoru 1. dakika	4,50 (1-8)	6 (1-9)	0,004 ^a

Apgar skoru 5. dakika	7 (3-9)	8 (4-10)	0,002^a
Apgar skoru 10. dakika	7 (5-8)	7 (5-8)	0,153 ^a
Anne yaşı (yıl)	29,92±5,97	29,87±6,17	0,968 ^e
Doğum şekli			
Sezaryen, n(%)	32 (88,90)	107 (93)	0,481 ^f
Çoğul gebelik			
İkiz, n(%)	6 (16,7)	36 (31,3)	0,054 ^d
Üçüz, n(%)	3 (8,3)	19 (16,5)	0,288 ^d
Yardımcı üreme tekniği, n(%)	5 (13,9)	28 (24,3)	0,185 ^d
Antenatal steroid, n(%)	29 (80,6)	102 (88,7)	0,259 ^f
Sigara kullanımı, n(%)	1 (2,8)	2 (1,7)	0,561 ^f
Annede ek hastalık, n(%)	18 (50)	44 (38,3)	0,211 ^d
Annede diyabet	4 (11,1)	12 (10,4)	0,321 ^g
Hipertansiyon	16 (44,4)	15 (13)	<0,001^d
Preeklampsi	14 (38,9)	9 (7,8)	<0,001^d
Erken membran rüptürü	10 (27,8)	16 (16,9)	0,054 ^d
Koryoamniyonit	6 (16,7)	7 (6,1)	0,081 ^f
Polihidroamniyos	0	6 (5,20)	0,336 ^f
Oligohidroamniyos	7 (19,4)	11 (9,6)	0,140 ^f
Hipotiroidi	1 (2,8)	6 (5,2)	>0,99 ^f
Pıhtılaşma bozukluğu	1 (2,8)	3 (2,6)	>0,99 ^f

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama± standart sapma ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

e: Bağımsız Çift Örneklem için t—Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

g: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Tablo-27: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı alt gruplarında ciddi olumsuz sonuç gözlenme oranı.

Ciddi olumsuz sonuç				
	Var (n=36)	Yok (n=115)	p değeri	P değeri
Gestasyonel hafta				
23-25 hafta, n(%)	9/12 (75)	3/12 (25)	< 0,001 ^z	¹ 0,294 ^f
26-27 hafta, n(%)	14/26 (53,8)	12/26 (46,2)	0,413 ^z	< ² 0,001 ^f
28-32 hafta, n(%)	13/113 (11,5)	100/113 (88,4)	< 0,001 ^z	< ³ 0,001 ^f
Doğum ağırlığı (gram)				
500 gr-999 gr, n(%)	24/43 (55,8)	19/43 (44,2)	0,222 ^z	< ⁴ 0,001 ^f
1000 gr – 1499 gr, n(%)	9 /49 (18,3)	40/49 (81,6)	< 0,001 ^z	⁵ 0,002 ^f
1500 gr – 2499 gr, n(%)	2/57 (3,5)	55/57 (96,5)	< 0,001 ^z	< ⁶ 0,001 ^f

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

z: Z testi.

p değerleri: ¹ 23-25 hafta ile 26-27 hafta arası, ² 23-25 hafta ile 28-32 hafta arası, ³ 26-27 hafta ile 28-32 hafta arası, ⁴ 500-999 gram ile 1000-1499 gram arası, ⁵ 500-999 gram ile 1500-2499 gram arası, ⁶ 1000-1499 gram ile 1500-2499 gram arası.

Tablo-25 incelendiğinde ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında cinsiyete göre farklılık yoktu (p=0,877). Gestasyonel haftaya göre ise gruplar arasında farklılık vardı (p<0,001). Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan gestasyonel hafta değeri 27 hafta, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastalarda ise 30 hafta olarak saptanarak anlamlı olarak daha düşük bulundu. Ek olarak çalışmaya dahil edilen hastaların gestasyonel haftaları 23–25 hafta, 26-27 hafta ve 28-32 hafta olarak 3 gruba ayrılmış olup, 23-25 hafta ve 26-27 hafta gruplarında ciddi olumsuz sonuç gözlenme oranını, 28-32 hafta grubunda ciddi olumsuz sonuç gözlenmeme oranı anlamlı olarak fazlaydı (p değerleri sırasıyla <0,01; <0,01 <0,01). Gestasyonel hafta arttıkça grup içinde ciddi olumsuz sonuç gözlenme oranı azalmaktaydı (%75; %53,8; %11,5). 23-25 haftadaki hastalarda ciddi olumsuz sonuç gözlenmesi, 28-32 haftadaki hastalarda ise ciddi olumsuz sonuç gözlenmemesi anlamlı olarak fazlaydı. Tablo-26'da

görüldüğü üzere gestasyonel haftaya göre oluşturulan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda ciddi olumsuz sonuç 23-25 haftada 28-32 haftaya göre ve 26-27 haftada 28-32 haftaya göre anlamlı olarak daha fazla oranda görüldü.

Doğum ağırlığına göre ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklılık vardı ($p<0,001$). Medyan doğum ağırlığı ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastaların grubunda 880 gr, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların grubunda ise 1470 gr olup, ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan doğum ağırlığı daha düşüktü. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların doğum ağırlıkları <500 gr, 500 gr–999 gr, 1000 gr–1499 gr ve 1500 gr–2499 gr ve 2500 gr üzeri olarak sınıflandırıldı. Doğum ağırlığı 500 gramın altı ve 2500 gramın üzeri olarak belirlenen hastaların sayısının istatistiksel analizler için yeterli olmamasından ($n=1$) dolayı ilgili ağırlık grupları analiz dışı bırakıldı. Alt grup analizlerinde doğum ağırlığı 500–999 gr arasındaki bebek oranı ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta daha yüksek ve doğum ağırlığı 1500–2499 gr arasında olan bebek oranı ise ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların oluşturduğu grupta daha yüksekti (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$). Gestasyonel ağırlık haftaları kendi içinde incelendiğinde 1000-1499 ve 1500-2499 gr gruplarında ciddi olumsuz görülme anlamlı olarak düşüktü (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$). Tablo-26 incelendiğinde doğum ağırlığı arttıkça ciddi olumsuz sonuç görülme yüzdesi azalmaktaydı (%55,8; 18,3; %3,5). Doğum ağırlığına göre oluşturulan ikili gruplar arasında yapılan tüm karşılaştırmalarda ciddi olumsuz sonuç görülme oranı farklı olup 500gr-999 gr grubunda; 1000 gr-1499 gr ve 1500 gr-2499 gr grubuna göre ciddi olumsuz sonuç daha fazlaydı.

İUBG ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda daha çok görüldü ($p=0,015$). İUBG görülme oranı ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda %25 olarak görülürken, diğer grup hastalarda ise bu oranın %7,8 düzeyinde görüldü.

1.dakika Apgar skoru ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda daha düşüktü ($p=0,004$). Medyan 1.dk Apgar skor değeri ciddi olumsuz sonuç

gözlenen bebeklerde 4,5, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen bebeklerde ise 6 olarak hesaplandı. 5.dk Apgar skoruna göre de gruplar arasında farklılık belirlenmiş olup, yine ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde daha düşüktü ($p=0,002$). Medyan 5.dk Apgar skoru ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde 7, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen bebeklerde ise 8 olarak hesaplandı.

Anne yaşı, doğum şekli, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması, çoğul gebelik, gebelikte antenatal steroid kullanımı, EMR, koryoamniyonit, polihidroamniyos, oligohidroamniyos, hipotiroidi ve pıhtılaşma bozukluğu görülme oranları ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen bebeklerin oluşturduğu gruplar arasında farklı değildi ($p>0,05$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastaların annelerinde hipertansiyon ve preeklampsi görülme oranı daha yüksekti (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$).

Tablo-28: Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen hastaların morbiditelere göre değerlendirilmesi.

	Ciddi Olumsuz Sonuç		P değeri
	Var (n=36)	Yok (n=115)	
Respiratuar distres sendromu, n (%)	32 (88,9)	65 (56,5)	<0,001^d
Patent duktus arteriyozus, n(%)	30 (83,3)	69 (60)	0,010^d
Prematüre retinopatisi, n (%)	8 (22)	27 (23,5)	0,109 ^g
Evre 1	4 (11)	19 (16,5)	0,596
Evre 2	1 (2,7)	6 (5,2)	1,0 ^g
Evre 3	3 (8,3)	2 (1,8)	0,088 ^g
Bronkopulmoner displazi, n(%)	9 (25)	55 (47,8)	0,103 ^g
Hafif	5 (14)	29 (25,2)	0,177 ^g
Orta	2 (5,50)	25 (27,7)	0,026^g
Ağır	2 (5,50)	1 (0,9)	0,141 ^g
Nekrotizan enterokolit, n (%)	18 (50)	14(12,1)	<0,001^g

Evre 1	8 (22,2)	9 (7,8)	0,03^g
Evre 2	4 (11,20)	4 (3,5)	0,092 ^g
Evre 3	6 (16,60)	1 (0,9)	<0,001^g
Kanıtli erken neonatal sepsis	1 (2,8)	5 (4,3)	>0,99 ^f
Kanıtli geç neonatal sepsis	7 (19,4)	26 (22,6)	0,688 ^d
Konvülsiyon, n (%)	10 (27,7)	14 (12,1)	0,035^g
Toplam ventilatörde kalış süresi (gün)	13 (3-128)	20 (0-115)	0,209 ^a
Toplam oksijen destek süresi (gün)	13 (3-128)	21 (1-131)	0,268 ^a
Vazoaktif ilaç desteği, n(%)	22 (61,1)	9 (7,8)	<0,001^d
Yatış günü sayısı	14 (3-156)	40 (4-137)	<0,001^a
İnvaziv solunum destek süresi (gün)	6,50 (0-11)	0 (0-68)	<0,001^a
FİO₂'nin 30'dan yüksek olması n (%)	18 (50)	29 (35,2)	0,007^d

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama± standart sapma ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

g: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta RDS gözlenen hasta oranı %88,9 iken, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen grupta %56,5'tü. RDS görülme oranı ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta daha yüksekti (p=0,001).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastaların % 83,3'ünde ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların % 60'ında HAPDA görülmüş olup HAPDA ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda daha yüksek oranda görüldü (p=0,009).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta NEK oranı daha çok görülmekte olup Evre -1 NEK, Evre-2 NEK ve Evre-3 NEK olarak alt grupların oranları değeriendirildiğinde Evre-3 NEK'i olan hastalarda ileri derecede anlamlı olarak daha fazla görülmekteydi.

ROP, kanıtli erken neonatal sepsis ve geç neonatal sepsis görülme oranları da gruplar arasında farklı değildi (p değerieleri sırasıyla 1,09; >0,99; 0,68).

Toplam respiratuar destek süresine ve toplam oksijen destek süresine göre gruplar arasında farklılık yoktu (p değerleri sırasıyla >0,05; >0,05).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda vazoaaktif ilaç desteği alan hasta oranı %61,1 iken, diğer grupta ise %7,8 düzeyinde olup vazoaaktif ilaç desteği alan hasta oranı ciddi olumsuz sonuç gözlenen hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalara ait medyan yatış süresi 14 gün ve ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların medyan yatış süresi ise 40 gün olup hastanede yatış süresine göre de gruplar arasında farklılık mevcuttu ($p<0,001$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta medyan invaziv solunum destek süresi 6,5 gün, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların oluşturduğu grupta ise medyan invaziv solunum destek süresi değeri 0 gün olup ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda daha yüksekti ($p<0,001$).

FiO₂ düzeyi >30 olan hasta oranı da ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta daha fazlaydı ($p=0,007$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastaların oluşturduğu gruplar arasında laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırmasına ait analiz sonuçları Tablo-29'da verilmiştir.

Tablo-29: Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen bebekler arasında laboratuvar ölçümlerine ait karşılaştırmalar.

	Ciddi Olumsuz Sonuç		p
	Var (n=36)	Yok (n=115)	
Albumin (gr/L) (0.Gün)	28 (17-36)	30 (19-38)	0,011^a
Hipoalbuminemi, n (%)	4 (11,1)	10 (8,6)	0,743 ^f
Total protein (gr/L) (0.Gün)	40,08±6,68	43,10±6,13	0,013^a
Hipoproteinemi, n (%)	16 (44,4)	28 (24,3)	0,21 ^d
Laktat (mg/dL) (0. gün)	28 (1-130)	20 (2,35-160)	0,029^a
Laktat >15 mg/dL, n (%)	26 (78,80)	78 (69,60)	0,382 ^d

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

Tablo-29 incelendiğinde laktat ilk gün değerinde gruplar arasında farklılık vardı ($p=0,029$). Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan laktat değeri 28 mg/dL, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen bebeklerde ise 20 mg/dL olarak ölçülmüş olup, geliş anındaki laktat düzeyinin ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde daha yüksek saptandı. Ek olarak laktat ölçüm değeri 15 mg/dL üzeri olan bebeklerin oranına göre gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü ($p=0,382$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan albumin düzeyi 28 gr/L ve ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen bebeklerin oluşturduğu grupta ise 30 gr/L olarak ölçüldü. Albuminin ilk gün değeri ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,011$). Ancak ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında hipoalbuminemi görülme yüzdesi açısından farklılık yoktu ($p=0,743$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenmesi üzerinde etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapıldı. Öncelikle Tablo 10-12 de yer verilen değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile incelenmiş ve analizler sonucunda gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, yardımcı üreme teknikleri ile üreme, çoğul gebelik, annede en az bir ek

hastalık gözlenmesi, annede hipotansiyon varlığı, annede preeklampsi varlığı, EMR olması, koryoamniyonit varlığı, oligohidroamniyos, antenatal steroid kullanımı, bebekte İUBG, RDS varlığı, HAPDA olması, geç neonatal sepsis varlığı, invaziv mekanik ventilasyon gün sayısı, bebeğin vazoaktif ilaç desteği alması, ROP, BPD, NEK, konvülsiyon, apne varlığı, yatış günü, hipoproteinemi gözlenmesi, FiO₂ düzeyinin >30 olması, SNAP-2 skoru, SNAPPE-2 skoru, Apgar 1.dk ve Apgar 5.dk skorlarının p>0,25 koşulunu sağladığı belirlenerek ilgili değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değişken seçim işlemi ileriye doğru eleme yöntemi kullanılarak yapılmış olup final adımında model de yer alan değişkenlere ait bulgular Tablo-30'da sunuldu.

Tablo-30 incelendiğinde analizin final adımında elde edilen lojistik regresyon modelinin anlamlı olduğu (p<0,001) veri setinde elde edilen bu model ile uyumlu olduğu görülmektedir (p=0,080). Final adımında modelde yer alan doğum ağırlığı değişkenine göre bebeğin doğum ağırlığında gözlenecek bir birimlik artış ciddi olumsuz sonuç gelişme riskini %1 düzeyinde azalttığı bulundu. Bununla birlikte bebeğin vazoaktif ilaç desteği alması ise ciddi olumsuz durum gelişim riskini vazoaktif ilaç desteği verilmeyen bebeklere göre 10,56 kat arttırdığı görüldü. Annede preeklampsi gözlenmesi durumunda ise, bebekte ciddi olumsuz sonuç görülme riskinin, preeklampsi gözlenmeyen annelere göre 11,63 kat daha fazla olduğu belirlendi.

Tablo-30: Preterm bebeklerde ciddi olumsuz sonuç gözlenmesine etki eden risk faktörleri.

	Wald	p-değeri	OR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
Doğum Ağırlığı	12,49	<0,001	0,99	0,98	0,99
İnotrop Desteği Almak	12,82	<0,001	10,56	2,91	38,35
Preeklampsi Varlığı	12,40	0,001	11,63	2,97	45,54
Model $\chi^2=70,84$; p<0,001					
Hosmer and Lemeshow Testi: p=0,080					

OR: Odds ratio(odds oranı), GA: Güven aralığı, Ref. Kat:Referans kategori.

Tablo-31’de ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen bebekler arasında SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının karşılaştırılmasına yer verilmiştir.

Tablo-31: Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının karşılaştırılması.

	Ciddi Olumsuz Sonuç		p
	Var (n=36)	Yok (n=115)	
SNAP-2¹	16 (0-61)	5 (0-71)	<0,001^a
SNAPPE-2²	37,50 (0-89)	5 (0-79)	<0,001^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

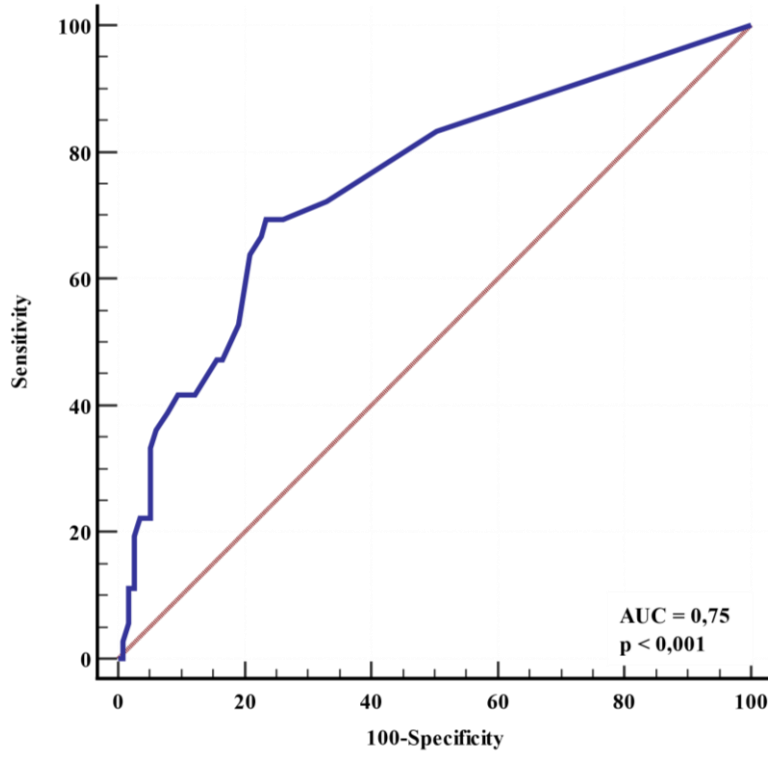
d: Ki-kare Testi.

¹ **SNAP-2:** Score For Neonatal Acute Physiology-2.

² **SNAP-PE-2:** SNAP – Perinatal Extesion-2.

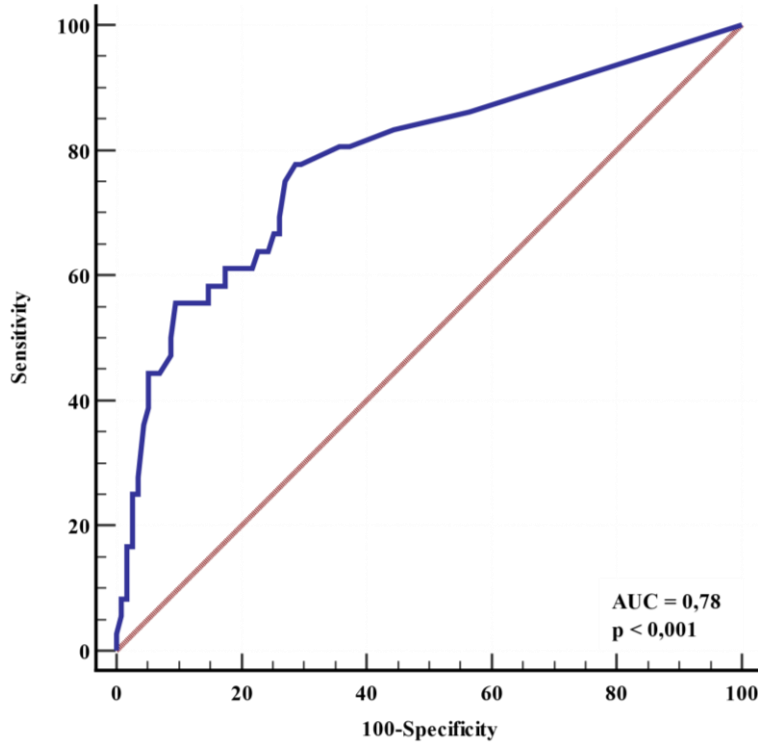
Tablo-31 incelendiğinde SNAP-2 skoruna göre gruplar arasında fark bulunmakla birlikte, ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan skor değeri daha yüksekti ($p<0,001$). Ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan skor değeri 16 ve diğer grupta ise 5 olarak hesaplandı. SNAPPE-2 skoruna göre de gruplar arasında fark olduğu belirlendi. Ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde medyan skor değeri 37,0 ve diğer grupta ise 5 olarak hesaplandı ve ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda medyan skor değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Ciddi olumsuz sonuç gözlenmesi durumunda albumin düzeyi, SNAP-2 skoru, SNAPPE-2 skoru ve total protein seviyesi için kesim noktası belirleyebilmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirildi. SNAP-2 skorunun >9 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,75 (duyarlılık %69,44, özgüllük %76,52; $p<0,001$) olarak hesaplanmış olup; SNAP-2 >9 skor düzeyinin, ciddi olumsuz sonuç oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-9).



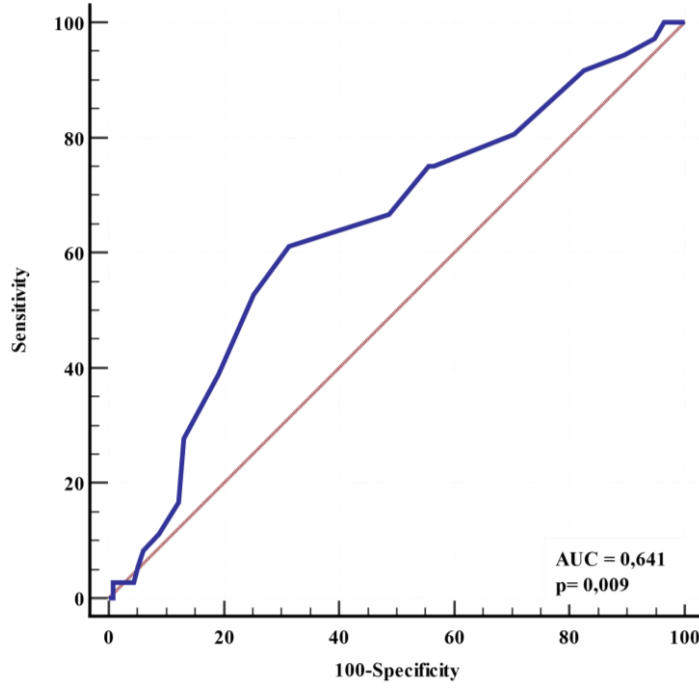
Şekil-9: Ciddi olumsuz sonuç varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. SNAP-2 skoru için eğri altında kalan alan AUC = 0,75 (Kesme noktası >9, Duyarlılık = %69,44 ve Özgüllük = %76,52) olarak hesaplanmıştır.

SNAPPE-2 skorunun >12 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,78 (duyarlılık %77,78, özgüllük %71,30; $p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup; SNAPPE-2>12 skor düzeyinin, ciddi olumsuz sonuç oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-10).



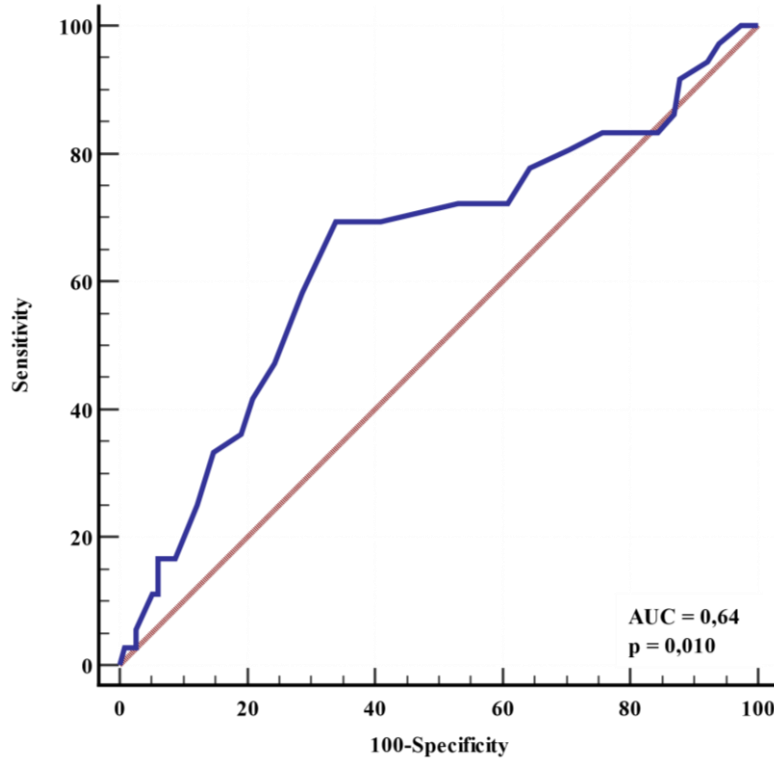
Şekil-10: Ciddi olumsuz sonuç varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. SNAPPE-2 skoru için eğri altında kalan alan AUC= 0,78 (Kesme noktası >12, Duyarlılık = %77,78 ve Özgüllük= %71,30) olarak hesaplanmıştır.

Albumin düzeyinin ≤ 29 gr/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,64 (duyarlılık %61,11, özgüllük %68,70; $p=0,009$) olarak hesaplanmış olup; albumin ≤ 29 gr/L düzeyinin, ciddi olumsuz sonuç oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-11)



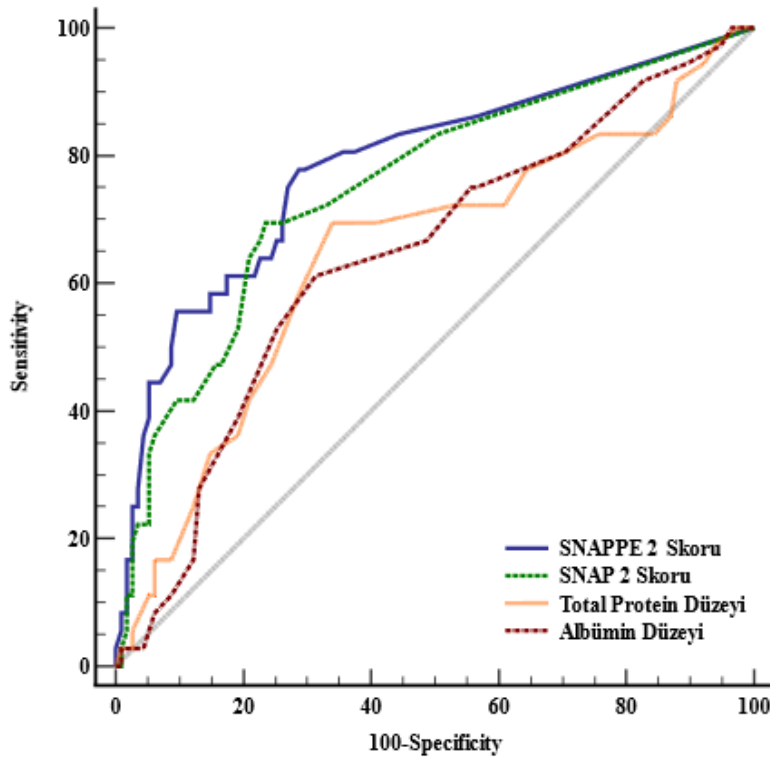
Şekil-11: Ciddi olumsuz sonuç varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Albumin ölçümü için eğri altında kalan alan AUC=0,64 (Kesme noktası ≤ 29 , Duyarlılık = %61,11 ve Özgüllük = %68,70) olarak hesaplanmıştır.

Total protein düzeyinin ≤ 41 g/rL olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,64 (duyarlılık %69,44, özgüllük %66,09; $p=0,010$) olarak hesaplanmış olup; Total protein ≤ 41 gr/L düzeyinin, ciddi olumsuz sonuç oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-12).



Şekil-12: Ciddi olumsuz sonuç varlığını belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0,64 (Kesme noktası ≤ 41 , Duyarlılık = %69,44 ve Özgüllük = %66,09) olarak hesaplanmıştır.

Total protein düzeyi, albumin düzeyi, SNAP-2 skoru ve SNAPPE-2 skoru arasından ciddi olumsuz sonuç varlığını öngörmeye hangi değişkenin belirteç olabileceğini kullanabileceğini belirleyebilmek amacıyla ilgili değişkenler için ROC analizleri sonucunda elde edilen eğri altındaki alanlar karşılaştırıldı (Şekil-13). Analiz sonucunda en yüksek eğri altındaki alan değerlerine sahip SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının ciddi olumsuz sonucu öngörmeye birbirlerinin yerine kullanılabileceği ($p=0,280$) fakat total protein düzeyi ve albumin düzeylerinin SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorların yerine kullanılamayacağı belirlendi ($p=0,015$ ve $p=0,007$).



Şekil-13: Ciddi olumsuz sonuç varlığını belirlemeye yönelik olarak albumin düzeyi, SNAP-2 skoru, SNAPPE-2 skoru ve total protein düzeyine ait eğrilerin altındaki alanların ROC analizi ile karşılaştırılması.

Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen preterm bebeklerin antenatal ve postnatal özelliklerin karşılaştırmasına ait bulgular Tablo-32’de verilmiştir.

Tablo-32: Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen bebekler arasındaki antenatal ve demografik özellikler.

	Mortalite		p
	Var (n=29)	Yok (122)	
Cinsiyet (Kız/Erkek)	14/15	59/63	0,993 ^d
Gestasyonel hafta	26 (23-32)	30 (25-32)	<0,001^a
23-25 hafta, n (%)	8 (27)	4 (3)	0,002^f
26-27 hafta, n (%)	12 (41)	14(11)	0,005^f
28-32 hafta, n (%)	9 (31)	104 (86)	<0,001^f
Doğum ağırlığı (gram)	855 (495-1560)	1437,50 (660-2540)	<0,001^e

500-999 gr, n (%)	22 (78,6)	21 (17,40)	<0,001 ^f
1000-1499 gr, n (%)	4 (14,30)	45 (37,20)	0,016 ^f
1500-2499 gr, n (%)	2 (7,10)	55 (45,50)	<0,001 ^f
İntrauterin büyüme geriliği, n(%)	9 (31)	9 (7,4)	0,002 ^f
APGAR skoru (1.dk)	4 (1-8)	6 (1-9)	<0,001 ^a
APGAR skoru (5.dk)	7 (3-9)	8 (4-10)	<0,001 ^a
APGAR skoru (10.dk)	7 (5-8)	7 (5-8)	0,182 ^a
Anne yaşı (yıl)	30,07±6,33	29,84±6,07	0,854 ^e
Doğum şekli			
Sezaryen doğum, n (%)	26 (89,7)	113 (92,6)	0,701 ^f
Gebelikteki bebek sayısı			
İkiz, n (%)	6 (20,7)	36 (29,5)	0,489 ^f
Üçüz, n (%)	1 (3,4)	21 (17,2)	0,077 ^f
Yardımcı üreme tekniği, n (%)	3 (10,3)	30 (24,6)	0,095 ^d
Antenatal steroid, n (%)	22 (75,90)	109 (89,30)	0,068 ^f
Sigara kullanımı, n (%)	0	3 (2,50)	>0,99 ^f
Annede diyabet, n (%)	2 (6,8)	14 (11,2)	0,645 ^g
Hipertansiyon, n (%)	13 (44,80)	18 (14,80)	<0,001 ^d
Preeklampsi	11 (37,90)	12 (9,80)	0,001 ^f
Erken membran rüptürü, n (%)	10 (34,50)	16 (13,10)	0,012 ^f
Koryoamniyonit, n (%)	6 (20,70)	7 (5,70)	0,020 ^f
Polihidroamniyos, n (%)	0	6 (4,90)	0,596 ^f
Oligohidroamniyos, n (%)	6 (20,70)	12 (9,80)	0,117 ^f
Hipotiroidi, n (%)	0	7 (5,70)	0,347 ^f
Pıhtılaşma Bozukluğu, n (%)	1 (3,40)	3 (2,50)	0,578 ^f

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama± standart sapma ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

e: Bağımsız Çift Örneklem için t—Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

g: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Tablo-33: Gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı alt gruplarında mortalite gözlenme oranı.

	Mortalite			
	Var (n=29)	Yok (122)	p	p
Gestasyonel hafta				
23-25 hafta, n (%)	8/12 (66,6)	4/12 (33,4)	< 0,001 ^z	¹ 0,306 ^f
26-27 hafta, n (%)	12/26 (46,2)	14/26 (53,8)	0,410 ^z	< ² 0,001 ^f
28-32 hafta, n (%)	9/113 (7,8)	104/113 (92,2)	< 0,001 ^z	< ³ 0,001 ^f
Doğum ağırlığı (gram)				
500-999 gr, n (%)	22 (51,2)	21 (49,8)	0,888 ^z	< ⁴ 0,001 ^f
1000-1499 gr, n (%)	4(8,2)	45(91,8)	< 0,001 ^z	< ⁵ 0,001 ^f
1500-2499 gr, n (%)	2 (3,5)	55 (96,5)	< 0,001 ^z	⁶ 0,410 ^f

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

p değerleri: ¹ 23-25 hafta ile 26-27 hafta arası, ² 23-25 hafta ile 28-32 hafta arası, ³ 26-27 hafta ile 28-32 hafta arası, ⁴ 500-999 gram ile 1000-1499 gram arası, ⁵ 500-999 gram ile 1500-2499 gram arası, ⁶ 1000-1499 gram ile 1500-2499 gram arası.

Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında cinsiyete göre farklılık saptanmazken, gestasyonel haftaya göre ise gruplar arasında farklılık bulundu ($p < 0,001$). Mortalite gözlenen hastalarda medyan gestasyonel hafta değeri 26 (23-32) hafta, mortalite gözlenmeyen grupta ise 30 (25-32) hafta olup mortalite gözlenen hastalarda daha düşüktü. Gestasyonel hafta alt gruplarına göre 23-25 hafta ve 26-27 hafta gruplarında mortalite gözükme oranı, 28-32 hafta grubunda ise hayatta kalma oranı anlamlı olarak yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,002; 0,005; $< 0,001$). Gestasyonel haftalar kendi içinde karşılaştırıldığında 23-25 haftadaki hastalarda mortalite, 28-32 hafta hastalarda hayatta kalma oranı anlamlı olarak fazlaydı (p değerleri sırasıyla $< 0,001$; $< 0,001$). Tablo 33'te görüldüğü üzere gestasyonel hafta arttıkça mortalite görülme yüzdesi azalmaktaydı (%66,6; %46,2; %7,8). Alt grup ikili analizlerinde 23-25 hafta grubundaki hastalarda ile 28-32 hafta arası hastalara göre; 26-27 hafta grubunda hastalarda ise 28-32 hafta arasındaki hastalara göre mortalite oranı daha fazla görüldü (p değerleri sırası ile $< 0,001$; $< 0,001$).

Doğum ağırlığı da mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında farklıydı ($p<0,001$). Mortalite gözlenen bebeklerin medyan doğum ağırlığı 855 (495-1560) gr ve mortalite gözlenmeyen bebeklerin ise 1437,5 (660-2540) gr olup, mortalite gözlenen bebeklerin doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü. Ek olarak, çalışmaya dahil edilen hastaların doğum ağırlıkları; doğum ağırlığı <500 gr, 500 gr-999 gr, 1000 gr-1499 gr ve 1500 gr-2499 gr ve 2500 gr üzeri olarak sınıflandırıldı. Doğum ağırlığı 500 gramın altı ve 2500 gramın üzeri olarak belirlenen hastaların sayısının istatistiksel analizler için yeterli olmadığından ($n=1$) ilgili ağırlık grupları analiz dışı bırakıldı. Alt grup analizlerinde 500 gr-999 gr arasındaki hastaların mortalite gruptaki oranının, 1000 gr-1499 gr grubunun ise normoproteinemik gruptaki oranının anlamlı olarak daha fazla olduğu belirlendi (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$). Mortalite 500gr-999 gr grubunun %51,2'sinde, 1000 gr-1499 gr grubunun %8,2'sinde, 1500 gr-2499 gr grubunun %3,5'inde görülmüş olup doğum ağırlığı arttıkça mortalite görülme yüzdesinin azaldığı görüldü. 1000-1499 gr ve 1500-2499 gr gruplarında mortalite gözlenme oranı anlamlı olarak azdı. Tablo-33'te görüldüğü üzere doğum ağırlığına göre oluşturulan gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda mortalite görülme oranı 500 gr-999 gr hasta grubunda 1000 gr-1499 ve 1500 gr-2499 gr grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$).

1.dk Apgar skoru gruplar arasında farklılık göstermekte olup, mortalite gözlenen hastalarda daha düşüktü ($p<0,001$). 1.dk Apgar skoru medyan değeri mortalite gözlenen hastalarda 4, mortalite gözlenmeyen hastalarda ise 6 olarak hesaplandı. 5.dk Apgar skoruna göre de gruplar arasında farklılık olup, yine mortalite gözlenen hastalarda daha düşüktü ($p<0,001$). Medyan 5.dk Apgar skor değeri mortalite gözlenen hastalarda 7, mortalite gözlenmeyen hastalarda ise 8 olarak hesaplandı.

Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında anne yaşı, doğum şekli, antenatal steroid uygulanması, yardımcı üreme teknikleri kullanılması İUBG, çoğul gebelik, annede diyabet olması açısından farklılık görülmedi.

Hipertansiyon görülme oranının ise gruplar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiş olup, mortalite gözlenen hastaların annelerinde hipertansiyon görülme oranı daha yüksekti ($p<0,001$). Mortalite gözlenen gruptaki hastaların annelerinin % 44,8'inde hipertansiyon saptanırken hayatta kalan hastaların annelerinde %14,8 oranında hipertansiyon görüldü. Preklampsii gözlenme oranı da gruplar arasında farklıydı ($p=0,001$). Mortalite gözlenen grupta annelerde % 37,9'unda preeklampsii görülürken, mortalite gözlenmeyen grupta % 9,8 oranında preeklampsii görüldü.

EMR görülme oranı mortalite gözlenen grupta % 34,5, mortalite gözlenmeyen grupta % 13,1 olup mortalite gözlenen hastaların annelerinde EMR görülme olasılığı daha yüksekti ($p=0,012$). Koryoamniyonit görülme oranı da mortalite gözlenen hastaların annelerinde daha yüksek bulundu ($p=0,020$). Koryoamniyonit mortalite gözlenen hastaların annelerinde % 20,7 olarak görülürken mortalite gözlenmeyen hastaların annelerinde %5,7 oranında görüldü.

Tablo-34: Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen bebekler arasındaki postnatal özelliklerin karşılaştırılması.

	Mortalite		p
	Var (n=29)	Yok (n=122)	
Kanıtli erken neonatal sepsis, n (%)	1 (3,40)	5 (4,10)	0,99 ^f
Kanıtli geç neonatal sepsis, n (%)	5 (17,20)	28 (23)	0,504 ^d
Respiratuar distres sendromu, n(%)	27 (93,10)	70 (57,40)	0,001^d
Patent duktus arteriozus, n (%)	25 (86,20)	74 (60,70)	0,009^d
İntraventriküler kanama, n (%)	23 (79,3)	41(33,6)	<0,001^g
Evre-1	6 (20,70)	20 (16,40)	0,588 ^g
Evre-2	6 (20,70)	14 (11,50)	0,222 ^g
Evre-3	3 (10,30)	4 (3,30)	0,129 ^g
Periventriküler hemorajik infarkt	8 (27,60)	3 (2,50)	<0,001^g
Toplam respiratuar destek süresi	10 (3-128)	22,50 (0-115)	0,014^a

Toplam oksijen destek süresi	10,50 (3-128)	25 (1-131)	0,021^a
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)	30 (17-53)	42 (15-77)	<0,001^a
İnotrop destek ihtiyacı	21 (72,4)	10 (8,2)	<0,001^d
Toplam yatış günü	10 (3-128)	42 (4-156)	<0,001^a
Entübe gün Sayısı	7 (1-118)	0 (0-68)	<0,001^a
FiO₂ >30, n (%)	15 (51,7)	32 (26,2)	0,008^d

Veriler medyan (minimum: maksimum), ortalama± standart sapma ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

g: Fisher-Freeman-Halton Testi.

Mortalite gözlenen grupta RDS gözlenen hasta oranı % 93,1 iken, mortalite gözlenmeyen grupta % 57,4'tü. RDS görülme oranı gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi (p=0,001).

HAPDA görülme oranına gruplar arasında farklılık bulunmakta olup, mortalite gözlenen grupta HAPDA görülme oranının daha yüksek olduğu belirlendi (p=0,009). Mortalite gözlenen hastaların %86,20'sinde mortalite gözlenmeyen hastaların % 60,7'sinde HAPDA görüldü.

IVH mortalite gözlenen hastalarda daha yüksek olarak görüldü (p <0,001). Evrelemeye göre ise sadece periventriküler hemorajik infarkt mortalite gözlenen grupta anlamlı olarak daha yüksek oranda (%27,60 & %2,50) bulundu.

Toplam respiratuar destek süresi mortalite gözlenen hastalarda daha düşüktü (p=0,014). Mortalite gözlenen grupta medyan respiratuar destek süresi 10 gün ve mortalite gözlenmeyen grupta ise 22,50 gündü.

Toplam oksijen destek süresi de mortalite gözlenen hastalarda daha düşüktü (p=0,021). Mortalite gözlenen grupta medyan destek süresi 10,50 gün ve mortalite gözlenmeyen grupta ise 25 gün olarak hesaplandı.

Vazoaktif ilaç desteği alan hasta oranının mortalite gözlenen hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü (p<0,001). Mortalite gözlenen hastalarda vazoaktif ilaç desteği alan hasta oranı % 72,4 iken, diğer grupta ise % 8,2 düzeyindeydi.

Hastanede kalış süresine göre de gruplar arasında farklılık saptanmış olup, mortalite gözlenen hastaların medyan yatış günü 10 gün ve mortalite gözlenmeyen hastaların medyan yatış günü ise 42 gündü. İnvaziv mekanik ventilasyon süresine mortalite gözlenen grupta daha uzundu ($p<0,001$). Mortalite gözlenen grupta medyan entübe gün sayısı 7 gün, mortalite gözlenmeyen grupta ise medyan entübe gün değeri 0 olarak hesaplandı.

FİO₂ ölçüm düzeyine göre de gruplar arasında farklılık mevcuttu ($p=0,008$). FİO₂ düzeyi >30 olan bebekler mortalite gözlenen grubun %51,7'sinde, mortalite gözlenmeyen bebeklerin ise % 26,2'sinde görüldü.

Mortalite gözlenen hastalarda medyan arteriyel tansiyon ölçümü 30 (17-53) mmHg iken, mortalite gözlenmeyen hastalarda ise 42 (15-77) mmHg olarak ölçülmüş olup, mortalite gözlenen bebeklerde medyan arteriyel tansiyon ölçümünün daha düşük olduğu belirlendi ($p<0,001$).

Tablo-35: Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen bebekler arasındaki laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

	Mortalite		p
	Var (n=29)	Yok (n=122)	
Total Protein (0. Gün) (gr/L)	39,62±6,88	43,03±6,10	0,009^e
Hipoproteinemi, n (%)	14 (48,30)	30 (24,60)	0,012^d
Albumin (0. Gün) (gr/L)	28 (17-35)	31 (19-38)	0,002^a
Hipoalbuminemi, n (%)	4 (13,80)	10 (8,20)	0,473 ^f
BE¹ (doğumda)	-4,05 (-19,90-11,90)	-2,60 (-17,50-26)	0,048^a
Laktat >15, n (%) (0. Gün)	20 (76,90)	84 (70,60)	0,516 ^d

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

f: Fisher'in Kesin Ki-kare Testi.

¹: Baz fazlası

Tablo-34 incelendiğinde mortalite gözlenen hastalarda medyan albumin düzeyi 28 gr/L ve mortalite gözlenmeyen bebeklerin oluşturduğu

grupta ise 31 gr/L olup, mortalite gözlenen hastalarda 0.gün albumin düzeyinin daha düşük olduğu saptandı ($p=0,002$). Hipoalbuminemi görülme oranına göre ise gruplar arasında farklılık yoktu ($p=0,473$).

Total protein değeri de mortalite gözlenen ve mortalite gözlenmeyen gruplar arasında farklılık göstermekteydi ($p=0,009$). Mortalite gözlenen bebeklerde ortalama total protein seviyesi 39,62 gr/L, mortalite gözlenmeyen grupta ise ortalama total protein seviyesi 43,03 gr/L olup mortalite gözlenen grupta anlamlı olarak daha düşüktü.

Ek olarak mortalite gözlenen hastalar ($n=29$), kendi içlerinde erken ölüm gözlenen ($n=13$) ve geç ölüm gözlenen ($n=16$) hastalar olarak sınıflandırıldıklarında total protein seviyesinin gruplar arasında farklılık göstermediği saptandı ($p=0,063$). Erken ölüm gözlenen hastalarda ortalama total protein düzeyi $37\pm6,89$ gr/L ve geç ölüm gözlenen bebeklerde ise $41,75\pm6,29$ gr/L olarak bulundu.

Mortalite gözlenen bebeklerde hipoproteinemi gözlenme oranı %48,30 iken mortalite gözlenmeyen bebeklerde ise %24,60'dır. Mortalite gözlenen bebeklerde hipoproteinemi gözlenme oranı anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0,012$).

Doğumda laktat değeri mortalite gözlenen grupta daha yüksek olup laktat ölçüm değeri 15 üzeri olan bebeklerin oranında ise gruplar arasında farklılık olmadığı belirlendi ($p=0,516$).

Mortalite gözlenen hastalarda medyan BE ölçümünün, mortalite gözlenmeyen hastalara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,048$). Mortalite gözlenen grupta medyan BE ölçümü değeri -4,05, mortalite gözlenmeyen grupta ise -2,60 olarak saptandı.

Çalışmadaki hastalar total protein ve albumin düzeyleri birlikte değerlendirilerek total protein düzeyi ve albumin düzeyi normal hastalar ($n=105$), total protein ve albumin düzeyi düşük hastalar ($n=12$) ve total protein düzeyi düşük buna karşın albumin düzeyi normal hastalar ($n=32$) olarak üç gruba ayrılmıştır. Total protein düzeyi ve albumin düzeyi normal hastaların %19'unda total protein ve albumin düzeyi düşük hastaların %33,3'ünde ve total protein düzeyi düşük buna karşın albumin düzeyi normal

hastaların ise %37,5'inde mortalite gözlenmiş olup, üç grup arasında mortalite gözlenme oranlarına göre farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (p=0,076).

Tablo-35: Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplar arasında SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının karşılaştırılması.

	Mortalite		
	Var (n=29)	Yok (n=122)	p değeri
SNAP-2 skoru¹	16 (0-61)	5 (0-71)	<0,001^a
SNAPPE-2 skoru²	47 (0-89)	5 (0-79)	<0,001^a

Veriler medyan (minimum: maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

a: Mann-Whitney U Testi.

d: Ki-kare Testi.

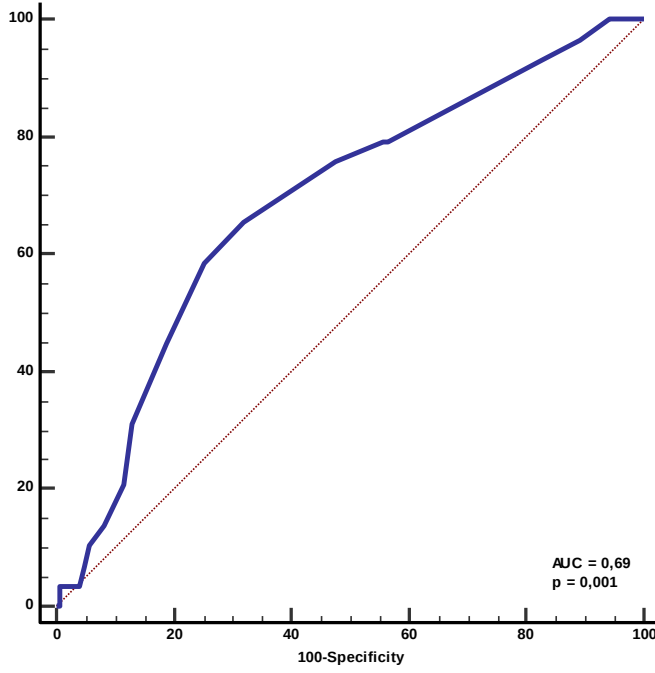
¹ **SNAP-2:** Score For Neonatal Acute Physiology-2 .

² **SNAP-PE-2:** SNAP – Perinatal Extesion-2 .

Tablo-35'e göre SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorları mortalite gözlenen hastalarda daha yüksekti (p<0,001 ve p<0,001). Medyan SNAP-2 skoru mortalite gözlenen hastalarda 16, mortalite gözlenmeyen hastalarda ise 5 olarak hesaplandı. Medyan SNAPPE-2 skoru ise mortalite gözlenen bebeklerde 47 ve mortalite gözlenmeyen bebeklerde ise 5 olarak hesaplandı.

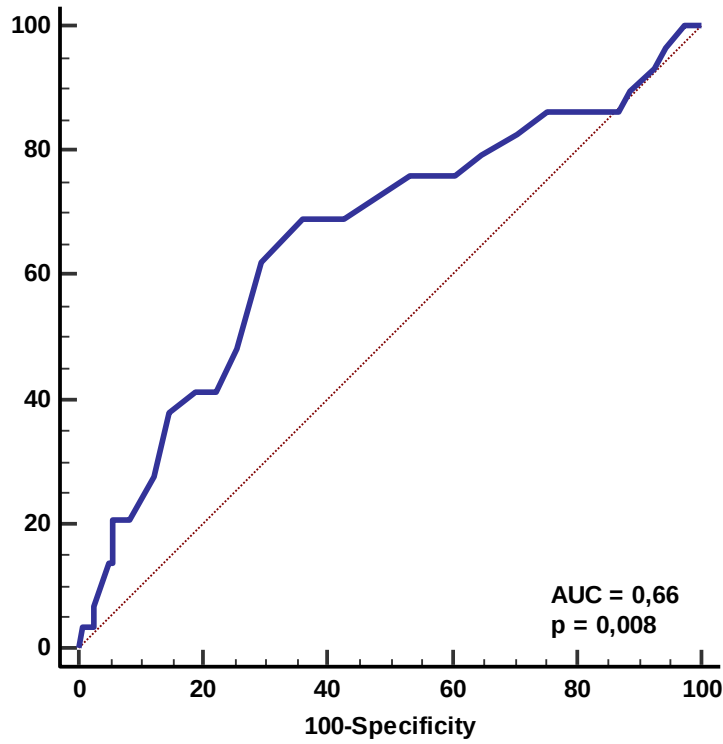
Mortalite gözlenmesi durumunda albumin düzeyi, SNAP-2 skoru, SNAPPE-2 skoru ve total protein değeri ölçümü için kesim noktası belirleyebilmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirilmiştir.

Albumin düzeyinin ≤ 29 gr/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,69 (duyarlılık %65,52, özgüllük %68,03; p=0,001) olarak hesaplanmış olup; Albumin ≤ 29 gr/L düzeyinin, mortaliteye ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-14).



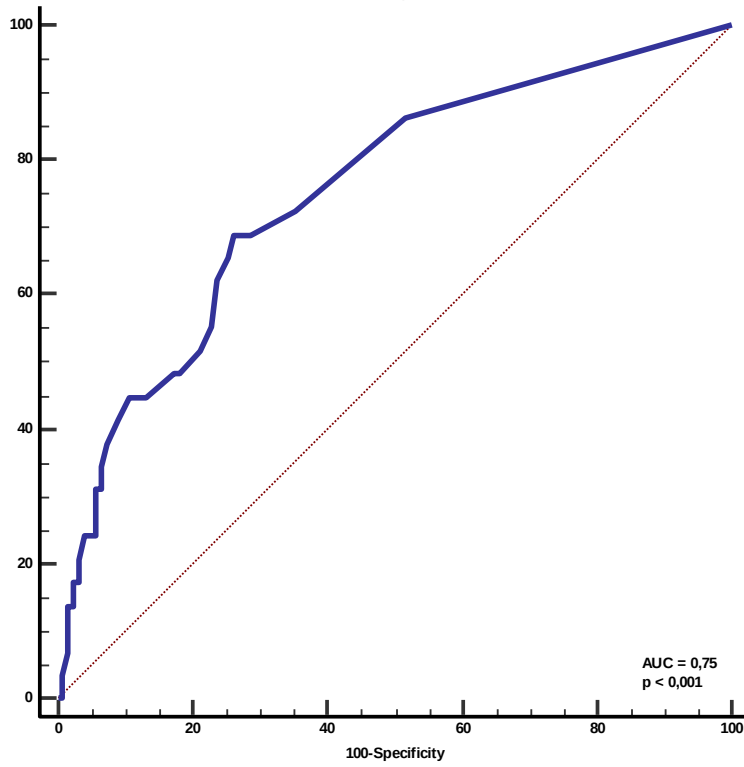
Şekil-14: Mortaliteyi belirlemeye yönelik ROC analizi. Albumin ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0,69 (Kesme noktası ≤ 29 , Duyarlılık = %65,52 ve Özgüllük = %68,03) olarak hesaplanmıştır.

Total protein düzeyinin ≤ 41 gr/L olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,66 (duyarlılık %68,97, özgüllük %63,93; $p=0,010$) olarak hesaplanmış olup; Total protein ≤ 41 gr/L düzeyinin, mortaliteye ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-15).



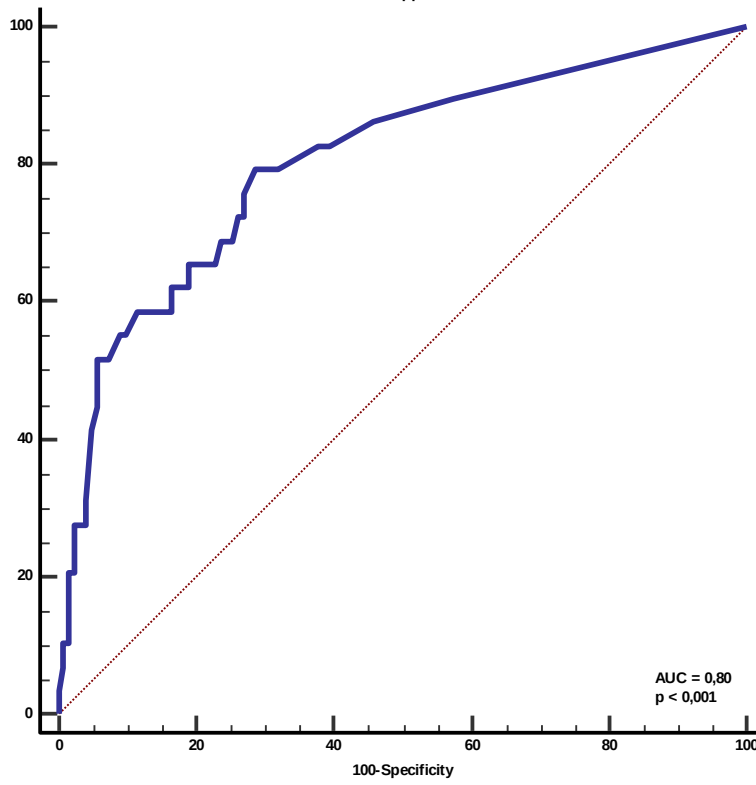
Şekil-15: Mortaliteyi belirlemeye yönelik ROC analizi. Total protein ölçümü için eğri altında kalan alan AUC = 0,66 (Kesme noktası ≤ 41 , Duyarlılık = %68,97 ve Özgüllük = %63,93) olarak hesaplanmıştır.

SNAP-2 skorunun >9 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,75 (duyarlılık %68,97, özgüllük %73,77; $p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup; SNAP-2 >9 skor düzeyinin, mortaliteye ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-16).



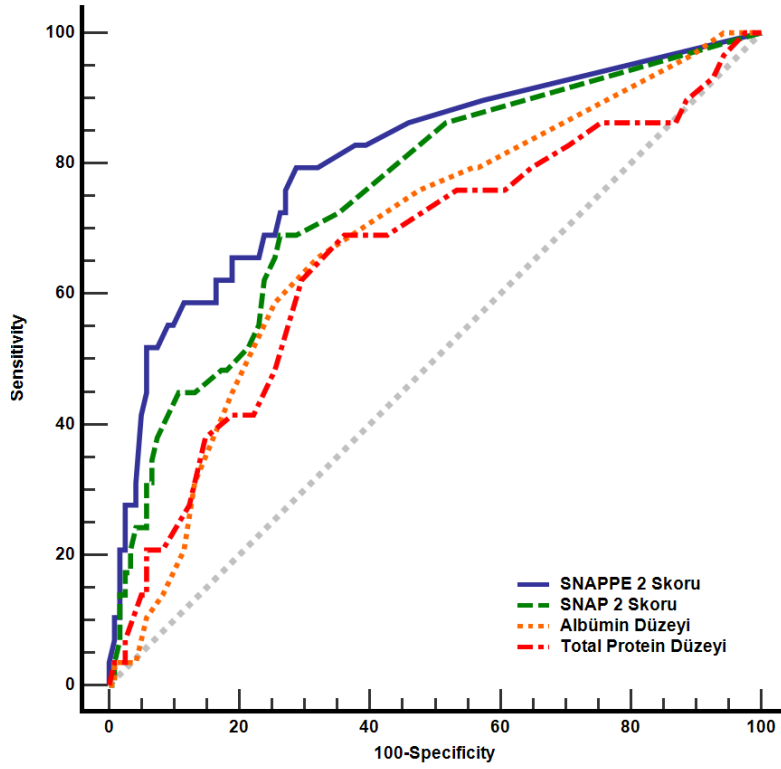
Şekil-16: Mortaliteyi belirlemeye yönelik ROC analizi. SNAP-2 skoru için eğri altında kalan alan AUC=0,75 (Kesme noktası >9, Duyarlılık=%68,97 ve Özgüllük=%73,77) olarak hesaplanmıştır.

SNAPPE-2 skorunun >15 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,80 (duyarlılık %79,31, özgüllük %71,31; $p < 0,001$) olarak hesaplanmış olup; SNAPPE-2>15 skor düzeyinin, mortaliteye ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi (Şekil-17).



Şekil-17: Mortaliteyi belirlemeye yönelik ROC analizi. SNAPPE-2 skoru için eğri altında kalan alan AUC = 0,80 (Kesme noktası>15, Duyarlılık = %79,31 ve Özgüllük = %71,31) olarak hesaplanmıştır.

Albumin düzeyi, SNAP-2 skoru, SNAPPE-2 skoru ve total protein düzeyi arasından mortalite oluşumun öngörmede hangi değişkenin belirteç olarak kullanılabileceğini belirleyebilmek amacıyla ilgili değişkenler için ROC analizleri sonucunda elde edilen eğri altındaki alanlar karşılaştırıldı (Şekil-18). Analiz sonucunda en yüksek eğri altındaki alan değerlerine sahip SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının mortaliteyi öngörmede birbirlerinin yerine kullanılabileceği ($p=0,086$) fakat total protein düzeyi ve albumin düzeylerinin SNAPPE-2 skorunun yerine kullanılamayacağı belirlendi ($p=0,032$ ve $p=0,017$).



Şekil-18: Ciddi olumsuz sonuç varlığını belirlemeye yönelik olarak albumin düzeyi, SNAP-2 skoru, SNAPPE-2 skoru ve total protein düzeyine ait eğrilerin altındaki alanların ROC analizi ile karşılaştırılması.

Mortalite gözlenmesi üzerinde etki eden risk faktörlerini belirlemek amacı ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır ancak elde edilen lojistik regresyon modeli anlamlı olmadığı için ilgili analize ait bulgular raporlanmamıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada 32 hafta altında doğan yenidoğanlarda doğumdaki total protein seviyesini etkileyen prenatal ve postnatal faktörler ile total protein seviyesinin mortalite ve morbiditeler ile arasındaki ilişkiyi araştırarak, prematüre bebeklerdeki mortalite ve morbidite üzerine etkili faktörlerin aydınlatılmasını sağlamayı amaçladık.

Literatürde yenidoğanlarda total protein seviyesi ile ilgili yapılan çalışmalar çok kısıtlı olup Iacobelli ve ark. (11) 2012 yılında 24-31 hafta prematüre bebekler ile 2001-2008 yılları arasını dahil ettiği retrospektif karşılaştırmaya 913 yenidoğan alınmış olup hastaların %19,5'i hipoproteinemik, %80,5'i normoproteinemik bulunmuştur. Iacobelli ve ark. (9) 2013 yılında yaptığı 761 yenidoğandan oluşan diğer bir retrospektif çalışmada ise hastaların %24'ü hipoproteinemik, %76'sı normoproteinemik olarak saptanmıştır. Bonsante ve ark. (10) tarafından 2017 yılında yapılan 128 yenidoğandan oluşan çalışmada ise hastaların %37,5'i hipoproteinemik ve %62,5'i normoproteinemik olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız prospektif 151 yenidoğandan oluşan bir çalışma olup literatürle uyumlu olarak 151 yenidoğanın %29,1'i hipoproteinemik, %70,9'u normoproteinemik olarak bulunmuştur. Iacobelli ve ark. 2012 yılında yaptığı (11) ve 2013 yılında yaptığı (9) araştırmalar retrospektif olması dolayısıyla bizim çalışmamızdan daha fazla hasta sayısına sahiptir.

Iacobelli ve ark. (11) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada hipoproteinemik grubun total protein seviyesi ortalaması $(36,06 \pm 3,33)$ gr/L, normoproteinemik grubun total protein seviyesi ortalaması $(47,15 \pm 5,26)$ gr/L olarak bulunmuş olup Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada ise hipoproteinemik grubun ortalaması $(35,9 \pm 3,1)$ gr/L, normoproteinemik grubun total protein ortalaması $(45,8 \pm 4,3)$ gr/L olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yine literatürle uyumlu olarak hipoproteinemik grubun median değeri 35 (26-39) gr/L, normoproteinemik grubun medyan değeri 45 (40-57)

gr/L bulunmuş olup ilk 24 saat içindeki total protein seviyesi hipoproteinemi görülen grupta anlamlı olarak daha küçüktür (9, 10,11).

Çalışmamızda total protein seviyesi diğer çalışmalardan farklı olarak gestasyonel haftaya göre 23-25 hafta, 26-27 hafta, 28-32 hafta olarak ve doğum ağırlığına göre 500-999 gr, 1000-1499 gr, 1500-2499 gr olarak alt gruplara ayrılarak da değerlendirilmiş olup gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı arttıkça total protein sevisinin arttığı bulundu. Jang ve ark. (59) tarafından yapılan çalışmada da çalışmamıza benzer şekilde gebelik haftası ve doğum ağırlığı arttıkça serum total protein ve albümin düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur ($p<0,001$).

Çalışmamızda doğum ağırlığı 1000-1499 gr olan hastaların medyan total protein düzeyinin, doğum ağırlığı 500 g -999 gr olan hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,001$). En yüksek total protein seviyesi ortalaması 1500-2499 gr grubunda olup bu farklılık gebeliğin 3.trimesterında hız kazanan fetal büyüme sebepli olabilir.

Çalışmamızda 28-32 hafta arasında doğan hastaların ortalama total protein seviyesi, 23-25 hafta arası doğan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmesine rağmen ($p=0,018$) hipoproteinemi görülmesi açısından ikili karşılaştırmalar arasında fark yoktur ($p=0,097$). Iacobelli ve ark. (11) tarafından 2012'de yapılan çalışmada ise bizden farklı olarak çok değişkenli lojistik regresyon analizinde 24-25 hafta doğumun 28-31 hafta doğuma göre hipoproteinemi riskini 6,05 kat (%95 CI: 2,8-12,9), 26-27 hafta arası doğumun 28-31 hafta arası doğuma göre hipoproteinemi riskini 4,7 kat (%95 CI: 3,0-7,3); 2013 yılında yapılan çalışmada (9) 24-25 hafta doğumun 28-31 hafta doğuma göre hipoproteinemi riskini 3,7 kat (%95 CI: 1,7-7,9), 26-27 hafta arası doğumun 28-31 hafta arası doğuma göre hipoproteinemi riskini 3,1 kat (%95 CI: 1,8-5,1) arttırdığı bulunmuştur.

Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada hipoproteinemik gruptaki hastaların ortalama gestasyonel haftası ($26,8\pm16$) hafta olarak belirlenmiş olup bizim çalışmamızda ise hipoproteinemik grubun medyan gestasyonel haftası 28 (24-32) hafta olarak belirlenmiştir. Her iki çalışmada da normoproteinemik ve hipoproteinemik gruplar arası gestasyonel hafta

olarak farklılık bulunmaktadır (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$). Literatüre ve çalışmamıza göre düşük gestasyonel hafta ve düşük doğum ağırlığı olan hastalarda doğum total protein seviyeleri daha düşüktür ve hipoproteinemi daha çok görülür (9, 10, 11, 59).

Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada hipoproteinemik gruptaki hastaların ortalama doğum ağırlığı (928 ± 232) gr olarak bulunmuşken bizim çalışmamızda $(1129,82\pm376,98)$ gr olarak bulunmuştur. Her iki çalışmada da normoproteinemik ve hipoproteinemik gruplar arası doğum ağırlığı olarak farklılık bulunmaktadır (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$). Ancak çalışmamızda hipoproteinemik grubun doğum ağırlığı Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmaya göre daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamız ile Bosante ve ark.'nın (10) çalışması arasında 8 yıllık bir süre olup erken doğum tehdidine olan farkındalığın artması, antenatal steroid dozlarının tamamlanma oranının artması ile ileri derece prematür bebek doğumlarında azalma sağlanmıştır. Doğum ağırlığı farklılığının nedeni ise ortalama doğum gestasyonel haftasının çalışmamızda 2 hafta daha yüksek bulunması olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda Apgar 1. dk skorunun düşük olması Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan ilk çalışmada olduğu gibi hipoproteinemi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda Apgar 5. dk skorunun düşük olması da hipoproteinemi ile ilişkilidir. Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan ilk çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizinde 1. dk Apgar skorunun <3 olmasının hipoproteinemi riskini 1,8 kat arttırdığı bulunmuştur. Düşük serum total protein düzeylerine sahip hastalar yüksek hidrostatik basınca sahip olmasalar bile Starling denkleminde göre pulmoner ödem geliştirmeye yatkındırlar. Starling denkleminde göre azaltılmış onkotik basınç gradyanları ödem oluşumunu destekler (52). Onkotik basıncın başlıca belirleyicisi serum total proteini olduğundan, düşük total protein düzeyleri risk altındaki hastalarda RDS olasılığı ile ilişkilidir (60). Çalışmamızdaki hipoproteinemi gözlenen grupta Apgar 1.dk ve Apgar 5.dk skorlarının anlamlı olarak daha düşük olması bu hastalarda daha çok

pulmoner ödem görülmesi ve doğum sonrası bebeğin solunumunun etkilenmesiyle açıklanabilir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak antenatal steroid uygulanması ile hipoproteinemi ilişkili olarak bulunmuştur (9, 10, 11, 61). Antenatal steroid uygulaması hipoproteinemi azaltmaktadır. Ancak çok yönlü varyant analizinde antenatal steroid uygulanması bağımsız değişken olarak bulunmamıştır. Antenatal steroid uygulanması Iacobelli ve ark. (11) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada ise çok değişkenli lojistik regresyon analizinde bağımsız risk faktörü olarak bulunmuş ve doğum öncesi tamamlanan steroid dozlarının hipoproteinemi riskini 2,1 kat (%95 CI: 0,3-0,8) azalttığı gösterilmiştir. Antenatal steroid uygulamasıyla kortizol artışının akciğer matürasyonunu hızlandırmanın yanı sıra; karaciğerde glikojen depolanmasının uyarılması, beyinde miyelinizasyonun hızlanması gibi erken doğan bebeğe pek çok yararları olmaktadır (62). Bunt ve ark. (61) tarafından yapılan çalışmada kortikosteroidlerin uygulanmasından sonra karaciğerden sentezlenen albuminin %37 oranında artma eğiliminde olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda da uyumlu olarak bulunan antenatal steroid dozları tamamlanan hastalarda anlamlı olarak daha az hipoproteinemi görülmesi karaciğer sentez kapasitesinin artması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda ikiz gebelik Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan ilk çalışmada olduğu gibi, hipoproteinemi riski ile ilişkili olarak bulunmuştur. Hipoproteinemi gözlenmesi üzerinde etki eden risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde çalışmamızda ikiz gebeliğin hipoproteinemi riskini 6,04 kat arttırdığı (%95 CI: 1,82-20,08), Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada ise 2,3 kat (%95 CI: 1,5-3,6) arttırdığı bulunmuştur. Bonsante ve ark. yaptığı çalışmada (10) ise farklı olarak tek bebek doğumunun hipoproteinemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Jang ve ark. (59) tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde intrauterin büyüme geriliği olan ve intrauterin büyüme geriliği olmayan hastaların total protein seviyeleri arasında fark bulunmamıştır ($p=0,690$). Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan ilk çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hipoproteinemi annede gebelik sürecinde

hipertansiyon olması, intrauterin büyüme geriliği olması, C/S ile doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak hipoproteinemi maternal anemi, preeklampsi ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda tek yönlü varyant analizlerinde respiratuar destek süresi hipoproteinemik grupta $39,9 \pm 34,2$ gün, normoproteinemik grupta $24,4 \pm 22,7$ gün olarak hesaplanmış ve literatürle uyumlu olarak hipoproteinemik grupta respiratuar destek süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ($p < 0,001$), (10, 59). Çok yönlü varyant analizinde ise respiratuar destek süresi bağımsız değişken olarak bulunmamıştır. Jang ve ark. (59) tarafından yapılan çalışmada da benzer olarak hipoproteineminin respiratuar destek ihtiyacını uzattığı ve ilk gün ventilasyon ihtiyacının hipoproteinemik grupta daha çok görüldüğü bulunmuştur ($p < 0,001$). Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada çok yönlü varyant analizinde total protein seviyesindeki her 1 g/dL artışla 0,058 kat (%95 CI: 0,004-0,833; $p = 0,036$) ve albuminde seviyesinde ise her 1 g/dL artışla 0,001 kat (%95 CI: 0,000 -0,136; $p = 0,009$) respiratuar destek ihtiyacının azaldığı gösterilmiştir. Mangialardi ve ark. (60) erişkinlerde yaptığı çalışmada da bir aylık süre içinde ventilatöre bağlı kalınmayan günler karşılaştırılmış ve düşük protein grubunun ortalaması daha az bulunmuştur ($p < 0,001$).

Literatürde daha önce yenidoğan grubunda hipoproteinemi gözlenen ve gözlenmeyen bebeklerde laboratuvar bulgularını karşılaştıran bir çalışma olmayıp araştırmamız literatüre katkıda bulunması açısından önemlidir.

Mangialardi ve ark. (60) erişkinlerde yaptığı bir çalışmada total protein seviyesi yenidoğanlardaki sınırlardan farklı olarak; düşük (< 50 g/L), ara değer (50-60 g/L), yüksek (> 60 g/L) olarak sınıflandırılmış ve hemoglobin ve nötrofil sayısı hipoproteinemi görülen grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuş (p değerleri sırasıyla 0,011; 0,004) fakat lökosit sayısı, karaciğer fonksiyon testlerini gösteren protrombin zamanı, bilirubin ve böbrek fonksiyon testlerini gösteren kreatinin arasında bir fark gösterilememiştir.

Bizim çalışmamızda tam kan sayımı değerlerinde lökosit sayısı, hemoglobin, trombosit sayısı ölçümleri arasında hipoproteinemik grup ile normoproteinemik grup arasında fark vardı (p değerleri sırasıyla 0,023; <0,001; 0,006). Lökosit sayısı, hemoglobin sayısı ve trombosit sayısı medyan değeri hipoproteinemik grupta daha düşük olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda karaciğer hasarını gösteren AST ve ALT medyan düzeyleri hipoproteinemik grup ve normoproteinemik grupta farklılık göstermemesine rağmen erişkin çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda referans aralığından yüksek AST düzeyi hipoproteinemik grupta anlamlı olarak daha sık görülmüştür (p değerleri sırasıyla 0,305; 0,046).

Erişkin çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda karaciğerin fonksiyon bozukluğunu gösteren albumin, pıhtılaşma testleri ve INR düzeyi hipoproteinemik grup ve normoproteinemik grupta farklılık göstermekteydi (p değerleri sırasıyla <0,001; <0,001; <0,001). Çalışmamızda hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan albumin düzeyi ve fibrinojen düzeyi hipoproteinemi gözlenmeyen hastaların oluşturduğu gruptan daha düşük, medyan INR değeri ise daha yüksek olarak saptanmıştır. Normal aralığa göre albumin ve fibrinojen değeri düşük hastalar hipoproteinemik grupta anlamlı olarak daha sık görülmüştür (p değerleri sırasıyla <0,001; 0,001). Hipoproteinemi gözlenmesi üzerinde etki eden risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde hipoalbuminemi gözlenen hastalarda hipoproteinemi oluşma riskinin 21,92 kat daha fazla olduğu bulunmuştur.

Erişkin çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda böbrek fonksiyon testlerinden kreatinin değeri hipoproteinemik grup ve normoproteinemik grupta farklılık göstermesine rağmen kreatinin değerinin normal aralığından yüksek olması her iki grupta benzer olarak görülmüştür. Bu yönüyle erişkin çalışmasına benzer sonuç elde edilmiştir.

Erişkin çalışmasında total protein ile sepsis belirteçleri çalışılmamış fakat albumin ile yapılan çalışmalarda albumin negatif bir akut faz reaktanı olduğundan sitokin aracılı inflamasyonun albumin sentezini azalttığı

gösterilmiştir (61, 63). Bizim çalışmamızda ise CRP gibi sepsis belirteçleri arasında hipoproteinemik grup ve normoproteinemik grupta farklılık görülmemiştir ($p=0,792$). CRP'nin gruplar arasında benzer bulunması sepsiste daha geç yükselen bir marker olmasına bağlı olabilir.

Literatürde total protein ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olsa da serum albumin düzeyinin prognostik değeri ile ilgili çocuklarda hipoalbumineminin özellikle yoğun bakım hastalarında kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12, 63, 64). Hipoalbuminemi ile çocuklardaki çalışmalar da yetişkinlere göre sınırlı olup hipoalbumineminin hastalık ciddiyeti ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu yetişkinlerde kanıtlanmıştır. Vincent ve ark. (12) 90 kohorttan oluşan çalışma ile yaptıkları metaanalizde, hipoalbumineminin akut hastalıklarda düzeye bağlı olarak kötü prognozun belirleyicisi olduğu ve mortalite, morbidite ile yoğun bakımda yatış süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Törer ve ark. (63) albumin seviyelerini <25 persentil, 25-75 persentil ve >75p olarak sınıflandırılmış ve RDS, erken neonatal sepsis ve mortalite <25 persentil olan grupta önemli derecede yüksek olarak bulmuş ve serum albumin seviyesinin 27,2 gr/L den düşük olması mortalite ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Horowitz ve ark. (65) hipoalbumineminin mortalitenin önemli bir göstergesi olduğunu bulmuştur. Yine bu çalışmada hipoalbuminemi grubundaki hastalarda normoalbuminemi grubundaki hastalara göre daha yüksek oranda organ yetmezliği görüldüğü ve daha uzun hastane yatışına sahip olduğu gösterilmiştir. Çetinkaya ve ark. (66) tarafından çoklu organ yetmezliğini değerlendirmek için kullanılan Neonatal Multiple Organ Disfonksiyonu (NEAMOD) skoruna albumin eklenerek geliştirilmesi ile oluşturulan modifiye NEAMOD skorunun mikrovasküler sistemin değerlendirilmesiyle sensitivitesinin arttığı bulunmuştur. Durward ve ark (64) ise hipoalbumineminin mortalite için bağımsız bir risk faktörü olmadığını bulmuşlardır. Bunun nedeni araştırma yapılan grupta albumin seviyesi < 20 gr/L olan hastaların az sayıda olması olarak açıklanmıştır. Bizim çalışmamızda da ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve mortalite gözlenen hastalarda albumin medyan değeri daha düşük saptandı.

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite riskinin ve buna yol açabilecek hastalıkların ağırlık derecesinin önceden belirlenmesi için çeşitli mortalite skorları uygulanabilmektedir (45). Çalışmamızda YDYBÜ'ye yatırılmış hastalara SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoru hesaplanmıştır. SNAP-2 ve SNAPPE-2 skor değerinin hipoproteinemi ile ilişkisine bakıldığında çalışmamızda SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoruna göre gruplar arasında anlamlı fark bulunmakla birlikte, hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan skor değerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p sırasıyla <0,001; <0,001). Hipoproteinemik grupta medyan SNAP-2 skor değeri 16,50 (0-61) ve normoproteinemik grupta medyan SNAP-2 skor değeri ise 0 (0-71) olarak hesaplanmıştır. Hipoproteinemi gözlenen hastalarda medyan SNAPPE-2 skor değeri 27,50 (0-89) ve normoproteinemik grupta medyan SNAPPE-2 skor değeri ise 5 (0-71) olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda hipoproteinemi için çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre SNAP-2 skorundaki bir birimlik artışın preterm bebeklerde hipoproteinemi gözlenme riskini 1,09 kat (%95 CI: 1,05-1,14; p=<0,001) arttırdığı bulunmuştur. Literatürde hipoproteinemik grup ile normoproteinemik grubun mortalite skorlarını karşılatıran çalışma olmayıp çalışmamız literatüre katkıda bulunmaktadır. Hipoproteinemik grubun medyan SNAP-2 puanının daha yüksek olması kolloid onkotik basıncın ana belirleyicisi olan total proteinin düşüklüğünde daha düşük MAP değerine sahip olmaya; SNAPPE-2 puanının daha yüksek olmasını ise MAP değerine ek çalışmamızda hipoproteinemik grubun 5.dk Apgar skorunun daha düşük olması ve doğum ağırlığının daha düşük olması ile açıklanabilir (52, 67).

Yapılan son çalışmalarda ciddi olumsuz sonuç; ölüm, evre 3 ve periventriküler hemorajik infarkt olarak tanımlanmış olup total protein seviyesinin 40 gr/L'den düşük olması ciddi olumsuz sonuç oluşturma için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (9-11). Bizim çalışmamızda da total protein seviyesinin 41 gr/L den düşük olması ciddi olumsuz sonuç için bağımsız bir risk faktörü olarak bulundu.

Iacobelli ve ark. (11) tarafından 2012 yılında yaptığı çalışmada hastaların %14,6'sının ciddi olumsuz sonuca sahip olduğu, bunların

%3,2'sinde erken ölüm görüldüğü, %4,82'inde geç ölüm görüldüğü, %6,4'ünde ise hayatta kalıp evre-3 ve periventriküler hemorajik infarkt gibi ciddi serebral ultrason bulgularına sahip olduğu bulunmuştur. Iacobelli ve ark.'nın (10) 2013 yılında yaptığı araştırmada ise hastaların %18,4'ünün ciddi olumsuz sonuca sahip olduğu ve %14,4'ünde ölüm, %4,1'inde ciddi serebral ultrason bulguları görüldüğü belirlenmiştir. EPIPAGE-2 kohort çalışmasında ise mortalite oranı %5,4, grade 3 İVK ve periventriküler hemorajik infarkt %12,9 oranında olup ciddi olumsuz sonuç %18,3 olarak izlenmiştir (68). Bizim çalışmamızda hastaların %23,8'i ciddi olumsuz sonuca sahip olup bunların %7,9'u erken ölüm, %10,5'i geç ölüm, %5,2'si hayatta kalıp evre-3 ve periventriküler hemorajik infarkt gibi ciddi serebral ultrason bulgularına sahip olan hastalardı. Çalışmamızda ciddi olumsuz sonuca sahip olma yüzdesi diğer çalışmalara göre yüksek olarak bulunmuştur. Ciddi olumsuz sonuca sahip olan hastalar içinde ciddi serebral ultrason bulgularına sahip olma oranı diğer iki çalışma ile benzer olarak bulunurken EPIPAGE-2 çalışmasından düşük olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftası yaklaşık 200 gram ve 2 hafta fazla olarak bulunmuştu. Morbidite ve mortaliteyi önemli oranda etkileyici bu farklılığa rağmen ciddi olumsuz sonuç, erken ölüm ve geç ölüm yüzdeleri diğer iki çalışmadan yüksek olarak bulunmuştur. Bunun sebebi hastanemiz Güney Marmara 3. basamak bölge hastanesi olup ek özellik gösteren ve riskli doğumların tarafımızca takip ediliyor olması olabilir.

Iacobelli ve ark. (11) ciddi olumsuz sonuca sahip hastaların total protein seviyesini ($42,3 \pm 5,4$) gr/L olarak bulmuş olup ciddi olumsuz sonuca sahip olmayan hastaların total protein seviyesinden ($45,7 \pm 6,3$) gr/L istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da ciddi olumsuz sonuç gözlenen grubun total protein seviyesi ($40,08 \pm 6,68$) gr/L, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen grubun total protein seviyesi ($43,10 \pm 6,13$) gr/L olup total protein seviyesi ciddi olumsuz sonuç görülen grupta anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur ($p=0,013$).

Çalışmamızda ciddi olumsuz sonuç tek yönlü varyant analizinde hipoproteinemi ile ilişkili bulunmuşken çok yönlü varyant analizlerinde

bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak çok yönlü varyant analizlerinde hipoproteineminin ciddi olumsuz sonucu Iacobelli ve ark. (11) 2012 yılında yaptığı çalışmada 3,4 kat (%95 CI: 2,1-5,4; $p<0,0001$), 2013 yılında yaptıkları (9) çalışmada 6,1 kat (%95 CI: 3,8-9,3; $p<0,001$) arttırdığını göstermişlerdir. Bunun sebebi bizim çalışmamızın prospektif olması dolayısıyla Iacobelli ve ark. çalışmalarına göre daha az hasta sayısına sahip olması olabilir.

İntravasküler protein kütlelerinin yarısını, total proteinin dörtte üçünü oluşturan albuminin medyan değeri çalışmamızda ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde 28 gr/L, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen hastalarda ise 31 g/L olup literatürle uyumlu olarak ciddi olumsuz sonuç gözlenen hastalarda daha düşük bulunmuştur ($p=0,011$), (9, 10, 69). Mahmoud Abdelaalbrahim Abdelaal ve ark. (66) düşük albumin seviyelerinin kötü prognoz ve ciddi olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir. Törer ve ark. (63) ve Park ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmalarda doğumdan sonraki düşük serum albumin seviyesinin daha uzun hastanede kalış, daha uzun mekanik ventilasyon ihtiyacı ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda total protein düzeyi ve albumin düzeyi normal bebeklerin %19,0'unda, total protein ve albumin düzeyi düşük bebeklerin %33,30'ünde ve total protein düzeyi düşük ve albumin düzeyi normal bebeklerin ise %37,5'inde ciddi olumsuz sonuç gözlenmiş olup, üç grup arasında ciddi olumsuz sonuç oranlarına göre farklılık bulunduğu belirlenmiştir ($p=0,076$). Total protein seviyesinin düşüklüğünün olduğu gruplardaki ciddi olumsuz sonuç oranının çalışmadaki ortalama ciddi olumsuz sonuç oranından yüksek olması hipoproteineminin ciddi olumsuz sonuç için önemli bir belirteç olduğu hipotezimizi güçlendirmiştir.

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak düşük gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı, 23- 25 hafta ve 26-27 hafta arasında doğmak, doğum ağırlığının 500 gr–1000 gr arasında olması, düşük 1.dk APGAR skoru, annede preeklampsi olması, hipoproteinemi, hipoalbuminemi, FiO_2 'nin %30'dan yüksek olması ciddi olumsuz sonuç ile ilişkili olarak bulunmuştur

(9-11). Çalışmamızda yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile çalışmamızda doğum ağırlığındaki 1 gramlık artışın %1 düzeyinde ciddi olumsuz sonuç gelişme oranını düşürdüğü (%95 CI: 0,98-0,99; $p<0,001$) ve annede preeklampsi gözlenmesi bebekte ciddi olumsuz sonuç gözlenmesinin 11,63 kat arttırdığı (%95 CI: 2,97-45,54; $p<0,001$) bulunmuştur. Bu sonuçlar geç dönem iyi nörolojik izlem için bu grupta bakımın iyileştirilmesi ihtiyacını ortaya koymuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda intrauterin büyüme geriliği, düşük 5.dk APGAR skoru, annede hipertansiyon görülmesi, geç neonatal sepsis, inotrop desteği alma ile de ciddi olumsuz sonuç ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde vazodilatör ilaç desteği almak ciddi olumsuz sonucu 10,5 kat arttırmıştır (%95 CI: 2,91-38,35; $p<0,001$). Çalışmamızdan farklı olarak Iacobelli ve ark. (11) 2012 yılında yaptığı çalışmada ve Bonsante ve ark.(10) tarafından yapılan çalışmada C/S ile doğum ve erken neonatal sepsis; Iacobelli ve ark. (9) 2013 yılında yaptıkları araştırmada FiO_2 en düşük değerinin %23'ü geçmesi ciddi olumsuz sonuç ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda morbiditeler arasında RDS ve surfaktan uygulama ihtiyacı literatürle uyumlu olarak ciddi olumsuz sonuç ile ilişkili olarak bulunurken ek olarak HAPDA, Evre-1 NEK, Evre-2 NEK, konvülsiyon geçirme, geç neonatal sepsis de ciddi olumsuz sonuç ile ilişkili bulunmuştur (9, 11).

2016 yılında yayınlanan cochrane derlemesinde mekanik ventilasyonun postnatal hipoksinin engellenmesini sağlayarak yenidoğan akut nörolojik komplikasyonları ve uzun dönem nörogelişimsel patolojileri azalttığı gösterilmiştir (71). YDYBÜ'de gereksiz mekanik ventilasyon ve oksijen maruziyetinden kaçınılmakta olup çalışmamızda da toplam respiratuar destek süresi ve toplam oksijen destek süresi ciddi olumsuz sonuç ile ilişkili değildi. Ancak invaziv mekanik ventilasyon süresi ciddi olumsuz sonuç gözlenen grupta daha anlamlı olarak daha uzundu ($p<0,01$).

Artmış glikoliz, katekolamin ile uyarılan Na-K pompa aktivitesi, piruvat dehidrogenaz aktivitesinde değişiklikler ve karaciğer hipoperfüzyonunun bir sonucu olarak azalan laktat klirensiyle serum laktat

düzeyinin yükselmesi doku perfüzyon bozukluğunun göstergelerinden birisidir. Yenidoğanlarda laktat düzeyinin yüksek olması kötü prognoz ve mortalite riskini artırır (72). Çalışmamızda ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde medyan laktat ölçüm değeri 28 mg/dL olarak belirlenirken, ciddi olumsuz sonuç gözlenmeyen bebeklerde ise 20 mg/dL olarak belirlenmiş ve 0.saat laktat düzeyinin ciddi olumsuz sonuç gözlenen bebeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0,382$). Çalışmamızda Vincent ve ark. (73) yaptığı sistematik çalışmadaki gibi laktat değerinin düşmesi ile daha iyi bir prognozun gözlemlenmesi literatür ile tutarlıdır. Vakrilova ve ark. (72) yaptığı çalışmada da laktat seviyesinin >45 mg/dL olması, düşük pH ve BE seviyeleri ve yeterli bir resüsitasyona rağmen metabolik asidozun devam etmesi, kötü sonuç ve ciddi komplikasyonlar ile ilişkili olarak bulunmuştur.

Iacobelli ve ark. (9) 2013 yılında yaptığı çalışmada ciddi olumsuz sonucu gösterme gücü total protein seviyesi [0,849 (0,821–0,873)], SNAPPE-2 skoru [0,822 (0,792–0,848)], CRIB skoru [0,821(0,792–0,848)], SNAP-2 skoru [0,810 (0,780–0,837)], CRIB-2 skoru [0,803 (0,772–0,830)] ile değerlendirilmiş ve total protein seviyesinin ciddi olumsuz sonucu CRIB-2 ve SNAP-2 skorlarından daha iyi gösterdiği ($p<0,05$) fakat CRIB ve SNAPPE-2 skorları ile de benzer şekilde gösterdiği bulunmuştur.

CRIB sisteminin üçte birini oluşturan en yüksek ve en düşük uygulanan FiO_2 miktarı bakım veren kişiye ve merkezin politikalarına bağlı değişebilen parametrelerdir. SNAPPE-2 skora sisteminin, CRIB skora sisteminin en önemli farkları doğum haftası parametresini içermemesi ve bunun yerine bebeğin müdahale gerektiren acil durumuyla ilgili daha çok parametreyi içeriyor olmasıdır. SNAP-2 ve SNAPPE-2 sistemi diğer mortalite skorlarına göre daha çok objektif parametreyi içerir (8, 74, 75). Bu yüzden bizim çalışmamızda Iacobelli ve ark. (9) tarafından yapılan çalışmadan farklı olarak SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoru hesaplanmış ve total protein seviyesi, albumin seviyesi, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skor değerleri arasından ciddi olumsuz sonuç varlığını öngörmede hangi değişkenin en iyi belirteç olarak kullanabileceğini belirlemek için yapılan ROC analizleri sonucunda total protein seviyesi [0,644 (0,563–0,721)], albumin seviyesi [0,641 (0,559–

0,717)], SNAPPE-2 skoru [0,783 (0,709–0,846)], SNAP-2 skoru [0,751 (0,675–0,818)] olarak bulunmuştur. SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorlarının ciddi olumsuz sonucu öngörmede birbirlerinin yerine kullanılabileceği ($p=0,280$), fakat SNAPPE-2 skorunun ciddi olumsuz sonucu öngörmede en iyi belirteç olup total protein seviyesi ve albumin seviyesinin SNAPPE-2 skorların yerine kullanılamayacağı saptanmıştır ($p=0,015$ ve $p=0,007$).

32 hafta altı yenidoğanlara mortalite oranı çalışmamızda %19,2, Park ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmada %19 olup benzer olarak bulunmuştur. Fakat Iacobelli ve ark. (9) tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada mortalite oranı %14,4, Yalaz ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada %9,7, Iacobelli ve ark. (11) 2012 yılın da yaptığı çalışmada %8,2, Ancel ve ark. (68) tarafından 2878 yenidoğanda yapılan EPIPAGE-2 kohort çalışmasında mortalite oranı %5,4, olarak bizim çalışmamızdan daha düşük olarak bulundu. Fonteneli ve ark. (76) yaptığı çalışmada ise mortalite oranı %25,5 olarak çalışmamızdan yüksek olarak bulundu. Diğer çalışmaların aksine Karaarslan ve ark. (67) yaptığı çalışmada da mortalite oranı %50,7 olarak en yüksek oranda bulmuştur.

Çalışmamızda ölen hastaların %7,9'u ilk hafta, %11,2'si daha sonraki günlerde kaybedilmiştir. Fonteneli ve ark. (76) çalışmasında erken ölüm %18,9'unda görülürken Park ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde ölen hastaların %7,6'sı ilk hafta, %11,4'ü daha sonraki günlerde kaybedilirken, Iacobelli ve ark. (11) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak ölen hastaların %3,2'si ilk hafta, % 4,9'u daha sonraki günlerde kaybedilmiştir. Bu farklılık Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada mortalite yüzdesindeki düşüklük sebebiyle olabilir.

Çalışmamızda total protein düzeyi ve albumin düzeyi normal bebeklerin %14,3'ünde, total protein ve albumin düzeyi düşük bebeklerin %33,30'ünde ve total protein düzeyi düşük buna karşın albumin düzeyi normal bebeklerin ise %31,30'ünde mortalite gözlenmiş olup, üç grup arasında mortalite gözlenme oranlarına göre farklılık bulunduğu belirlenmiştir ($p=0,047$). Total protein düşüklüğünün olduğu gruplardaki mortalite oranının

çalışmadaki ortalama mortalite oranından yüksek olması hipoproteineminin mortalite için önemli bir belirteç olduğu hipotezini güçlendirmiştir.

Mortalite gözlenen bebeklerde ortalama total protein seviyesinin ölçümü (39,62±6,88) gr/L olup ilk hafta kaybedilen bebeklerin total protein seviyesi (37,0±6,8) gr/L, daha sonraki günlerde kaybedilen bebeklerin total protein seviyesi (41,7±6,28) gr/L olup istatistik olarak anlamlı farklı değildir (p=0,063). Mortalite gözlenmeyen grupta ise ortalama total protein ölçümü (43,03±6,10) gr/L olup anlamlı olarak yüksektir (p=0,009). Mortalite gözlenen bebeklerde hipoproteinemi gözleme oranı %48,30 ve mortalite gözlenmeyen bebeklerin %24,60'ında hipoproteinemi saptanmış olup, mortalite gözlenen bebeklerde hipoproteinemi gözlenme oranının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,012). Iacobelli ve ark. (11) tarafından yapılan çalışmada ise ilk hafta kaybedilen bebeklerin total protein seviyesi bizim çalışmamızdan daha düşük (34,8±6,6) gr/L, daha sonraki günlerde kaybedilen bebeklerin total protein seviyesi bizim çalışmamıza benzer şekilde (41,8±5,4) gr/L bulunmuş ve iki grup arasında çalışmamızdan farklı olarak anlamlı derecede farklılık saptanmıştır (p<0,05).

Çalışmamızda mortalite gözlenen grubun albumin seviyesi median 28 (17-35) gr/L olup mortalite gözlenmeyen gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü fakat hipoalbuminemi görülme yüzdesi mortalite görülen ve görülmeyen gruplarda benzerdi. Vincent ve ark. 29143 hastanın dahil edildiği ve 90 kohort çalışmanın incelendiği meta-analizde serum albumin konsantrasyonunda 1mg/dl düşüşün mortalite riskini %137 artırdığını bildirmişlerdir (12).

Çalışmamızda mortalite literatürle uyumlu olarak gestasyonel hafta ve doğum ağırlığının azalması ile ilişkili olarak bulundu (8, 67, 76). Bizim çalışmamızda mortalite gözlenen grupta gestasyonel hafta medyan 26 (23-32) hafta (p<0,01), Yalaz ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada (27,8±1,0) hafta (p <0,001) hafta, Karaaslan ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada (26,9±2,1) hafta (p<0,001) olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığı çalışmamızda mortalite gözlenen grupta 855 (495-1560) gram, (p<0,001), Yalaz ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada (786±128) gram, (p<0,001), Karaaslan ve ark.

(67) tarafından yapılan çalışmada (935,6±254) gram ($p<0,001$) olarak bulunmuştur. Fontenele ark. (76) çalışmalarında GH<28 ve 28-31 hafta ve 750-999 gram arası doğmayı mortalite ile ilişkili bulmuştur.

Çalışmamızda Fontenele ark. (76) çalışmalarında olduğu gibi medyan 1.dk. Apgar skoru ve medyan 5.dk. Apgar skorunun azaldıkça mortalite artmıştır. Ek olarak intrauterin büyüme geriliği ($p=0,002$), annede hipertansiyon görülmesi, ($p<0,01$), annede preeklampsi görülmesi ($p=0,001$), annede EMR olması ($p=0,012$) annede koryoamniyonit olması ($p=0,020$), vazoaktif ilaç desteği alma ($p<0,001$), ilk gün FiO₂ nin >%30 olması ($p=0,008$) mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Fontenele ve ark. (76) çalışmasında ise bizim çalışmamıza ek olarak çoğul gebelik, PDA, NEK, sepsis, IUBG, MAP 20-29 mmHG olması, sürfaktan uygulanmaması mortalite ile ilişkilidir.

Çalışmamızda çok yönlü varyant analizlerinde bağımsız risk faktörü bulunamamış olup Fontenele ve ark. (76) çalışmasında çok yönlü varyant analizinde doğum ağırlığının 750-999 gram aralığında olması mortaliteyi 4,15 kat, sürfaktan uygulanmaması 0,15 kat, sepsis 10,6 kat, SNAPPE-2>27 5,85 kat arttırdığı görüşmüştür.

Çalışmamızda mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorları anlamlı olarak farklı bulundu (p değerleri sırasıyla $<0,001$; $<0,001$). Mortalite gerçekleşen gruptaki median SNAPPE-2 skoru 47 (0-89), SNAP-2 skoru 16 (0-61); hayatta kalan gruptaki SNAPPE-2 skoru 5 (0-79), SNAP-2 skoru 5 (0-71) olarak hesaplandı. Yalaz ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada mortalite gözlenen grupta SNAPPE-2 skoru 67,3±22,7 olarak, Karaaslan ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada SNAPPE-2 skoru 60,2±24,7, Zardo ve ark. (74) tarafından yapılan çalışmada 60 (41-78), Fontenele ve ark. (76) tarafından yapılan çalışmada 51±24 olarak çalışmamızdan daha yüksek olarak bulunmuştur.

Literatürde SNAPPE-2 skoru için mortaliteyi belirlemede hangi cut off değerinin kullanılacağı konusunda halen önerilmiş bir değer olmayıp çalışmamızda SNAPPE-2 skoru için cutt off değeri 15 olarak bulunmuştur. SNAPPE-2 skorunun >15 olması durumunda ROC eğrisi altında kalan alan 0,80 (duyarlılık %79,31, özgüllük %71,31; $p<0,001$) olarak hesaplanmıştır.

Yalaz ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada ve Fleshisser ve ark. (77) tarafından yapılan çalışmada bizim çalışmamızdan yüksek şekilde 33 puanının mortaliteyi belirlemede optimal cut off değeri olduğu gösterilmiştir. AUC = 0,97 (duyarlılık %95,2, özgüllük %91,4) iken Karaaslan ve ark. (67) yaptığı çalışmada cut-off değeri 43 olarak bulunmuş ve AUC=0,851 olarak bulunmuştur. Silveria ve ark. (78) tarafından yapılan çalışmada ise cut off değeri 24 olarak bulunmuştur. Fontanele ve ark. (76) yaptığı çalışmada cut-off değeri 27 AUC 0.89 (duyarlılık %84, özgüllük %82) olarak bulunmuştur. Bizim cut off değerimizin daha düşük olması antenatal bakımın artmasıyla ve antenatal steroid dozlarının tamamlanma yüzdesinin artması sonucu <750 gram bebeklerin doğma oranında azalma, eğitimler ile bebeklere doğum salonunda müdahalenin standardizasyonu sayesinde 5.dk APGAR skorunda iyileşme ve eğitimler ile saturasyon hedeflerinin daha yakından izlenerek maksimum FiO₂ değerine dikkat edilmesi ve gereksiz yüksek FiO₂'ye maruziyetin azalmasıyla daha düşük ortalama SNAPPE-2 skorlarına sahip olunması ile açıklanabilir.

Zardo ve ark. (74) tarafından yapılan çalışmada SNAP, SNAPPE, SNAP- 2 ve SNAPPE-2 skorları karşılaştırılmış ve AUC sırasıyla 0,85, 0,90, 0,88 ve 0,91 olarak bulunmuştur. SNAPPE-2 skorunun mortaliteyi göstermede daha iyi olduğu fakat gruplara arasında karşılaştırmalarda anlamlı farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0,05). Bu çalışmada gestasyonel hafta kısıtlaması olmayıp tüm yenidoğanlarda yapılmıştır.

Gagliardi ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmada CRIB, CRIB-2 ve SNAPPE-2 karşılaştırılmış ve CRIB-2'nin CRIB ve SNAPPE-2'den mortaliteyi daha iyi gösterdiği bulunmuştur (AUC sırasıyla 0,90, 0,91, 0,84).

Literatürde mortalite skorları ve total protein seviyesinin mortaliteyi gösteme gücü açısından yapılmış bir çalışma da olmayıp çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır. Çalışmamızda total protein seviyesi, albumin seviyesi, SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorları arasından mortaliteyi öngörmeye hangi değişkenin en iyi belirteç olarak kullanabileceğini belirlemek için yapılan ROC analizleri sonucunda, total plazma proteini seviyesi 0,65 (0,57–0,73), (p=0,0083), albumin seviyesi [0,68 (0,60–0,75)], (p=0,0007), SNAPPE-

2 skoru [0,80 (0,73–0,86)], ($p<0,0001$), SNAP-2 skoru [0,75 (0,67–0,81)], ($p<0,0001$) olarak bulunmuş ve SNAPPE-2 skorunun mortaliteyi en iyi gösterdiği SNAPPE-2 skoru ile SNAP-2 skorunun birbiri yerine kullanılabileceği ($p=0,08$) fakat total protein seviyesi ve albumin seviyesinin SNAPPE-2 skoru yerine kullanılamayacağı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,0171; 0,0326). Çalışmamız mikrovasküler sistemi değerlendiren kolloid onkotik basıncı en çok etkileyen total protein seviyesinin skora sistemine dahil edilmesinin prematüre yenidoğanlarda ölüm riskini tahmin etmede önemli olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda postnatal gerçekleşen morbiditeler ise HAPDA (%65,5), RDS (%64), BPD (%53,6), İVK (%3) olarak sıralanırken bunları %40,5 ile ROP izlemektedir. Karaaslan ve ark. (67) tarafından yapılan çalışmada hayatta kalan bebeklerde görülen en yaygın morbidite % 43 ROP iken bunu %15,1 ile İVK %2,2 ile BPD ve yine %2,2 ile NEK izlemiştir. Iacobelli ve ark (9). 2013 yılında yaptıkları araştırmadaki yaygın morbiditeler %22,6 ilk 24 saatte hipotansiyon, %15,6 anemi, %15,1 i HAPDA, % 4,7 BPD ve % 4,5 NEK olarak bulunmuştur. EPIPAGE-2 kohortunda ise morbiditeler BPD %30,6, grade-3 kanama %16,7, ciddi NEK %8,3, ciddi ROP %6,3 olarak sıralanmıştır (68).

Prematürite doğumların perinatal adaptasyonundaki en büyük sorunlardan biri bebeklerdeki akciğer ve beyinde ekstrasvasküler boşukta sıvı birikmesidir. Bu birikim hidrostatik ve kolloid onkotik basınç arasındaki yetersiz basınç farkından kaynaklanır ve postnatal çeşitli morbiditelerin görülmesine neden olur.

Çalışmamızda mikrovasküler sistemi değerlendiren total protein seviyesine göre yaşam kalitesini etkileyen çeşitli morbiditelerin tahmin edilebileceğini belirledik. Çalışmamızda morbiditelerden RDS, HAPDA, İVK, BPD, NEK, hipoproteinemi ile ilişkili olarak bulundu. Literatürde total protein seviyesine cutt of değeri bularak morbiditeler arasında ilişkiyi gösteren çalışma olmayıp çalışmamız literatüre yine katkıda bulunmaktadır.

RDS, daha çok preterm bebeklerde görülen, akciğerlerin yapısal immatüritesi ile beraber surfaktan eksikliğinden kaynaklanır (18). RDS'de

alveoler kapiller membranının immatüritesine bağlı olarak sıvı ve proteinler alveoler aralığa sızar. Sürfaktanın hem üretiminde azalma hem de albumin ve diğer proteinlerin alveoler aralığa sızması surfaktanı inaktive ederek de RDS patogeneğine katkıda bulunur (55). Çalışmamızda, Iacobelli ve ark. (11) tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada ve Bonsante ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada olduğu gibi RDS hipoproteinemi ile ilişkiliydi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise RDS ve surfaktan uygulama ihtiyacının olması hipoproteinemi riskini 2,1 kat (%95 Cl: 1,0-4,2) arttırdığı bulunmuştur. Total protein seviyesinin ≤ 39 gr/L olması RDS oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi.

Çalışmamızda BPD'nin hipoproteinemik grupta daha çok görülmesi hipoproteinemik grubun ortalama doğum haftasının daha küçük olması ve çalışmamızdaki toplam respiratuar destek süresi ve oksijen destek süresi ve % 30'u geçen FiO ihtiyacının hipoproteinemik grupta daha fazla oluşuyla açıklanabilir. Total protein seviyesinin ≤ 42 gr/L olması BPD oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlendi.

Çalışmamızda NEK'in hipoproteinemik grupta daha çok görülmesi hipoproteinemik grubun ortalama doğum haftasının daha küçük olması ve hipoproteinemi durumunda bağırsak geçirgenliğinde artışla birlikte değişen mukozal gelişim, bozulmuş mukozal savunma mekanizmaları ile açıklanabilir. Total protein seviyesinin ≤ 40 gr/L olması durumunda eğri altında kalan alana ait anlamlılık testi sonucunda elde edilen p-değerinin anlamlı olmaması nedeni ile ilgili değişkenin NEK varlığını öngörmeye belirteç olarak kullanılamayacağı belirlendi.

Erken neonatal sepsis, kanıtlı erken neonatal sepsis, geç neonatal sepsis ve kanıtlı geç neonatal sepsis, sarılık, ROP, konvülsiyon, apne görülmesi hipoproteinemik ve hipoproteinemik olmayan grup arasında anlamlı değildi. Mangialardi ve ark. (60) tarafından yapılan erişkin çalışmasında da sepsis ve kanıtlı sepsiste hipoproteinemik ve normoproteinemik grup arasında fark yoktu.

Bonsante ve ark. (10) yaptığı çalışmada hipoproteineminin bozulmuş kardiovasküler fonksiyon ile ilişkisi karşılaştırılmış ve MAP değeri

hipoproteinemik grupta ($37,8 \pm 6,5$) mmHg, normoproteinemik gruba göre ($45,4 \pm 7,0$) mmHg ile ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Mangialardi ve ark. (60) tarafından yapılan erişkin çalışmasında da hipoproteinemik grubun ortalama arterial basıncı anlamlı olarak düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hipoproteinemik grubun MAP değeri ($31,04 \pm 10$) mmHg, normoproteinemik gruba göre ($49,71 \pm 9$) mmHg ile ileri derecede anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Çalışmamızda mortalite gözlenen bebeklerde medyan arteriyel tansiyon ölçümü 30 (17-53) mmHg iken, mortalite gözlenmeyen bebeklerde ise 42 (15–77) mmHg olarak hesaplanmış olup, mortalite gözlenen bebeklerde arteriyel tansiyon ölçümünün daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p < 0,001$). Fontenele ve ark. (76) çalışmasında ise MAP 20-29 mmHg olması mortalite ile ilişkili olarak bulunmuştur. Total protein konsantrasyonu kolloid onkotik basıncın ana belirleyicisidir ve düşük albumin veya plazma protein düzeyleri intravasküler kompartman hacmini ve kan basıncını düşürerek hayati organlara yeterli kan akışını bozabilir ve çeşitli morbiditelere ve mortaliteye sebep olabilir (55).

Sonuç olarak kolloid onkotik basıncının en önemli düzenleyicisi total protein seviyesidir. Düşük plazma protein düzeyleri intravasküler kompartman hacmini ve kan basıncını düşürür, hayati organlara yeterli kan akışını azaltır ve mikrovasküler sistemde bozulmalara sebep olarak ciddi olumsuz sonuç, mortalite ve morbiditelerin görülmesini kolaylaştırabilir. Hipoproteineminin zaten kötü olan bir klinik sürecin sonucu mu olduğu, yoksa kötüleşmeyi başlatan ve düzeltilmesi gereken bir durum mu olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Literatürde bu konuyla yapılan çok az çalışma olup bizim çalışmamızda da maternal beslenme ölçütleri değerlendirilmemiş maternal ve neonatal total protein ve albumin seviyeleri arasındaki ilişki ölçülmemiştir.

Hastalık ciddiyetini ve hastane içi ölüm riskini tahmin etmek için kullanılan mortalite skorları içinde fikir birliğine varılabilmemiş olan objektif bir skora sistemi henüz mevcut değildir. Mikrovasküler sistemin dahil edildiği Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi-III (APACHE-III) skora

sistemi içinde albumin bileşenlerden biri olarak yer almaktadır. Fakat total protein seviyesinin yer aldığı bir skrlama sistemi bulunmamaktadır. Çalışmamıza göre hipoproteinemi 32 hafta altında doğan prematüre bebeklerde RDS, HAPDA, IVK, BPD, NEK, hipotansiyon morbiditeleri ve mortalite ile ilişkili önemli bir belirteçtir. Sonuç olarak günümüzde YDYBÜ’de en sık kullanılan skrlama olan SNAPPE-2 skoruna total protein seviyesi eklenerek ciddi olumsuz sonuç, mortalite ve morbiditeleri gösterme gücü artırılabilir.

SONUÇLAR

- Total protein seviyesi gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir ve hipoproteinemi gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça daha çok görülmüştür.
- Morbiditelerden RDS, HAPDA, IVK, BPD, NEK, hipotansiyon hipoproteinemi ilişkilidir.
- Total protein ≤ 39 gr/L düzeyinin, RDS oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- Total protein ≤ 40 gr/L düzeyinin, HAPDA oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- Total protein ≤ 38 gr/L düzeyinin, IVH oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- Total protein 42 gr/L düzeyinin, BPD oluşmasına ait riskin artmasıyla önemli ölçüde ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- Hipoproteinemik hastaların hastane yatış süreleri, toplam oksijen destek süreleri, invaziv mekanik ventilasyon süreleri ve vazoaktif ajan desteği daha fazladır.
- Hipoproteinemik grubun kan tetkiklerinde lökosit sayısı, hemoglobin sayısı, trombosit sayısı, kreatinin, fibrinojen değeri daha düşük; INR değeri daha yüksek hesaplanmıştır.
- SNAP-2 ve SNAPPE-2 skor değeri hipoproteinemi ile ilişkili olup hipoproteinemi gözlenen bebeklerde medyan skor değeri daha yüksektir. (16,5; 0 & 27,5; 5)
- Ciddi olumsuz sonuç gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir ve ciddi olumsuz sonuç gestasyonel hafta ve doğum ağırlığı azaldıkça daha çok görülmüştür.
- Total protein seviyesi ciddi olumsuz sonuç görülen grupta anlamlı olarak düşük olarak bulunmuş olup hipoproteinemi ciddi olumsuz sonuç ile ilişkilidir.

- Ciddi olumsuz sonuç gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda SNAP-2 ve SNAPPE-2 skor değeri anlamlı olarak farklı olup ciddi olumsuz sonuç görülen gruptaki medyan SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoru daha fazla bulunmuştur (16;5 & 37,5;5).
- Total protein seviyesinin ciddi olumsuz sonucu göstermek için cutt of değeri 41gr/L olarak hesaplanmış ve total protein seviyesinin 41 gr/L seviyesinin altında olduğunda ciddi olumsuz sonuç görülme olasılığı artmıştır.
- Albumin seviyesinin ciddi olumsuz sonucu göstermek için cutt of değeri 29gr/L olarak hesaplanmış ve total albuminin 29 gr/L seviyesinin altında olduğunda ciddi olumsuz sonuç görülme olasılığı artmıştır.
- Ciddi olumsuz sonucu göstermek için SNAP-2 skorunun cutt of değeri 9, SNAPPE-2 skorunun 12 olarak hesaplanmıştır. SNAP-2 skorunun 9, SNAPPE-2 skorunun 12 den yüksek olduğu durumlarda ciddi olumsuz sonuç görülme olasılığı artmıştır.
- SNAPPE-2 skoru ciddi olumsuz sonucu öngörmeye en iyi belirteçtir ve SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorları ciddi olumsuz sonucu öngörmeye birbirlerinin yerine kullanılabilir fakat total protein seviyesi ve albumin seviyesi SNAPPE-2 skorunun yerine kullanılamaz.
- Total protein seviyesi mortalite gözlenen grupta daha düşük hesaplanmıştır (39,62±6,88 gr/L; 43,03±6,10 gr/L).
- Mortalite gözlenen ve gözlenmeyen gruplarda SNAP-2 ve SNAPPE-2 skor değeri anlamlı olarak farklı olup mortalite görülen gruptaki medyan SNAP-2 ve SNAPPE-2 skoru daha fazla bulunmuştur.(16;5 & 47;5)
- Total protein seviyesinin mortaliteyi göstermek için cutt of değeri 41gr/L olarak hesaplanmış ve total protein seviyesinin 41 gr/L seviyesinin altında olduğunda mortalite görülme olasılığı artmıştır.
- Albumin seviyesinin mortaliteyi göstermek için cutt of değeri 29gr/L olarak hesaplanmış ve total albuminin 29 gr/L seviyesinin altında olduğunda mortalite görülme olasılığı artmıştır.
- Mortaliteyi göstermek için SNAP-2 skorunun cutt of değeri 9, SNAPPE-2 skorunun 12 olarak hesaplanmıştır. SNAP-2 skorunun 9,

SNAPPE-2 skorunun 12 den yüksek olduğu durumlarda mortalite görölme olasılığı artmıştır.

- SNAPPE-2 skoru mortaliteyi öngörmede en iyi belirteçtir ve SNAP-2 ve SNAPPE-2 skorları mortaliteyi öngörmede birbirlerinin yerine kullanılabilir fakat total protein seviyesi ve albumin seviyesi SNAPPE-2 skorunun yerine kullanılamaz.
- Çalışmamıza göre hipoproteinemi; 32 hafta altında doğan prematüre bebeklerde RDS, HAPDA, IVK, BPD, NEK, hipotansiyon morbiditeleri ve mortalite ile ilişkili önemli bir belirteçtir.
- Günümüzde YDYBÜ'de en sık kullanılan skarlama olan SNAPPE-2 skoruna total protein seviyesi eklenerek ciddi olumsuz sonuç, mortalite ve morbiditeleri gösterme gücü arttırılabilir.

KAYNAKÇA

1. Management of the sick young infant aged up to 2 months: Chart booklet, Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health (MCA); World Health Organization Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27, Switzerland.
2. Newborns: improving survival and well-being; World Health Organization Avenue Appia 20, CH-1211 Geneva 27, Switzerland.
3. Leung C. Born too soon. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004;1:133-6.
4. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics.* 2017 ;140(6)
5. Ari I, Yıkmaz RF, Ustunisik B, ark Sürdürülebilir Kalkınma Amaçları Değerlendirme Raporu, 2018.
6. Park JH, Chang YS, Sung S, Ahn SY, Park WS. Trends in Overall Mortality, and Timing and Cause of Death among Extremely Preterm Infants near the Limit of Viability. *PLoS One.* 2017; 12(1): 1-11.
7. Kleigman RM, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW BR. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th ed. Philadelphia: Patricia Tannian; 2015. 3473.
8. Yalaz M, Arslan MT, Çoşar H, Akisu M, Kültürsay N. Neonatal mortalite riskinin belirlenmesinde farklı skorlama sistemlerinin karşılaştırılması: Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde CRIB ve SNAP-PE-II. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2006;49(1):1-7.
9. Iacobelli S, Bonsante F, Quantin C, Robillard PY, Binquet C, Gouyon JB. Total Plasma Protein in Very Preterm Babies: Prognostic Value and Comparison with Illness Severity Scores. *PLoS One.* 2013;8(4):1-6.
10. Bonsante F, Ramful D, Samperiz S, et al. Low Plasma Protein Levels at Birth Are Associated with Poor Cardiovascular Adaptation and Serious Adverse Outcome in Infants with Gestational Age. *Neonatology .* 2017;112(2):114-21.
11. Iacobelli S, Bonsante F, Lacoutière C, et al. Hypoproteinemia on the first day of life and adverse outcome in very preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit. *Journal of Perinatology.* 2012;32(7):520-4.
12. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in Acute Illness: Is There a Rationale for Intervention? A Meta-Analysis of Cohort Studies and Controlled Trials. *Ann Surg.* 2003;237(3):319-34.
13. Gomella TL, Cunningham D, Eyal FG. Gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı sınıflaması. In: Gomella TL (ed). *Lange Neonatoloji.* 7. baskı. İstanbul: Vizyon Basımevi; 2017. 29-42.
14. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü (2014), "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye.
15. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the

- premature infant. *Pediatric Clinics of North America*. 2009;56(3):631-46.
16. Hafızoğlu T. Preterm Yenidoğanlarda Oluşan Erken Komplikasyonlar ve Yönetimi. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetri - Özel Konular* 2014;7(1):73-8.
 17. Dilmen U, Özdemir R, Tatar H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: A prospective randomized multicenter study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2014;27(4):411-5.
 18. Özkan H, Erdeve Ö, Kutman KG. Türk Neonatoloji Derneği Respiratuvar Distres Sendromu ve Surfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018.
 19. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2017;3(3):1-105.
 20. Köksal N, Aygün C, Uraş N. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre Bebekte Patent Duktus Arteriosus'a Yaklaşım Rehberi 2016.
 21. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? *Semin Perinatoloji*. 2012;36(2):123-9.
 22. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2020;146(5): 1-9.
 23. Ergenekon E, Tayman C, Özkan H. Türk Neonatoloji Derneği Nekrotizan Enterokolit Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi 2021.
 24. Gephart SM, McGrath JM, Effken JA, Halpern MD. Necrotizing enterocolitis risk: state of the science. *Advances in Neonatal Care*. 2012;12(2):77-87.
 25. Yee WH, Soraisham AS, Shah VS, et al. Incidence and Timing of Presentation of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012;129(2):298-304.
 26. Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update. *Current Pediatric Reviews*. 2018;15(2):68-87.
 27. Bundak R, Neyzi O, Günöz H ve ark. *Pediatric*. Neyzi O, Ertuğrul TY (Eds). *Yenidoğan Hastalıkları*. 3. Baskı. Ankara: Nobel; 2002. 295-444.
 28. D'Angelo G, Impellizzeri P, Marseglia L, et al. Current status of laboratory and imaging diagnosis of neonatal necrotizing enterocolitis. *Italian Journal of Pediatrics*. 2018;44(1):1-6.
 29. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of Surgery*. 1978;187(1):1-7.
 30. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22(4):690-717.
 31. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatrics and Neonatology*. 2015;56(1):46-52.
 32. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants:

- mechanism of disease. *Pediatr Research*. 2010;67(1):1-8.
33. Volpe JJ , Inder TE, Darras BT, Vries , et al. Preterm Intraventricular Hemorrhage Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe JJ, Inder TE editor. *Volpe's Neurology of the Newborn*. 6th edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. 637–98.
 34. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması-Intraventiküler Kanama ve Komplikasyonların Tanı ve Yönetimi Rehberi 2021.
 35. Koç E, Baş AY, Özdek Ş, Ovalı F. Türk Neonatoloji Derneği, Türk Oftalmoloji Derneği Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 güncellemesi. 2021.
 36. Bas AY, Demirel N, Koc E, et al. TR-ROP Study Group. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *The British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(12):1711-6.
 37. Chiang MF, Quinn GE, Fielder AR, et al. International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition. *Ophthalmology*. 2021;128(10):51-68.
 38. Fierson WM. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6): 1-11.
 39. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmology*. 2003;121(12):1684-94.
 40. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *The New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
 41. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al .Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-60.
 42. Arslan S, Toygar AK, Oğuz S. Türk Neonatoloji Derneği Bronkopulmoner Displazi Korunma ve İzleme Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018.
 43. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(7):1723-9.
 44. Satar M, Arısoy AE, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğan Enfeksiyonlar Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi. 2018.
 45. Yılmaz O, Calkavur S, Olukman O, Atlihan F. Comparison of Different Scoring Systems for Predicting Mortality Risk of Neonates Followed in Neonatal Intensive Care Units: TRANSPORT, SNAP-PE II and MINT Scores. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2011;1(2):42–50.
 46. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *Journal of Pediatrics*. 2001;138(1):92-100.
 47. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.

48. De Courcy-Wheeler RH, Wolfe CD, Fitzgerald A, et al. Use of the CRIB (clinical risk index for babies) score in prediction of neonatal mortality and morbidity. *Archives of Disease in Childhood*. 1995;73(1):32-6.
49. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W; UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. *Lancet*. 2003;361(9371):1789-91.
50. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91(3):617-23.
51. Dorling JS, Field DJ, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Archives of Disease in Childhood: Fetal & Neonatal*. 2005;90(1):11-6.
52. Barclay SA, Bennett D. The direct measurement of plasma colloid osmotic pressure is superior to colloid osmotic pressure derived from albumin or total protein. *Intensive Care Medicine*. 1987;13(2):114-8.
53. John E. Hall PD. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. In: Yeğen BÇ.(eds). *Protein Metabolizması*. 12th edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 883.
54. Kero P, Korvenranta H, Alamaakala P, Selänne P, et al. Colloid osmotic pressure of cord blood in relation to neonatal outcome and mode of delivery. *Acta Paediatrica Scandinavica Supplement*. 1983;305:88-91.
55. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2009;23(2):183-91.
56. İnce Z, Yıldızdaş HY, Demirel N. Türk Neonatoloji Derneği Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi 2021 Güncellemesi. 2021.
57. Perk Y, Atasay B, Çetinkaya M. Türk Neonatoloji Derneği Kan Ürünleri Transfüzyon Rehberi 2021 Güncellemesi. 2021.
58. Reading RF, Ellis R, Fleetwood A. Plasma albumin and total protein in preterm babies from birth to eight weeks. *Early Human Development*. 1990;22(2):81-7.
59. Jang HM, Choi SJ, Park SH, Jeong JE. Association between the Nutritional Status at Birth and Need for Respiratory Support on the First Day of Life. *Neonatal Medicine*. 2019;26(1):24-33.
60. Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, et al. Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. *Ibuprofen in Sepsis Study Group. Critical Care Medicine*. 2000;28(9):3137-45.
61. Bunt JE, Rietveld T, Schierbeek H, et al. Albumin synthesis in preterm infants on the first day of life studied with [1-13C]leucine. *American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*. 2007;292(4):1157-61.
62. Bülbül A, Gül FÖ, Uslu S, et al. Prenatal-Natal Steroid Kullanımı: Kısa ve Uzun Dönem Etkileri. 2014;48(1):1-7.
63. Torer B, Hanta D, Yapakci E, et al. Association of Serum Albumin Level and Mortality in Premature Infants. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2016;30(6):867-72.

64. Durward A, Mayer A, Skellett S, et al. Hypoalbuminaemia in critically ill children: incidence, prognosis, and influence on the anion gap. *Archives Disease in Childhood*. 2003;88(5):419-22.
65. Horowitz IN, Tai K. Hypoalbuminemia in critically ill children. *Archives of Pediatrics&Adolescent Medicine*. 2007;161(11):1048-52.
66. Çetinkaya M, Köksal N, Özkan H. A new scoring system for evaluation of multiple organ dysfunction syndrome in premature infants. *American Journal of Critical Care* 2012;21(5):328–37.
67. Karaarslan U, Bağ Ö, Özer EA, et al. Comparison of CRIB-II and SNAPPE-II Scoring Systems in Predicting the Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde CRIB-II ve SNAP-PE-II. *Turkish Journal of Pediatric Disease*. 2017;3(3):183–7.
68. Ancel PY, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatrics*. 2015;169(3):230-8.
69. AbdelaalbrahimAbdelaal M, Abdullah KEA, Saeed AM, AbdelaalbrahimAbdelaal B. Correlation Btween Serum Albumin Levels and Neonatal Sepsis in Preterm Infants. 2019;22(43):1-20.
70. Park JH, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Park WS. Predicting mortality in extremely low birth weight infants: Comparison between gestational age, birth weight, Apgar score, CRIB II score, initial and lowest serum albumin levels. *Plos One*. 2018;13(2):1-10
71. Greenough A, Murthy V, Milner AD, Rossor TE, Sundaresan A. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2016 ;19(8):1-76.
72. Vakrilova L, Kalaïdzhieva M, Slüncheva B, et al . The significance of parameters of the acid-base status, blood gas and blood lactate level for the adequate resuscitation and prognosis in newborns with very low birth weight. *Akush Ginekol*. 2004;43(5):25-31.
73. Vincent JL, Quintairos ESA, Couto LJ, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Critical Care*. 2016;20(1):257-71.
74. Zardo SM, Procianoy SR. Comparison between different mortality risk scores in a neonatal intensive care unit. *Reviste Saúde Pública*. 2003;37(5): 591-6.
75. Radfar M, Hashemieh M, Fallahi M, Masihi R. Utilization of SNAP II and SNAPPE II Scores for Predicting the Mortality Rate Among a Cohort of Iranian Newborns. *Archives of Iranian Medicine* 2018;21(4):153-7.
76. Fontenele MMFT, Silva CF, Leite ÁJM et all. SNAPPE II: Analysis Of Accuracy And Determination Of The Cutoff Point As A Death Predictor In A Brazilian Neonatal Intensive Care Unit. *Revista Paulista de Pediatria*. 2020;38:1-10.
77. Fleisher BE, Murthy L, Lee S, et al. Neonatal severity of illness scoring systems: a comparison. *Clinical Pediatrics*. 1997;36(4):223-7.
78. Silveira Rde C, Schlabendorff M, Procianoy RS. Predictive value of

- SNAP and SNAP-PE for neonatal mortality. *Jornal de Pediatria*. 2001;77(6):455-60.
79. Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, et al. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II, and SNAPPE-II. *Archives of Disease in Childhood*. 2004;89(5):419-22.

EKLER

EK-1: KISALTMALAR

ADDA	Aşırı düşük doğum ağırlığı
ALT	Alanin aminotransferaz
APA	Amerikan Pediatri Akademisi
APGAR	Activity Pulse Grimace Appearance Respiration
APTT	Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AST	Aminotransferaz
BUN	Kan üre azotu
BPD	Bronkopulmoner displazi
C/S	Sezaryen ile doğum
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktif protein
ÇDDA	Çok düşük doğum ağırlığı
DA	Doğum ağırlığı
DDA	Düşük doğum ağırlığı
EKO	Ekokardiografi
EMR	Erken membran rüptürü
ENS	Erken neonatal sepsis
GH	Gestasyonel hafta

GMK	Germinal matriks kanaması
GNS	Geç neonatal sepsis
Gr	Gram
HAPDA	Hemodinamik anlamlı patent ductus arteriosus
Hb	Hemoglobin değeri
IRCOP-3	International Classification of Retinopathy of Prematurity, Third Edition
IVK	İntraventriküler kanama
kUS	Kranial ultrosonografi
NCPAP	Continious Positive Airway Pressure
NEK	Nekrotizan enterokolit
NICHDI	Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü
NIMV	Noninvaziv mekanik ventilasyon
NSVY	Normal spontan vajinal yol ile doğum
PBV	Pozitif basınçlı ventilasyon
PDA	Patent ductus arteriosus
PHVD	Post hemorajik ventriküler dilatasyon
PLT	Trombosit sayısı
PM	Post menstrüel
PT	Protrombin zamanı
PVL	Periventriküler dilatasyon
RDS	Respiratuar distress sendromu
ROP	Prematüre retinopatisi

SKK	Sürdürülebilir kalkınma hedefi
SNAP	Score For Neonatal Acute Physiology
SNAP-PE	SNAP – Perinatal Extesion
SP	Serebral palsy
TND	Türk Neonatoloji Derneği
TNSA	Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması
TRD	Traksiyone retina dekolmanı
YYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
WBC	Tam kan sayımı

TEŞEKKÜR

Öncelikle bugünlere gelmemde katkıları büyük olan eğitim sürecimde emeği geçen tüm kıymetli hocalarıma, tezimin her aşamasında bilgi, deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım, aynı zamanda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı olan Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal'a, tezime değerli fikirleriyle katkı sağlayan Sayın Prof. Dr. Hilal Özkan'a en içten teşekkürü bir borç bilirim.

Beraber çalışma imkanı bulduğum eğitimime katkı sağlayan tüm yandal uzmanlarıma, her sıkıştığımda yanına koştüğüm, hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Fatma Kocael'e, her zorluğu birlikte aştığımız, birlikte çok güzel anılar biriktirdiğimiz sevgili eşkıdemlerime ve birlikte çalıştığım tüm asistan, intern, hemşire, personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında üstümde emeği olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem Neziha ÖZCAN'a ve babam Behçet ÖZCAN'a ve her zaman yanımda olan abim Samet ÖZCAN'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

_____ 'de doğdum. İlköğretimimi Eskişehir Özel İdare İlköğretim Okulu'nda 2005 yılında tamamladım. Ardından öğrenim görmeye başladığım Eskişehir Kılıçoğlu Anadolu Lisesi'nden 2009 yılında mezun oldum ve 2010 yılında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım. 2016 yılında mezun oldum ve devlet hizmet yükümlüsü olarak Bursa İnegöl Toplum Sağlığı Merkezi'ne atandım. 1 yıl pratisyen hekim olarak çalıştıktan sonra 2017 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya hak kazandım. 21 Eylül 2017 tarihinde başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim.