T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

30 HAFTA VE ALTI PREMATÜRELERDE KORD KANINDA VE ANNELERDE BAKILAN RETİNOL VE RETİNOL BİNDİNG PROTEİN DÜZEYİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Dilara DİLEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ

ERZURUM-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GENEL BİLGİLER **1**
1.1. A Vitamininin Tarihçesi ve Yapısal Özellikleri 1
1.2. A Vitamini Kaynakları ve Günlük Gereksinimi 1
1.3. A Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları 2
1.4. Respiratuvar Distres Sendromu 6
1.5. Bronkopulmoner Displazi 8
1.6. Patent Duktus Arteriozus 10
1.7. Prematüre Retinopatisi 16
1.8. Nekrotizan Enterokolit 19
1.9. İntraventriküler Kanama 22
1.10. Sepsis 24
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER **28**
3. TANIMLAR **32**
4. BULGULAR **35**
4.1. Respiratuvar Distres Sendromu 41
4.2. Patent Duktus Arteriosus 42
4.3. Nekrotizan enterokolit 43
4.4. Periventriküler Lökomalazi ve İntra ventriküler kanama 44
4.5. Bronkopulmoner displazi 47
4.6. Prematüre retinopatisi 49
4.7. Erken ve Geç Sepsis 51
4.8. Mortalite 52
5. TARTIŞMA **56**

6. SONUÇ VE ÖNERİLER 66
KAYNAKLAR 72

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. A Vitamininin Fonksiyonları 4
Tablo 2. Serum Retinol Seviyesine Göre Klinik Sınıflandırma 5
Tablo 3. BPD Tanısı ve Evrelemesi 9
Tablo 4. Patent Duktus Arteriozus Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Tedaviler 15
Tablo 5. Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayenesi Zamanı 18
Tablo 6. NEK'in klinik evrelemesi 21
Tablo 7. İVK ağırlığının ultrasonografi ile evrelendirilmesi.....24
Tablo 8. EMA Sepsis Skorlaması 26
Tablo 9. Anne ve kord kanında bakılan retinol ve RBP değerleri 36
Tablo 10. Anne ve kord da retinol eksikliği verileri 37
Tablo 11. Tanımlayıcı Demografik Özellikler 37
Tablo 12. Anne ve kord kanında bakılan, retinol ve RBP ortalama değerlerinin veri analizi.....46
Tablo 13. Anne ve Kord Retinol Eksikliğinin Morbidite ve Mortalite Analizi.....51
Tablo 14. Ölen ve taburcu olan hastaların demografik veri analizi 54
Tablo 15. Ölen ve taburcu olan hastaların morbidite analizi.....55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Anne ve kord retinol eksikliğinin cinsiyete göre dağılımı 38
Şekil 2. Anne ve kord retinol eksikliğinin dağılımı 40
Şekil 3. RDS olan ve olmayan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı.....42
Şekil 4. Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme sıklığının anne ve kord retinol düzeyi ile ilişkisi.....43
Şekil 5. NEK olan ve olmayan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı 44
Şekil 6. IVK görülme sıklığı ve evresi anne ve kord retinol düzeyine göre dağılımı 45
Şekil 7. BPD olan ve olmayan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı.....48
Şekil 8. Kord retinol düzeyi ile O_2 alma süresi ilişkisi.....49
Şekil 9. Anne ve kord retinol düzeyinin ROP Evresi ile ilişkisi 50
Şekil 10. Ölen ve taburcu olan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı.....53

KISALTMALAR DİZİNİ

ADBG : Ayakta direkt batın grafisi

ADDA : Aşırı düşük doğum ağırlığı

ANS : Antenatal steroid

BOS : Beyin omurilik sıvısı

BPD : Bronkopulmoner displazi

BT : Bilgisayarlı tomografi

COX : Siklooksijenaz

CPAP : Continuous positive airway pressure
(Sürekli pozitif hava yolu basıncı)

CRP : C Reaktif Protein

C/S : Ceserean Section (Sezaryen)

ÇDDA : Çok düşük doğum ağırlığı

DA : Duktus arteriozus

EKG : Elektrokardiyogram

EKO : Ekokardiyografi

EMA : European Medicines Agency (European Medicines Agency)

EMR : Erken membran rüptürü

FiO2 : Fraction of inspired oxygen (Solunan oksijen yoğunluğu)

HFOV : High frequency oscillatory ventilation
(Yüksek frekanslı osilatör ventilasyon)

Holo-RBP : Retinol-retinol binding kompleksi

İM : İntramuskuler

İUGR : İntrauterin gelişme geriliği

İV : İntravenöz

İVK : İntraventriküler kanama

İYE : İdrar yolu enfeksiyonu

KNS : Koagülaz negatif Stafilokok

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme

MV : Mekanik ventilasyon

nCPAP : Nasal continious positive airway pressure
(Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı)

NEK : Nekrotizan enterokolit

nIPPV : Nasal intermittent positive pressure ventilation
(Nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon)

PaCO2 : Parsiyel karbondioksit basıncı

PaO2 : Parsiyel oksijen basıncı

PDA : Patent duktus arteriosus

PDD : Pulmoner damar direnci

PEEP : Positive end expiratory pressure

PG : Prostaglandin

PHT : Pulmoner hipertansiyon

PM : Postmenstruel

POX : Peroksidaz

PVL : Periventriküler lökomalazi

RBP : Retinol binding protein

RDS : Respiratuvar distres sendromu

ROP : Retinopathy of prematurity (Prematüre retinopatisi)

SAT : Son adet tarihi

USG : Ultrasonografi

YYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

TEŞEKKÜR

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşarak yoluma ışık tutan, tüm değerli hocalarıma,

Asistanlık eğitimim ve tez süresi boyunca benden katkılarını esirgemeyen, sabır ve anlayışla bana destek veren tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ'e,

Tezimin laboratuvar aşamasında yardımcı olan Doç. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK'e, uzmanlık eğitimi boyunca yıllarımı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, tezimde büyük emeği olan tüm asistan arkadaşlarıma,

Anlayışı, sabrı, sonsuz sevgisiyle tüm eğitim hayatı boyunca hep yanımda olan anneme, kızı olmaktan gurur duyduğum hakkını ödeyemeyeceğim babama, hayattaki en büyük şansım olan destekleri ve sevgileri ile hep yanımda hissettiğim çok sevdiğim çok gurur duyduğum kardeşlerim Mehmet Ali ve Şevval DİLEK' e

Teşekkür ederim…

Dr. Dilara DİLEK

ÖZET

30 Hafta ve Altı Prematürelerde Kord Kanında ve Annelerde Bakılan Retinol ve Retinol Binding Protein Düzeyinin Mortalite ve Morbidite Üzerine Etkisi

Amaç: 30 hafta ve altı prematüre bebeklerde ve annelerinde retinol ve retinol binding protein (RBP) düzeyinin mortalite ve morbidite ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metot: Çalışma prospektif kohort olarak planlanmış olup, Ocak 2020-Aralık 2020 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğmuş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde (YDYBÜ) takip edilen 30 hafta ve altı doğan bebekler çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya major anomalisi olan anne ve bebekler dahil edilmemiştir. Kord kanından ve annelerden retinol ve retinol binding protein düzeyi bakılmıştır. Elde edilen retinol ve retinol binding protein düzeylerinin neonatal mortalite ve morbidite ile ilişkisi incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 44 prematüre bebek dahil edildi. Tüm bebeklerin ortalama gestasyonel yaş 27,8 ±2 hafta. Doğum ağırlıklarının ortalaması 1007 ± 300 g idi. Annelerde bakılan ortalama retinol değeri 206,49 ± 86,26 ng/ml olarak bulundu. Kord kanında bakılan ortalama retinol değeri ise 273,73 ± 150,03 idi. Çalışmaya dahil edilen tüm prematürelerin 22'si (%50) erkek, 22'si (%50) kız cinsiyetteydi, erkek bebeklerde kord retinol eksikliğinin kız bebeklere göre anlamlı olarak daha sık olduğunu görüldü (p:0,03).

Anne retinol değerleri ortalaması kord retinol değerleri ortalamasından düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,00). Annelerde bakılan ortalama RBP değeri 1.04 ± 0.97 ng/ml olarak bulundu. Kord kanında bakılan ortalama RBP değeri 7,88 ± 5,6 ng/ml idi. Kord RBP değerleri ortalaması anne RBP değerleri ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,007). Retinolün transplasental retinol geçiş hızı ortalama %134,1±43,5 olarak hesaplandı. Bu değerin yüksek olması bize anne veya kord retinol düzeyi düşüklüğünün plasental geçiş hızının arttırdığını düşündürdü.

Çalışmamızda anne retinol seviyeleri ile kord retinol seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (r:0,427 p:0,004). Ancak anne RBP değerleri ile kord RBP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,65). Çalışmaya alınan 44 hastanın 17'sinin (%38,6) kord retinol değeri 196 ng/ml'nin altındaydı. Annelerin ise 29'unda (%65,9) retinol eksikliği tespit edildi.

Sonuç: Retinol eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gelişmekte olan ülkeler için A vitamini desteğini gebelerde ve laktasyon döneminde önermiştir. Bulgularımız bize gösterdi ki bölgemizdeki annelerde retinol eksikliği görülme oranı oldukça yüksek, aynı zamanda vitamin takviyesi alan anne sayısı ve vitamin kullanım süreleri düşüktür. Ülkemizde ve özellikle bölgemizde bu konu ile ilgili literatür bilgisi oldukça sınırlıdır. A vitamini eksikliğinin olası olumsuz etkileri göz önüne alındığında annelerde vitamin desteğinin artırılması gerektiği kanaatindeyiz.

Sonuçlarımız göstermektedir ki retinol eksikliği olan annenin bebeğinde kord retinol taşıyıcı protein olan RBP'nin düzeyi artmaktadır. Bu sonuç mevcut literatür bilgilerine göre bir ilktir, daha önce bildirilmemiştir. Muhtemelen bu durum retinol eksikliği olan annelerde fetüsü koruyucu etki olarak plasental ve fetüs RBP sentezinin arttığını göstermektedir.

Kord retinol düzeyi düştükçe bebeklerin O_2 alma sürelerinin uzadığını ancak Bronkopulmoner Displazi (BPD) gibi diğer morbiditeler ve mortaliteler üzerine etkisinin olmadığını gördük.

Anahtar Kelimeler: Prematürite, mortalite, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi (ROP), retinol, retinol binding protein

ABSTRACT

The Effect of Retinol and RBP Levels of Cord Blood and Mothers on Mortality and Morbidity in Prematures with 30 Weeks and Lower

Purpose: We aimed to investigate the relationship between retinol and retinol binding protein levels with mortality and morbidity in preterm infants who is at 30 weeks and below and their mothers.

Materials and Methods: The study was planned as a prospective cohort, and infants born who is at 30 weeks and below at Atatürk University Medical Faculty Research Hospital Obstetrics Clinic between January 2020 and December 2020 and followed in the Neonatal Intensive Care Unit of Atatürk University Medical Faculty Research Hospital were included in the study. Mothers and infants with major anomalies were not included in the study. Retinol and retinol binding protein levels were measured from cord blood and mothers. The relationship between retinol and retinol binding protein levels and neonatal mortality and morbidity was investigated.

Findings: A total of 44 preterm infants were included in the study. The average gestational age of all infants is 27,8 ± 2 weeks. Average birth weight was 1007 ± 300 g. The average retinol value measured in mothers was 206,49 ± 86,26 ng/ml. Mean retinol value measured in cord blood was 273,73 ± 150,03. Twenty-two (50%) of all preterm infant included in the study were male and 22 (50%) were female. It was observed that cord retinol deficiency was significantly more common in male babies than female babies (p:0,03).

The mean maternal retinol values were lower than the mean cord retinol values, and this lowness was statistically significant (p:0,00). The average RBP value observed in mothers was found as 1.04 ± 0.97 ng/ml. The mean RBP value measured in cord blood was 7,88 ± 5,6 ng/ml. The mean of cord RBP values was found to be significantly higher than the average of mother RBP values (p:0,007). Transplacental transmission rate of retinol was calculated as 134,1±43,5 % by taking the middle values of cord and mother retinol. This high value made us think that mother or cord low retinol levels increased the rate of placental transfer rate.

In our study, a positive correlation was observed between mother retinol levels and cord retinol levels (r:0,427 p:0,004). However, no significant relationship was found between mother RBP values and cord RBP values (p:0,65). The cord retinol value of 17 (38.6%) of the 44 patients included in the study was below 196 ng / ml. Retinol deficiency was detected in 29 (65.9%) of the mothers.

Conclusion: Retinol deficiency is an important public health problem. WHO recommended vitamin A support for developing countries in pregnant women and during lactation (1). Our findings showed us that the rate of retinol deficiency is quite high in mothers in our region, as well as the number of mothers who take vitamin supplements and the duration of vitamin use is low. Literature information on this subject is very limited in our country and especially in our region. Considering the possible negative effects of vitamin A deficiency, we believe that vitamin support should be increased in mothers.

Our results show that the level of RBP, which is the cord retinol carrier protein, increases in the baby of the mother with retinol deficiency. This result is the first to be found in the available literature and has not been reported before. This probably indicates that placental and fetal RBP synthesis is increased in mothers with retinol deficiency as a protective effect on the fetus. We found that as the cord retinol level decreases, the duration of O_2 intake increases, but it has no effect on other morbidities and mortalities such as BPD.

Key Words: Prematurity, mortality, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, retinol, retinol binding protein

1. GENEL BİLGİLER

1.1. A Vitamininin Tarihçesi ve Yapısal Özellikleri

A vitamini (retinol) ilk tanımlanan vitaminlerden biridir. Tarih boyu eksikliğinde oluşabilecek patolojiler araştırılmıştır (1). A vitamini ilk kez 1913 yılında McCollum ve Davis tarafından bulunmuştur (2). A vitamininin doku farklılaşması ve çoğalması, epitel hücrelerinin bütünlüğü ve akciğer gelişimindeki katkısı, immün sistem üzerine etkisi, üreme sistemi ve görme üzerindeki rolü ancak 20. yüzyılda anlaşılabilmiştir (3, 4).

A vitamini hayvansal kaynaklıysa retinoller, bitkisel kaynaklıysa karotenoidler olarak doğada bulunur. Vücutta retinole dönüşebilen doğal karotenoidlere provitamin A denir. Karotenoidler içinde β-karoten A vitamini aktivitesi en yüksek olandır. β-karoten bir antioksidandır (2). A vitamini suda çözünmez, lipidlerde ve organik çözücülerde çözünür; ısıya karşı az duyarlıdır, ultraviole ışık tarafından parçalanır, oksijene karşı dayanıklıdır, IV formları serum setine yapışır ve ışıkla yapıları bozulur (3, 4).

1.2. A Vitamini Kaynakları ve Günlük Gereksinimi

A vitamini brokoli, ıspanak, şalgam, havuç, kabak, patates, kayısı gibi yeşil ve sarı sebze ve meyvelerde ve karaciğer, tereyağı, peynir, süt, yumurta gibi hayvansal gıdalarda bol miktarda bulunmaktadır (5).

A vitamini miktarı için kullanılan birimler; 1 RE (Retinol Eşdeğer): 1 µg retinol = 3,33 IU A vitaminine eşittir. 0-1 yaş: 400-500 µg/gün, 1-3 yaş: 300 µg/gün, 4-8 yaşta: 400 µg/gün önerilmektedir. A vitamini toksik doza ulaşmaması için günlük alınan miktarın bebeklerde 900 µg, çocuklarda da 1800 µg'i geçmemesi gereklidir. Miadında sorunsuz doğmuş bebekler için ilk 6 ay anne sütü a vitamini için yeterlidir.

Dünya Sağlık Örgütüne göre serum retinolün 0,7 µmol/L'den küçük olması eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Serum Retinol için 0,7 µmol/L = 19,6 µg/dL = 196 ng/mL'ye eşittir (1).

1.3. A Vitamini Metabolizması ve Fonksiyonları

Ağız yoluyla alınan retinol esterleri, ince bağırsak lümeni içinde hidroliz olur ve böylece retinol ince bağırsaklardan doğrudan emilir. Bağırsak lümeninde retinol ve karotenoidlerin yeteri kadar çözülmesi için yağ sindirim ürünleri (yağ asitleri gibi) ve safra sekresyonları (safra tuzları ve hidrolitik enzimler) gereklidir (5). Retinol, emildikten sonra şilomikronlar aracılığıyla kan dolaşımına girer. Retinil esterler, kan dolaşımından karaciğer tarafından alınır, hepatositlerde hidroliz edilir ve sonra karaciğerin yağ depolayan hücrelerinde depo edilmek üzere retinil palmitat olarak yeniden esterleştirilir. Vücudun ana A vitamini rezervi karaciğerdir (4). Çok düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerin A vitamini yetersizliğinin bir diğer sebebi de karaciğerde depolanan bu proteinlerin yetersiz olmasıdır. Çünkü A vitamini esas olarak son trimesterde plasentadan geçer ve fetal KC de depolanır.

Retinol rezervlerinden biri de uterustur. Maternal A vitamininin aşırı eksik olması durumu dışında retinolün plasental geçişi iyidir. Annedeki retinol düzeyi dalgalanmalarına rağmen fetusa geçiş plasental mekanizmalar sayesinde dengelidir. Şöyle ki eğer annenin retinol sunumu arttıysa plasentaya geçen serbest retinol burada retinoid esterlerine dönüştürülür ve depolanır, fetusun ihtiyacı oranında dolaşıma salınır. Ancak annede ekzojen kaynaklı aşırı vitamin A alımı olursa plasentanın bunu depolama kapasitesini aşabilir ve retinol fazlalılığının teratojenik etkileri oluşabilir. Annede retinol eksikliği olması durumunda plasental depolar yeterli değilse bu durumda retinol eksikliğine bağlı teratojenite oluşabilir (6). Annede optimum retinol düzeyi olması durumunda A vitamininin konsantrasyonu Maternal / fetal yaklaşık 2:1 oranındadır. Bütün bu bilgilere rağmen fetüsün A vitamini nasıl tedarik ettiği ile ilgili mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır (1, 7).

Anne kaynaklı RBP plasentayı geçmez. Ancak fetüs için retinol kaynağı annedir. Ratlar fetal hayatın 2. trimesterinde kendi RBP sini sentezlemeye başar, böylece hepatik depolarını artırır (7). Bu bilgilere göre gebelik haftası düştükçe retinol düzeylerinin düşmesi gerekir buna rağmen preterm bebeklerde gebelik yaşı ile serum ve hepatik retinolün doğrudan bir ilişkisi bulunamamıştır (8). Ancak Brantd ve arkadaşları pretermlerin termlere göre serum retinol konsantrasyonunun düşük

olduğunu bulmuştur (9). Retinol eksikliği ile doğan bebeklerde taburculukta ve çocukluk çağında da eksiklik devam etmektedir. Serum Retinol ve RBP düzeyleri birbiri ile yakından ilişkilidir ve eksiklikleri azalmış hepatik depoları yansıtır (10-13).

Karaciğerde depo edilen retinol hepatosit içinde sentez edilen retinol bağlayıcı proteine (RBP) bağlanarak ihtiyaç duyulması halinde kan dolaşımına salınır ve hedef dokulara holoretinol bağlayıcı protein (holo-RBP) ile taşınır. Retinol-RBP kompleksi, holo-RBP olarak adlandırılır. Holo-RBP kana salındıktan sonra karaciğerde sentez edilmiş ve salgılanmış daha büyük bir protein olan transtiretin ile birleşir. Transtiretin-RBP retinol kompleksi kanda dolaşır, retinolü dokulara taşır (4).

Transtiretinin molekül büyüklüğü nedeni ile böbrek filtrasyonu ile kaybı önlenir. Holo-RBP glomerüllerden filtre edilir fakat böbrek tübüllerinden geri alınır ve tekrar kullanılır (4). Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin tüm yüzey epitellerinde olduğu gibi böbrek epitel hücreleri de immatürdür. Bu nedenle böbreklerden filtrasyonla kaybedilmemesi gereken Transtiretin-RBP retinol kompleksinin kaybedildiği, böbrek tübüllerinden geri emilmesi gereken Holo-RBP'nin yeterince emilemediği düşünülmüş ve bazı çalışmalarda yüksek doz IM A vitamini takviyesi yapıldığında böbrek filtrasyonunun arttığı sonucuna varılmıştır. Böbrek kaynaklı kayıplar nedeni ile retinol konsantrasyonunun optimum seviyede tutulması ve doz ayarlamasının zor olduğu ayrıca belirtilmiştir. ÇDDA prematürelerde serum retinol düzeyini olumsuz etkileyen bir başka unsur da RBP düzeyinin düşük olmasıdır (14, 15).

Postnatal dönemde retinolün renal kayıpları da serum retinol düzeyini azaltır, bu kayıp gestasyonel yaş ile ters orantılı bulunmuştur, gebelik yaşı küçüldükçe renal retinol kaybının arttığı görülmüştür (16).

Tablo 1. A Vitamininin Fonksiyonları (1, 7)

Göz	Retinal opsin ile birleşip karanlıkta görmede önemli olan rod hücreleri için gerekli rodopsin pigmentinin oluşmasına yardım eder.
Deri mukoza	Deri, göz, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve genitoüriner sistem epitelinin oluşumunda, farklılaşmasında ve hücre zarı stabilitesinin korunmasında görev alır.
İmmün Sistem	T hücre aracılı immün yanıtta etkilidir. T hücrelerinin apoptozunu azaltır proliferasyonunu indükler, B hücrelerinin ise proliferasyonunu inhibe eder.
Üreme	Spermatogeneziste rol alır.
Büyüme	Büyüme faktörüdür; osteoblast ve osteoklast aktivitesini düzenler
Diğer fonksiyonlar	Antioksidan özelliği vardır. 500'den fazla genin ekspresyonunu etkiler.

Emilen A vitamininin %90'ı karaciğerde depolanır, %1'i ise serumda bulunur ve bunun da büyük kısmı retinol bağlayan proteine bağlıdır (RBP). Serum A vitamini düzeyi depolardaki miktara ve taşıyıcı proteinlere bağlı olarak uzun süre değişmeden kalabilir. Hamilelerde A vitamini plasenta aracılığıyla, annenin serum düzeyinin %50'si oranında fetüse geçer. Bu nedenle yenidoğan bebeğin karaciğer deposu bebek için yeterli değildir ve anne sütü ile ihtiyacı olan A vitaminini karşılaması gerekir (17). Gebelikte maternal retinol seviyesi artar ve A vitamini esas olarak üçüncü trimesterde fetüse transfer edilir. Sonuç olarak normal retinol düzeyine sahip annelerin erken doğmuş bebeklerinde miadında doğan bebeklere göre sınırlı hepatik depolar, düşük A vitamini konsantrasyonları ve retinol bağlayıcı protein (RBP) düşük düzeyde bulunur (14).

Normal A vitamini seviyesi; A vitamini eksikliğinin görülmediği, hastalık durumunda artmış metabolik ihtiyaçları karşılayabilecek veya ishal gibi azalmış emilimin olduğu veya diyette alımdaki farklılıkları dengeleyecek yeterli karaciğer depolarının olduğu durumdur (4). Klinik A vitamini eksikliği; klasik eksiklik bulgularının görüldüğü durumdur. Subklinik A vitamini eksikliği; eksikliğe özgü

bulgular henüz ortaya çıkmamıştır fakat spesifik olmayan bulgular görülebilir aynı zamanda serum retinol seviyesi düşüktür. A vitamini eksikliğinin serum retinol seviyesine göre klinik sınıflandırılması tabloda gösterilmiştir (4).

Tablo 2. Serum Retinol Seviyesine Göre Klinik Sınıflandırma (4)

Klinik Korelasyon	***Serum retinol seviyesi (µmol/L)***	***Serum retinol seviyesi (µg/dl)***
Normal A vitamini seviyesi	>1,05	>30
Suboptimal A vitamini seviyesi	0,71-1,04	21-30
Subklinik eksiklik	0,36-0,7	11-20
Klinik eksiklik	<0,35	<10

Annede görülen A vitamini eksikliğinin de bazı olumsuz sonuçları olabilir, A vitamini eksikliği immün süpresyona neden olur. Ayrıca mukozal bariyeri bozarak sık genitoüriner sistem enfeksiyonlarına sebebiyet verir ve enfeksiyon aracılığıyla da preterm doğumu tetiklediği düşünülmektedir (18).

Dünya Sağlık Örgütü'nün A vitamini eksikliğinin önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ülkeler için önerisi, ilk 6 ay sadece anne sütüne devam edilmesi, tamamlayıcı beslenmede A vitamini yönünden zenginleştirilmiş besinlerin kullanılması, diyetin düzenlenmesi (sebze ve meyve püreleri), eksikliğe neden olabilecek hastalıkların tedavisi (emilim problemleri vs.), yaşam standartlarının yükseltilmesidir. Sık aralarla verilen düşük doz tedavinin kısa sürede verilen yüksek doz tedaviden daha etkili olduğu gösterilmiştir (3). Bangladeş, Endonezya, Hindistan gibi ülkeleri içine alan sosyoekonomik düzeyi düşük bölgelerde yapılmış çalışmalarda subklinik ve klinik A vitamini eksikliğinin erken doğum, dirençli maternal anemi, gebeliğin tetiklediği hipertansiyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Yeterli, zamanında ve etkili A vitamini desteğinin, doğumların %90'dan fazlasının evde olduğu Güney Asya'da, anneler ve yenidoğanlar açısından faydalı olacağı belirtilmektedir (18). Dünya Sağlık Örgütü A vitamini eksikliğinin endemik olduğu yerlerde gebelik ve laktasyon dönemi boyunca A vitamini replasmanı önermektedir.

A vitamini desteği, annelerde ve bebeklerinde mortalite ve morbidite oranlarında düşüş, anemi ve enfeksiyon sıklığında azalma sağlamaktadır (18, 19).

Yapılan bazı çalışmalarda; yenidoğan bebeklerde özellikle prematürelerde yaşamın ilk 1. ve 2. günü verilen oral A vitamini desteğinin erken bebek ölümlerini neredeyse dörtte bir oranında azalttığı görülmüştür (16).

Preterm bebeklerde A vitamini eksikliğinin tek sebebi anneden geçişin yetersiz olması değildir. Aynı zamanda gelişmekte olan metabolik yolun olgunlaşmamış olması, karaciğer rezervinin yetersiz, oral biyoyararlanımın az olması serum retinol ve RBP seviyesinin düşmesine neden olur (20). Bu nedenle, takviye önerilir, ancak uygulama yolu zordur. Retinolün parenteral uygulaması, fotodegradasyon ve vitaminin intravenöz uygulama setinin plastiğine absorbsiyonu gibi problemlere neden olurken, IM takviyesi çok acı vericidir tekrarlayan dozlarda uygulanması gerektiğinden aynı zamanda sepsis riskini artırır. Ayrıca A Vitamini replasmanının diğer morbidite ve mortalite nedenleri üzerine olumlu etkisi olduğuna dair yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle rutin kullanıma girmemiştir (4, 20).

1.4. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

RDS, prematüre yenidoğanların en sık görülen hastalığıdır. Tedavisinde ciddi gelişmeler kaydedilmiştir. Buna rağmen, prematüre bebekler açısından ciddi morbiditeler ve mortaliteye sebep olabilecek bir hastalıktır.

Etyolojisinde akciğerin yapısal immatüritesi ve alveolar surfaktan eksikliği vardır. Surfaktan, bir fosfolipid karışımıdır ve yüzey gerilimini azaltarak alveollerin kollabe olmasını engeller. Surfaktan eksikliği, surfaktan sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşmamış olması veya tip II pnömositlerin (surfaktanı üreten hücreler) işlev bozukluğu nedeni ile olmaktadır. Eksikliği durumunda yaygın atelektaziler gelişir ve böylece ventilasyon perfüzyon dengesi bozulur (21, 22).

RDS görülme sıklığı gestasyonel yaş azaldıkça artar (23). Surfaktan eksikliği için risk faktörlerinden en önemlileri, gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Erkek

cinsiyet, annede diyabet öyküsü ve perinatal asfiksi ise diğer risk faktörlerindendir (24).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2016-2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre RDS insidansı 32 hafta altı 3490 prematüre bebekte %70,3 iken surfaktan kullanım oranı %58,7 olarak belirlenmiştir. Aynı oranlar 28 hafta ve altı 1539 prematüre bebekte sırasıyla %86,5 ve %78,8 olarak bulunmuştur. Ülkemizdeki RDS ve surfaktan kullanım oranlarının yüksekliğinin 3. düzey perinatal merkezlerde bile oldukça düşük olan (%42,5) olması antenatal steroid uygulanma oranıyla ilişkili olduğunu düşünülmektedir (25).

Hastalarda RDS'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ise Patent Duktus Arteriosus (PDA), İntra Ventriküler Kanama (İVK), pulmoner hemoraji, pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardium, subkutan amfizem, Bronkopulmoner Displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), pulmoner hipertansiyon, sepsis, pnömoni ve ölüm şeklindedir (25).

RDS tedavisinin temelini eksik olan surfaktanın yerine konması tedavisi oluşturmaktadır. Ayrıca yeterli ventilasyon ve oksijenasyonun sağlanması için sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ve pozitif basınçlı ventilasyon (PBV) da önerilmektedir (26-28). Prematüre bebeklerde ekzojen surfaktan tedavisinin mortalite ve morbiditeyi azalttığı bilinmektedir. Türkiye'de 3 adet doğal surfaktan bulunmaktadır. RDS'li bebeklerde hayvan kaynaklı doğal surfaktanlar tercih edilmelidir bunların mortaliteyi ve hava kaçaklarını önlemede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Surfaktan preparatları arasında RDS tedavi etkinliği, BPD ve uzun dönem nörogelişim açısından fark yoktur.

RDS bulguları gelişen ve surfaktan ihtiyacı ortaya çıkan bebeklerde tedavinin doğum sonrası en geç 1-2 saat içinde mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır. Bu akciğeri koruma yönünden önerilen güncel stratejidir (28). Surfaktan tedavisi için eşik bir FiO_2 değeri, literatürde net olarak belirlenememiştir. Türkiye koşulları göz önünde bulundurulduğunda FiO_2 ihtiyacının ≥%40 olduğu durumda surfaktan uygulanması önerilmektedir (25).

RDS'ye ve RDS nedeni ile uygulanan surfaktana ve mekanik ventilasyona bağlı ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Bu komplikasyonlar; pnömoni, İVK, sepsis, pulmoner hemoraji, ROP ve pnömotorakstır (28, 29).

A vitamininin alveoller tip II epitel hücrelerinin fonksiyonel olgunlaşmasını desteklediği, gebelikteki A vitamini eksikliğinin surfaktan yapısına katılan proteinlerin ve fosfolipidlerin yapımında azalmaya neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca A vitamini vasküler endotel hücre büyüme faktörü ve nitrik oksit üretimini artırarak akciğer damarlanmasını destekliyor olabileceği düşünülür. A vitamininin akciğer alveolarizasyonunu sağlayan proteinlerin ekspresyonunu düzenlediği de bilinmektedir. Tüm bu mekanizmalar düşünüldüğünde retinol düzeyindeki düşüklüğün RDS görülme sıklığını artırabileceği öngörülmüştür (30).

1.5. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

BPD erken doğum ve devamındaki süreçlerden olumsuz etkilenen özellikle çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde pulmoner vasküler ve alveoler gelişimin yetersiz olması sonucu meydana gelen bir hastalıktır (31).

Daha duyarlı ve geçerli bir klinik tanımlama kabul görene dek, Jobe AH.ve Bancalari E.'nin 2001 Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health, "NIH") Çalıştayı'nda önerdikleri ve günümüzde en yaygın olarak kullanılan BPD tanım ve sınıflamasının ülkemizde de kullanılması önerilir. Bu tanıma göre BPD, çoğunlukla aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000gr, ADDA) küçük prematüre bebeklerde, ilk günlerde klinik ağırlık derecesi ne olursa olsun RDS veya diğer nedenlere bağlı solunum yetmezliği olup olmamasına bakılmaksızın, doğumda gebelik yaşı < 32 hafta olan prematüreler için PM 36. haftada ve gebelik yaşı ≥ 32 hafta olan prematüreler için postnatal 28. günde veya bunlardan daha erken gerçekleşirse taburculuk zamanında devam eden ≥%21 O_2 ihtiyacı olarak aşağıdaki gibi tanımlanır (25).

Tablo 3. BPD Tanısı ve Evrelemesi (25).

	Gebelik Yaşı <32 hafta	***Gebelik Yaşı ≥32 hafta***
Değerlendirme zamanı	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28. gün-<56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O_2 gereksinimi + PM 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O_2 gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O_2 gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O_2 gereksiniminin olmaması
Orta BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha önce ise) <%30 ek O_2 gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O_2 gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O_2 gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O_2 gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, doğumda A vitamini depolarının düşük olması, doğumdan sonra yetersiz enteral alım ve immatür barsak epiteli nedeni ile enteral emilimin yetersiz olması A vitamini eksikliği açısından yüksek risk oluşturur (20).

Alveolar epitel hücresinin büyümesi, farklılaşması, gelişimi ve yenilenmesinde A vitamini önemli bir rol oynar (32). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalardan bazılarında akciğer hasarını önlediği izlenmiştir. Bu nedenle prematüre bebeklerde BPD'yi önlemek için kullanılabileceğini düşündürmüştür (20).

Yapılan bir meta analizde düşük serum retinol düzeyinin BPD gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ancak mekanik ventilatörde kalma süreleri ile ilgili bir farklılık gösterilmemiştir (20).

BPD'nin medikal tedavisinde; metilliksantinler (Kafein), diüretikler (aldaktazid) ve kortikosteroidler kullanılmaktadır (25).

1.6. Patent Duktus Arteriozus (PDA)

Duktus arteriozus (DA), pulmoner arteri, proksimal inen aortaya sol pulmoner arterle kesişim bölgesinden bağlayan musküler yapıda bir arterdir. DA intrauterin dönemde fizyolojik olarak gereklidir. Bu dönemde pulmoner damar direnci (PDD) yüksektir ve böylece sağ ventrikülden çıkan kan, akciğerlere gitmeden DA yoluyla inen aortaya iletilir. Bu dönemde ventriküllerin toplam iş yükünün azaltılması, DA'nın asıl görevidir ve pasif bir oluşumdur (33).

DA'yı intrauterin dönemde açık tutan faktörler: PG'ler, nitrik oksit (NO) ve görece hipoksik bir ortam olmasıdır. İntrauterin dönemde DA dokusu tarafından prostaglandin E1 (PGE1), PGE2 ve I2 üretilir ve vazodilatör etki gösterirler. NO da DA'da vazodilatör etki yapar. İntrauterin dönemde PGE2 ve NO birbiriyle ters ilişkilidir. Prostaglandinler inhibe olduğunda NO sentetaz 3 aktive olarak NO düzeylerini arttırır; PG'ler aktive olduğunda ise daha yavaş çalışarak NO düzeyleri düşer. Böylelikle DA'da dengeli bir vazodilator etki olur (34). Ayrıca intrauterin dönemde DA'daki PaO_2 18-28 mm Hg'dır PaO_2 düzeyinin düşük olması da DA'nın açık kalmasında etkendir (33).

Doğumdan sonra PDD düşer ve akciğer kanlanması artar. Erişkin tipi dolaşım başladığından artık kanın akciğere gönderilmesi gereklidir. Bu durumda DA'ya gerek kalmaz. Term bir bebekte çeşitli karmaşık mekanizmalarla bu kapanma anatomik ve fizyolojik olmak üzere iki basamakta gerçekleşir.

Bu mekanizmalar: Doğumdan sonra kandaki oksijen saturasyonu artar. Dolaşımdaki O_2 düzeyinin ani artmasına bağlı lokal PG metabolizması etkilenir ve PG üretimi azalır. Plasentadan salınan PG'ler artık bulunmaz. Akciğer kanlanmasının artmasıyla PG'lerin metabolizması hızlanır ve böylece kandaki düzeyleri düşer. Düşen PGE2 düzeyleri DA kapanmasındaki en önemli etkendir. İlk nefesle birlikte akciğerden bradikinin salınması da etkendir.

Prematüre bebekte ise DA'nın kapanamamasının çeşitli sebepleri vardır. Prematürelerde DA'nın kapanması için gereken hiperoksik ortam sağlanamaz. Çünkü zaten ince duvarlı olan DA damar duvarının beslenme ve oksijenlenmesi için vazo

vazorumlara ihtiyaç duymaz. Doku, gerekli oksijen ve besinleri lümenden direkt alabilir. Musküler düz kas hücrelerindeki oksijenle artan Ca++ duyarlılığı prematürelerde görece azdır. Duktus arteriozus yapısında bulunan K+ ve Ca++ kanalları immatür olduğundan O2'ye bağlı duktal konstriksiyonun etkisi azalır. Prostaglandinlere özellikle de PGE2'ye duyarlılık erken gestasyonel dönemde daha fazladır. Doğum yaklaştıkça da dokusu PG'lere daha az duyarlı hale gelir. NO ve Endotelin-1'e duyarlılık artmıştır. Prematüre bebekte akciğerler immatür olduğundan PG seviyeleri daha yavaş düşer. Bazı genetik faktörler de bu kapanmamaya etki eder.

Tüm bunlara ek olarak DA'nın kapanmaması prematürelikle ilişkilendirilse de DA'nın açık kalması her prematüre bebekte söz konusu değildir. Bu durum, genetik faktörlerin ve genlerdeki polimorfizmin DA kapanmasındaki etkisini ortaya koyar (34).

PDA ile BPD gelişimi arasında neden- sonuç ilişkisi olup olmadığına dair kesin kanıt olmamakla birlikte, kısa dönemde PDA'nın akciğer mekaniklerini ve pulmoner dolaşımı etkilediği bilinmektedir (35). Fakat PDA'nın taranıp, erken tedavi edildiği çalışmalarda; PDA ile BPD gelişimi arasındaki ilişki, gestasyonel yaşa bağlı olduğu, bununla birlikte bire-bir neden sonuç ilişkisi taşımadığı bilgisi yer almaktadır (36).

PDA'nın klinik bulguları, RDS'nin iyileşme döneminde pulmoner vaküler direncin düşmesiyle başlar ve hastalığa özgül değildir. En erken belirti ve bulgular sıklıkla artan solunum destek ihtiyacı ve alveolar ödeme bağlı gelişen $PaCO_2$ düzeylerinde yükselmedir (37). Bulgulardan bir diğeri ise ilk 24-72 saatler arasında duyulan sistolik üfürümdür. Üfürümün şiddeti ve süresi soldan-sağa şantın miktarı ile doğru orantılıdır. Genellikle 2-3. interkostal aralıkta, sol sternal kenar boyunca duyulur. Nabız basıncı genişler. En iyi palmar ve ön kol nabızlarında olmak üzere periferik nabızlar daha güçlü alınır. Sol kalp yetmezliği bulguları özellikle şant çok büyükse ortaya çıkar. Takipne, akciğerde raller, taşikardi, ilerleyen vakalarda apne ve ağır bradikardi görülebilir.

Sistolik-diastolik hipotansiyon ve metabolik asidoz görülebilir. Hepatomegali ise geç ortaya çıkan bir bulgudur ve sol kalp yetmezliğine bağlı gelişir. PDA'yı göstermede ilk 4 günde klinik bulgular çok özgül değildir. Ekokardiyografi ile büyük

PDA'sı olduğu gösterilmiş birçok bebek asemptomatik olabilir. Bunun yanında PN 1. günde ölçülen düşük kan basıncı değerleri geniş PDA gelişimini göstermede en tutarlı klinik bulgu olduğu kabul edilebilir (37).

Hemodinamik açıdan anlamlı PDA: PDA'daki yüksek hacimli akım ekokardiyografik değerlendirmeyle gösterilerek koyulur. Hemodinamik anlamlı PDA'yı tanımlamanın esas amacı; özellikle 28 haftadan küçük bebeklerde büyük PDA'ları pulmoner hemoraji, İVK, ölüm ya da ciddi morbiditeyle ilişkilendiren yayınların olmasıdır. Bu komplikasyonları önlemek için neonatologlar PDA'yı kapatmayı düşünmeleridir (33-35, 37, 38).

TND' nin 2016 rehberinde prematüre bebeklerde PDA'nın ekokardiyografik tarama önerileri şöyledir;

- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında bebeklerde ilk 72 saatte ekokardiyografik inceleme önerilir.
- 28 hafta altı ve/veya 1000 gramın altında, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riskli bebeklerde PDA'nın erken tanı ve tedavisinin özellikle pulmoner kanama ve mortalite üzerinde olumlu etkisi olabilir. Bu nedenle, RDS nedeniyle ventilatörde olan yüksek riske sahip bebeklerde ilk 24-72 saatte ekokardiyografik incelemesinin yapılması hemodinamik anlamlı PDA'nın erken tedavi açısından bir seçenektir.
- 28 hafta ve/veya 1000 gr üstünde olan ventilatördeki bebeklerde klinik ve respiratuvar bulgular duktal şantı düşündürdüğünde ekokardiyografik inceleme önerilir (38).

Prematüre bebeklerde PDA tedavisinde 3 yaklaşım söz konusudur. Bunlar; konservatif tedavi, Siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi ligasyon olarak sınıflandırılabilir. Güncel yaklaşım olarak birçok merkezde ilk 7-10 gün konservatif tedavi ve 7. günden sonra farmakolojik ajanlar tercih edilmektedir.

Konservatif Tedavi

Uygun çevre ısısı ve yeterli oksijenizasyon sayesinde sol ventrikülün yükü azalır. PEEP>5 mbar olması ve kısa inspirasyon süresi (0,35 saniye) ve hematokrit

düzeyinin %35-40 aralığında tutulması amaçlanmalıdır. PDA tedavisinde aşırı sıvı kısıtlamasından kaçınılmalı, dehidratasyon bulguları oluşturulmamalı, fakat sıvı yüklemesi de yapılmamalıdır. Bunun yanında semptomatik PDA varlığında beslenme kısıtlanması gerekli değildir. Enteral beslenmeye devam edilmesinin herhangi bir olumsuz etkisi gösterilememekle birlikte volüm fazlalığı ve beslenme intoleransı yönünden prematüreler yakın takip edilmelidir.

Farmakolojik Tedavi

Duktal açıklığı PGE2 sağlar. İndometazin ve ibuprofen gibi COX inhibitörleri ise COX 1 ve 2'yi inhibe ederek PG sentezini azaltır. Böylece duktusun kasılması ve kapanması uyarılır (39, 40). İndometazin ve ibuprofenin İV uygulamalarının PDA kapanması üzerine etkileri benzerdir. Fakat her iki tedavinin de olası yan etkileri vardır. ROP, sepsis, cerrahi ligasyon oranı, hastanede kalış süresi veya mortalite açısından her iki ilaç benzer etkilere sahipken; indometazin İVK riskini azaltır ve ibuprofen ile de NEK ve geçici renal yetmezlik gelişme riski daha düşüktür (40).

İbuprofen PDA tedavisinde en sık kullanılan COX inhibitörlerindendir. İlk 48 saatte İV, 48 saatten sonra tedavi gereken semptomatik PDA'larda bebek beslenmeyi de tolere ediyorsa oral olarak kullanılır. PDA'yı kapatmada ibuprofenin en az indometazin kadar etkin olduğunu rapor eden Cochrane meta analizi vardır. Ayrıca ibuprofen kullanarak renal yan etkilerin daha az görüldüğü, NEK gelişme riskinin azaldığı, MV süresinin daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bunun yanında pulmoner hemoraji insidansı indometazin ile benzer bulunmuştur (41). PDA tedavisinde ibuprofenin başlangıç dozu 10 mg/kg/gün, ardından 5 mg/kg/gün, 24 saat ara ile 2 doz oral ya da iv olarak verilir. İbuprofenin oral kullanımı ilk 48 saatten sonra iv kullanımı kadar etkilidir (42).

Farmakolojik tedavinin en olası yan etkisi hiperbilirubinemidir. Özellikle ibuprofende daha belirgin olan bu yan etki, farmakolojik ajanın bilirubine bağlanmada albüminle yarışması nedeniyledir ve kernikterus riskini arttırabilir.

Kontrendikasyonlar ise; kanıtlanmış ya da şüpheli sepsis varlığı, özellikle intrakranial ya da gastrointestinal aktif kanama varlığı, trombositopeni

(<50.000/mm3) ve/veya koagülasyon bozukluğu, Şüpheli ya da kesin olan NEK varlığı, renal yetmezlik durumu (idrar çıkışı <0.6 ml/kg/saat, kreatinin >1.6 mg/dl olması), gastrointestinal ya da renal anomali varlığı, pulmoner atrezi, fallot tetralojisi, şiddetli aort koarktasyonu gibi duktus bağımlı konjenital kalp hastalığı olması olarak sıralanabilir.

PDA tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; Bir non selektif COX inhibitörü olan parasetamolde PDA'nın kapatılması tedavisinde kullanılabilir. Prostaglandin sentezininin peroksidaz (POX) komponentini inhibe ederek etki eder. Yapılan gözlemsel çalışmalarda 2-7 gün tedavi süresinde 60 mg/kg/gün IV parasetamol ile %100 duktal kapanma oranı bildirilmiştir (42). Oral parasetamol ve ibuprofen tedavilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada duktal kapanma, yeniden açılma (reopening), cerrahi ligasyon oranları her iki ajan için de benzer olarak bulunmuş ve yan etkiler açısından fark bulunamamıştır (42). Fakat kullanılan doz, antipiretik ve analjezik dozundan daha yüksek olduğu için hepatatotoksisite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları açısından olası riskler akılda tutulmalıdır. Parasetamolun gelişimi süren beyin üzerinde olumsuz etkileri olduğu bazı hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Ayrıca çocukluk çağı otizm spektrum hastalıkları ile prenatal parasetamol maruziyeti arasında ilişki olduğu da bilinmektedir bu nedenle, PDA tedavisinde parasetamol standart tedavi değildir (38, 43).

Tablo 4. Patent Duktus Arteriozus Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Tedaviler (38)

İlaç	*Doz (mg/kg)*	*Veriliş yolu*	*PDA kapanma oranı*	*Yan etkiler*	*Yeniden açılma (%)*
İndometazin	<48 saat 1.doz: 0,2 mg/kg 2. doz: 0,1 mg/kg, 12 saat sonra 3. doz: 24 saat sonra 0,1 mg/kg ≥48 saat 0,2 mg/kg 12-24 saat ara ile	IV, en az 30 dakika	%70-80	Renal: Oligüri, kreatinin klirensinde azalma GI: Kanama, NEK perforasyon, elektrolit bozukluğu	%20-35
İbuprofen	Yükleme: 10 mg/kg 5 mg/kg 24 saat ara ile 2 ardışık doz	IV veya oral	%70-80	Oligüri, kreatinin klirensinde azalma yüksek serum bilirubin düzeyleri, kanama	
Parasetamol	Oral doz: 15 mg/kg, 6 saatte bir Süre: 2-7 gün	Oral veya IV	Standart tedavi değil Etkinlik ve güvenilirlik için çalışmalara ihtiyaç var	Karaciğer enzimlerinde yükselme	%30

PDA'da Cerrahi ligasyon; Bir veya iki kür medikal tedaviye rağmen semptomatik PDA varlığında veya medikal tedavinin kontrendike olduğu durumlarda cerrahi ligasyon kurtarıcı tedavi olarak tercih edilebilir.

Wu G.R. ve arkadaşları çalışması, prematüre fetüslerde A vitamininin arteryel oksijen duyarlılığını artırdığını ve mekanizmanın olgunlaşmasını hızlandırabildiğini göstermiştir (44). Fakat Alvaro Moreira ve ark'nın çalışmasında aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin doğumunun ilk 28 gününde VA ilavesinin cerrahi ligasyon gerektiren patent duktus arteriyozus insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığını bildirmiştir (45).

1.7. Prematüre Retinopatisi (ROP)

ROP, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük prematürelerin immatür retinal damarlarının serbest oksijen radikalleri, hipoksi veya hiperkarbi, enfeksiyon gibi faktörler nedeniyle anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur.

Günümüzde süregelen gelişmeler sayesinde prematür bebeklerin yaşama şansının artması ile görme problemleri ve körlüğe neden olabilen ROP ile daha sık karşılaşmaktayız. Zamanında ve doğru tedavi uygulanması görme kaybını engeller. ROP sıklığı ve görülme haftası, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişkenlik göstermektedir (46).

ROP gelişimine sebep en önemli risk faktörleri gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır. Bunların yanında oksijen tedavisinin konsantrasyonu ve süresi, hemodinamiyi bozan kardiyak ve solunumsal problemler, hipoksi ya da hiperoksi, hipokapni ya da hiperkapni durumu, asfiksi varlığı, metabolik asidoz varlığı, hipotermi, mekanik ventilatör tedavisinin bir haftadan uzun sürmüş olması, bronkopulmoner displazi varlığı, insülin kullanımı, sepsis/menenjit, sistemik mantar enfeksiyonları olması, kan transfüzyon sayısı, kan değişimi, intrakraniyal kanama olması, hiperglisemi varlığı, prematüre anemisinin tedavisi için erken eritropoetin kullanımı ve çoğul gebelik sayılabilir (46).

Hastalığın sınıflaması ICROP'a (International Classification of Retinopathy of Prematurity) göre yapılmaktadır. Yerleşim durumu (zon), vasküler proliferasyon derecesi (evre), yayılım derecesi ve plus hastalık varlığı ile yapılmaktadır. Evre 3 ve üzeri ya da plus hastalığın olduğu durumlar "ciddi ROP" olarak ifade edilir. <32 gebelik haftasında doğan tüm prematürelerin taranması gerekmektedir. <27 gebelik haftasında doğan prematürelerin ilk oftalmolojik muayenesi PM 30- 31. haftada, ≥ 27 haftada doğan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır. Taramalar neonatolog tarafından başlatılır, bir sonraki muayene gününe göz hekimi karar verir.

ROP muayenesi gebelik yaşı ≤32 hafta veya DA≤1500 gram doğan tüm bebekler ile GY>32 hafta veya DA>1500 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya "bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü" preterm bebeklerin taranması önerilir. Dünya Sağlık Örgütü ilk oftalmolojik muayenenin taburculuk öncesi yapılmasını önermektedir (46). Rop muayenesi göz vaskülerizasyonu tamamlanana kadar veya en erken PM 44. haftaya kadar devam eder.

Gebelik yaşı <27 hafta (26 hafta 6 güne kadar) doğan bebeklerde ilk ROP muayenesi PM 30-31 hafta arasında yapılmalıdır. GY 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.

Gebelik yaşı ≥27 hafta doğan bebeklerde ilk ROP muayenesi postnatal 4. haftada yapılmalıdır.

Tablo 5. Gebelik Yaşına Göre İlk ROP Muayenesi Zamanı (46)

GY (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

* GY 25 hafta altında bebeklerde PM 31 hafta beklenmeden postnatal 6 hafta tamamlandığında ilk muayene yapılabilir.
** GY 32 hafta üzerinde olan bebeklerde ilk muayene PN 4 hafta tamamlandığında yapılır (46).

ROP, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük prematürelerin immatür retinal damarlarının serbest oksijen radikalleri, hipoksi veya hiperkarbi, enfeksiyon gibi faktörler nedeniyle anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. Retinol retinal opsin ile birleşip karanlıkta görmede önemli olan rod hücreleri için gerekli rodopsin pigmentinin oluşmasına yardım eder (16). Prematüre retinopatisinin patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) önemli bir role sahiptir. Retinoik asid neovasküler fazda VEGF ekspresyonunu inhibe edip hatalı epitelizasyonun önüne geçebilir. Retinoidlerin, VEGF ekspresyonunu inhibe ederek oldukça güçlü bir antianjiyojenik aktivite sergilediği düşünülmektedir (47).

Mactier ve arkadaşları <32 haftadan ve 1500 gr'dan küçük bebekte çift kör randomize kontrollü çalışmasında A vitamini replasmanı verilmiş, 7. ve 28. günde retinol düzeyleri bakılmıştır. Erken dönemde yüksek doz A vitamini desteğinin ROP u engellemek açısından faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (12). Darlow ve

arkadaşları 9 çalışmayı dahil ettikleri bir meta analizde A vitamininin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere proflaktik uygulanmasının ROP riskini azaltabileceği kanaatine varmıştır (48). Agrawal ve arkadaşları, çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerdeki mikro besin eksikliğinin ROP gelişimi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya <37 haftadan ve <1700 gr'dan küçük bebekler dahil edilmiş, anne, kord ve bebekten kan alınarak retinol değerleri bakılmıştır. Kord retinol düzeyi ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuş, retinol düzeyi düştükçe ROP görülme oranının arttığı bildirilmiştir (49).

Ancak retinol düşüklüğü ile ROP arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Araki ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde A vitamini takviyesi alanlarla almayanlar arasında ROP gelişme sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (20). T E Inder ve arkadaşlarının çalışmasında ROP gelişme sıklığı ile retinol düzeyi arasında bir ilişki bildirilmemiştir (50). Chen ve arkadaşları, çalışmalarında benzer şekilde retinol eksikliği ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirilmiştir (51).

1.8. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit, prematüre bebeklerin yaşama oranlarının artmasıyla daha sık karşılaşılan, enteral beslenme sonrası bağırsağın akut iskemik ve inflamatuar nekrozu olup, YDYBÜ'de izlenen bebeklerde mortalite nedenleri arasında yer alan yüksek mortalite ve morbiditeye sahip önemli bir yenidoğan acilidir. NEK; inflamasyon sonrasında sepsise doğru ilerleme gösteren kısır bir döngünün meydana geldiği bir süreçtir (52).

NEK öncelikle çekumu tutar, sağ kolon ve ileuma yayılabilir. Bağırsak duvarında mukoza, submukoza ya da tüm katlarda inflamasyon, lokal ülserasyon ve nekrozla seyreder; fokal, multifokal, panintestinal kanamalar yapabilir (53).

NEK varlığı yüksek mortalite sebebidir. Özellikle doğum ağırlığı azaldıkça NEK riski ve mortalitesi arttığı bilinmektedir. NEK gelişmesini ve ilerlemesini önlemede etkili stratejiler; gastrointestinal sistemin mikrobiyolojik florasının korunması ve beslenme stratejileri olarak iki ana başlık altında toplanabilir.

NEK patogenezi birçok değişkene bağlı olup, özellikle prematüriteye bağlı yeterince gelişmemiş intestinal motilite, gelişmemiş intestinal bariyer fonksiyonu, mikrobiyal disbiyozis ve immatür mikrobiyota ve immatür immün mekanizmalar suçlanmaktadır.

A vitamininin epitel hücre büyümesi farklılaşması, yenilenmesi ve immün sistem üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu bilgiden yola çıkarak ÇDDA prematüre bebeklerdeki A vitamini eksikliğinin NEK gelişimine zemin hazırlayacağı düşünülmüş ve bu konunun araştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. A vitamini takviyesinin NEK gelişimi üzerine etkisinin araştırıldığı bir meta analizde anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (20).NEK gelişiminde Beslenmeye erken ve hızlı geçiş, formül mama ile beslenmeye başlama, hipertonik mamalar verme, enterik kan akımında ve intestinal mukozanın oksijen ihtiyacında artmaya neden olarak NEK gelişimine yol açmaktadır (52).

Prematürelerde özellikle gestasyon yaşı azaldıkça ve doğum ağırlığı <1000 gr olanlarda NEK gelişme riski artmaktadır. Diğer risk faktörleri olarak formül mama ile beslenme, PDA varlığı, koryoamniyonit, sepsis, konjenital kalp hastalıkları, ANS yokluğu, hipoksik/iskemik olaylar, perinatal asfiksi, 5. dakika APGAR skorunun <7 olması, exchange, polisitemi, >5 gün antibiyotik kullanımı, PN ilk 7 günde steroid kullanımı, indometazin tedavisi, H2 bloker kullanımı, umblikal arteriyel kateterizasyon, MV varlığı ve genetik yatkınlık sayılabilir (54).

Preterm bebekler genelde postnatal 2-3. Haftalar arasında NEK tanısı alır. NEK gelişen vakalarının sıklıkla ilk semptomu batın distansiyonudur. Artmış gastrik rezidü miktarı, beslenme intoleransı, safralı kusma, kanlı dışkılama, peritonit bulguları gelişebilir. Ayrıca hastada hiç gastrik semptom olmadan sepsis gibi ısı düzensizlikleri, bradikardi, apne, hipo/hiperglisemi gibi non spesifik bulgularla da ortaya çıkabilir. NEK ilerledikçe batında hassasiyet, batın duvarında eritem veya ekimoz, bağırsak anslarında belirginleşme, intestinal perforasyon, peritonit ve şok tablosu ortaya çıkabilir. NEK tanısı, evrelemesi ve izleminde radyoloji ile en güvenilir bulgular elde edilir. ADBG'de portal vende gaz varlığı ve pnömatozis intestinalis NEK için tanısal radyografik bulgulardır. Dilate bağırsak ansları, gaz azlığı ya da içi gazla dolu sabit

bağırsak ansları ise erken radyolojik bulgulardır ve NEK şüphesini arttırır. NEK evrelemesi; klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular kullanılarak yapılır.

Tablo 6. NEK'in klinik evrelemesi (Modifiye Bell kriterleri) (55)

	İntestinal bulgular	***Sistemik Bulgular***	***Radyolojik bulgular***
Evre IA (NEK şüphesi)	Belirgin rezidü Hafif distansiyon Bulantı Gaitada gizli kan	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon
Evre IB (NEK şüphesi) (Beslenmeye 48-72 saat ara verilir)	Rektumdan açık kırmızı kanama	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	Normal veya Hafif dilatasyon
Evre IIA (Kesin NEK) Hafif derecede vaka	Belirgin rezidü Hafif distansiyon Gaitada gizli kan Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis
Evre IIB (kesin NEK) Orta derecede vaka (Beslenmeye 7 gün ara verilir)	Belirgin rezidü Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ-alt kadranda kitle	Isı dengesizliği Apne Bradikardi Letarji Hafif metabolik asidoz Hafif trombositopeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Asit
Evre IIIA (İleri NEK) Ağır derecede vaka Bağırsaklar sağlam	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ-alt kadranda kitle generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asi
Evre IIIB (İleri NEK) Ağır derecede vaka Bağırsak perfore (Beslenmeye 10-14 gün saat ara verilir)	Barsak seslerinin kaybolması Abdominal hassasiyet Abdominal selülit veya sağ-alt kadranda kitle Generalize peritonit	Hipotansiyon Belirgin Apne Bradikardi Metabolik ve solunumsal asidoz DIC Nötropeni	İntestinal dilatasyon İleus Pnömatozis intestinalis Portal vende gaz Belirgin asit Pnömoperitonium

NEK şüphesi varlığında enteral beslenmenin kesilmesi, aralıklı aspirasyon yapılması, orogastrik tüp yerleştirilmesi (gastrointestinal basıncın azaltılması için), sıvı ve elektrolit yönetimi, kan basıncı kontrolü, asidoz, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesi, total parenteral nutrisyon desteği gibi destek tedavilere başlanır. Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanır (52).

İnotrop desteği ve MV gereksinimine hastanın kliniğine göre karar verilmelidir. Evre 1 ve 2 NEK'te destek tedaviler ve antibiyoterapinin düzenlenmesi gerekirken; evre 3 NEK'te cerrahi endikasyon doğar. ADBG'de pnömoperiton olması, parasentezde dışkı veya safra bulunması ve intestinal perforasyon varlığı kesin cerrahi endikasyonlardır. Relatif endikasyonlar ise; yeterli destek ve medikal tedaviye rağmen klinik kötüleşme olması, yaygın pnömatozis varlığı, karın duvarında eritem, portal vende gaz görülmesi, ADBG'de sabit geniş bağırsak ansları olması, abdominal kitle, asit, varlığı şeklinde sıralanabilir (52, 54).

A vitamini, epitel hücrelerinin büyümesi ve gelişmesi için gereklidir ve ayrıca yara iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar. Avitamini eksikliği, bağırsak epitel bariyerinin bütünlüğünü kolaylıkla etkiler, bağırsak mukozasının bağışıklığını azaltır, normal bağırsak florasının dengesini etkiler ve patojenik antijenlerin girmesine fırsat verir. A vitamininin bağırsaktaki anti-enfektif etkisi, esas olarak bağırsak bariyer fonksiyonunun ve bağırsak mukozal immün fonksiyonunun düzenlemesidir (30).

1.9. İntraventriküler Kanama (IVK)

İVK, diğer adıyla subependimal veya germinal matriks kanaması prematürelerde beyin hasarının en önemli sebeplerindendir. Germinal matriks; hücreden fakir, jelatinöz dokusu az ancak damarsal yapılarca zengindir, içindeki damarsal yapıların rüptürü sonucu; periventriküler veya intraventriküler kanama görülür. Germinal matriks 26. gebelik haftasında oluşur, 36. gebelik haftasında ise kaybolur, bu nedenle İVK en sık 26-32. haftalar arasında ortaya çıkar. Prematür bebeklerde A vitamininin eksik olduğu bilinmektedir ve endotel proliferasyonu ve yenilenmesi üzerine olumlu etkisi olan retinolün eksik olmasının IVK riskini artırabileceği düşünülmüş bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Prematüre bebeklere A vitamininin oral veya IM takviye edildiği bir meta analizde A vitamininin IVK üzerine belirgin bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir (56).

Periventriküler lökomalazi ise ventrikül çevresindeki beyaz cevherin iskemik nekrozuna bağlı gelişen nonhemorajik simetrik patolojidir. İVK risk faktörleri arasında öncelikle prematürite yer almaktadır. Ayrıca serebral kan akımındaki

dalgalanmalar, doğum sırasında venöz basınçtaki artış İVK'ya sebep olan ana patolojilerdir (57). Prematüre bebeklerde İVK gelişimini arttıran risk faktörleri; koryamniyonit, asfiksi, şiddetli RDS, pnömotoraks, sepsis, PDA, hipoksi, hiperkarbi şeklindedir. İntrauterin gelişme geriliği, antenatal steroid uygulaması, kız cinsiyet varlığında IVK sıklığı azalmaktadır (58).

İVK kliniği sessiz olabilir bu durumda USG ve hematokritteki düşüş ile tanı koyulabilir. Olası başlıca klinik bulgular ise konvülziyonlar, apne, bradikardi, hipotoni, letarji, koma, hipotansiyon, kabarık fontanel, hareketlerde azalma, anlamsız göz ve motor hareketler, metabolik asidoz ve anemi olabilir. Bradikardi, apne atakları, solunum düzensizlikleri, stupor koma, metabolik asidoz, ısı dengesinde bozulma, uygunsuz ADH sendromu ve buna bağlı diürezde bozulma ile giden ciddi katastrofik tablo da görülebilir (57).

İVK taraması özellikle 32 haftanın altı ve 1500 gramın altı bebeklerde yapılmalıdır. Ultrason taramasında Volpe sınıflaması kullanılır (59). Evrelendirme, kanamanın ağırlığına göre yapılır ve tedavi planlanır. Tedavide en önemli aşama prematüreliğin önlenmesidir. Transport gerekiyorsa mümkünse intrauterin dönemde yapılmalıdır.

Volpe'nin İVK sınıflamasına göre; Evre 1'de germinal matrikse sınırlı kanama, Evre 2'de intraventriküler kanama, Evre 3'de intraventriküler kanama ve ventriküler dilatasyon, Periventriküler hemorojik infakt'ın olduğu evre intraventriküler ve intraparankimal kanama'' olarak sınıflandırıldı (60). Sınıflandırmalar arasında belirgin bir fark yoktur. Ucuz, kolay, hızlı, hasta başı yapılabilmesi nedeni ile USG ile IVK sınıflaması daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Periventriküler hemorojik infakt herhangi bir evreye eşlik edebilir.

Tablo 7. İVK ağırlığının ultrasonografi ile evrelendirilmesi (Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve KUS Bulgular) (61)

EVRE 1	Germinal matriks kanaması (GMK) bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu doldurur
EVRE 2	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
EVRE 3	Ventrikül alanının>%50'sini dolduran kanama (posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorojik infakt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Not: Kanamanın ventrikül alanının ne kadarını doldurduğu parasagital kraniyal ultrasonografi kesitlerine bakılarak değerlendirilir.

Germinal matriks damarsal yapılarca zengindir, içindeki damarsal yapıların rüptürü sonucu; periventriküler veya intraventriküler kanama görülür. Damar epiteli dahil tüm epitel hücre çoğalması ve farklılaşması üzerine etkisi olan A vitamininin IVK sıklığı üzerine de etkisi olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda retinol düzeyi ve eksikliği ile IVK arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (20, 50, 51).

1.10. Sepsis

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk ayında enfeksiyona ait sistemik bulguların görüldüğü ve kan kültüründe etkenin üretildiği klinik sendromdur. Sepsis neonatoloji alanında elde edilen gelişmelere rağmen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Sepsise ait spesifik bulguların olmaması ve enfeksiyonla ilişkili olmayan durumların da benzer bulgulara sebep olabilmesi erken tanı ve tedavi şansını zorlaştırmaktadır. Tanıda klinik ve laboratuvar birlikte değerlendirilmelidir. Sepsis olanların hızlı tanı almasının yanında, sepsis olmayanların da ayırt edilip gereksiz tedaviden kaçınılması önemlidir.

Klinik sepsis: Klinik ve laboratuvar bulgularının sepsis ile uyumlu olduğu ancak etkenin gösterilemediği hastalar Şüpheli sepsis: Bir bebekte risk etmenleri bulunması (klinik bir belirti olsun olmasın) ya da izlemde sepsis düşündüren bulguların görülmesi

Erken başlangıçlı sepsis: Yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat saptanan), geç başlangıçlı sepsis: Yaşamın 4-30. günlerinde tanı alan sepsis, çok geç başlangıçlı sepsis: 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı alan sepsis olarak tanımlanır (25).

Erken başlangıçlı sepsis riski, erken membran rüptürü (>18 saat) ve koryoamniyonit varlığında artar. Ayrıca erken başlangıçlı sepsis riskini; fetal distres varlığı, düşük APGAR skoru ve canlandırma, çoğul gebelik; geç başlangıçlı sepsis riskini ise sık kan alınması, kateter/sonda takılması, entübasyon, mekanik ventilasyon varlığı gibi invaziv girişimler, yetersiz anne sütü, uzun süre parenteral beslenme, mide asiditesinin azaltılması, cerrahi girişimler artırır (62).

Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular sıklıkla ilk 24-48 saatte ortaya çıkar ve genellikle birden çok organ ya da sistem tutulur. Geç sepsiste ise tutulum çok sistemli olabilmesinin yanında pnömoni, artrit, osteomiyelit gibi tek odaklı olabilir. Yenidoğan sepsisinde bulgular; solunum sisteminde apne, inleme, takipne, burun kanadı solunumu, retraksiyon, siyanoz; dolaşım sisteminde taşikardi ya da bradikardi, hipotansiyon, kutis marmaratus, kapiller geri dolum süresinde uzama; sindirim sisteminde beslenme intoleransı, kusma, sarılık, distansiyon, ishal, (NEK), huzursuzluk, emmeme, hipoaktivite, uykuya eğilim, tonus azalması, nöbet , hipotermi ve ateş olabilir (25).

Sepsisin laboratuvar bulgularında altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Pozitif kan kültürü tanı koydururken negatif olması sepsis tanısını ekarte ettirmez. Kan kültürünün yanında BOS, idrar, trakeal aspirat gibi tüm vücut sıvılarının kültürleri alınmalıdır. Tam kan sayımı, CRP diğer önemli tetkiklerdir.

CRP enfeksiyon başlangıcından 4-18 saat sonra ölçülür düzeye erişir ve 8- 60 saatte pik yapar. Serum yarılanma ömrü 24-48 saattir. Tedaviye yanıt olarak 5-10 günde normale iner ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılır.

CRP yenidoğanda normal konsantrasyonu 1 mg/dl'nin altındadır. Annede ateş, EMR, zor doğum, perinatal asfiksi, geçirilmiş cerrahi, steroid kullanımı gibi durumlardan etkilenebilir. Bu durum göz önüne alınmalıdır. 12-24 saat aralıklı ölçümlerde CRP artışının görülmesi, enfeksiyon tanısında yardımcıdır. Normal değerlerin erken sepsis için negatif prediktif değeri %99,7'dir. Seri bakılan CRP negatif ise sepsis tanısı dışlanır (25).

Tam kan sayımında nötropeni varlığı nötrofiliden daha değerlidir. İmmatür nötrofil sayısının total nötrofil sayısına oranı (İ/T oranı) yenidoğan sepsisi için en duyarlı göstergedir ve >0,2 olması sepsis için anlamlıdır (63). Bir bebekte lökopeni, nötropeni, İ/T nötrofil>0.2, CRP >1,0 mg/dL, prokalsitonin >2 ng/mL, trombosit sayısı<100.000/mm3 olması sepsis tanısı için anlamlıdır.

Tablo 8. EMA Sepsis Skorlaması (25).

Kinik Bulgular	
Vücut ısısı: >38,5ºC veya <36°C'den az olması veya ısı düzensizliği	Solunumsal: Apne, takipne, artmış oksijen ve ventilasyon ihtiyacı
Kardiyovasküler: Bradikardi, taşikardi veya ritim düzensizliği İdrar<1 ml/kg/saat Hipotansiyon Bozulmuş periferik perfüzyon	Gastrointestinal: Beslenme intoleransı Emmede azalma Abdominal distansiyon
Cilt ve cilt altı lezyonlar: Peteşi Sklerem	Non-spesifik: İrritabilite Letarji Hipotonisite
Laboratuvar Bulguları	
Lökosit sayısı: <4000/ mm3 veya>20.000/mm3	
İmmatür/total nötrofil oranı: ≥0,2	
CRP >15mg/L (1,5 mg/dL) veya prokalsitonin ≥2 ng/mL	
Kan şekeri izlemi (en az 2 kez): Hiperglisemi (>180 mg/dL veya 10 mMol/L) veya Hipoglisemi (<45 mg/dL veya 2,5 mMol/L)	
Metabolik asidoz: Baz açığı >10 mEq/L veya serum laktat >2 mMol/L	

Erken sepsiste ampirik tedavide, ampisilin veya penisilin G ve bir aminoglikozit (öncelikle gentamisin) kullanılmalıdır. Menenjit varlığı ya da riskinde sefotaksim ile daha yüksek bakterisidal BOS ve serum derişimleri sağlanması nedeniyle ampisilin ve sefotaksim kombinasyonu tercih edilmelidir. Klinik sepsis tedavisi 7-10 günken kanıtlanmış sepsis tedavisi 10 gündür. Geç başlangıçlı sepsis tedavisinde toplum kökenli ise ampisilin ve gentamisin veya 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim vs.) ile 7-10 gün tedavi uygundur. Hastane kaynaklı geç başlangıçlı sepsiste ampirik tedavi ise ünitelerde daha sık görülen patojenlere ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Vankomisin eşliğinde gentamisin (ya da amikasin) / 3. kuşak sefalosporin (sefotaksim, seftazidim vs.) birlikte başlanmalıdır. Çoğul dirençli Gram negatif sepsis tedavisinde antibiyograma göre bir aminoglikozit (genellikle amikasin) eşliğinde seftazidim, piperasilin-tazobaktam ya da karbapenem kullanılmalıdır. Tedavi süresi 10-14 gündür. Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B ilk seçenektir. Vankomisin direnci olan Gram pozitif mikroorganizmaların tedavisinde linezolid; karbapenem dirençli Acinetobacter baumanni, enterobakter türleri gibi Gram negatiflerin tedavisinde ise kolistin kullanılabilir. Tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra klinik ve laboratuvar bulguların normale gelmeye başlaması uygun yanıt olarak değerlendirilir (25).

A vitamini, vücudun normal bağışıklık fonksiyonunu sürdürmek için önemli bir besindir hem humoral hem hücresel bağışıklık sistemini destekler. A vitamini, cilt ve mukozal bariyerin bütünlüğünü korur, hücre membranının ve lizozomların stabilitesini düzenler, immünoglobulinleri üretimi artırır ve fagositozu düzenler, Natural Killers hücreleri üzerine de etkilidir. Bu nedenle A vitamini eksikliğinin sepsis gelişimini kolaylaştırabileceği düşünülmüştür (30).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ocak 2020 - Aralık 2020 tarihleri arasında Erzurum Atatürk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Obstetri Servisinde doğan, doğumda kord kanı, hemen sonrasında anne kanı alınan 30 hafta ve altı hastaların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde takip edildikleri sürede elde edilen tıbbi kayıtlarının prospektif olarak toplanması yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Araştırma tek merkezli olarak planlanmış ve Erzurum Atatürk Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresi içinde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatan ve araştırmaya dahil edilen tüm bebekler gereksinimlerine yönelik halihazırda uygulanan tanı ve tedavi protokolleriyle izlenmiş, yapılan araştırmaya ilişkin herhangi bir müdahale uygulanmamıştır. Araştırma verileri günlük olarak veri kayıt formlarına hasta dosyalarına ve hastane enlil sistemine kaydedilmiştir.

Çalışma Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından desteklenmiştir (Proje Kodu: TTU-2020-8630)

Çalışma prospektif kohort olarak planlanmış olup, Ocak 2020' den itibaren Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğmuş, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen 30 hafta ve altı doğan bebekler çalışmaya alınmıştır. Çalışma süresi 1 yıl olarak planlanmakta olup bu süre içindeki hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya major anomalisi olan anne ve bebekler dahil edilmemiştir. Hastaların ailelerinin yazılı ve sözlü rızaları alınarak hastaların kord kanından ve annelerden retinol ve retinol binding protein düzeyi bakılmıştır. Elde edilen retinol ve retinol binding protein düzeylerinin BPD gelişimi, neonatal mortalite ve morbidite ile ilişkisi incelenmiştir.

Hasta YDYBÜ'nde yatışı sırasında ölmesi halinde neonatal mortalite kabul edilmiştir. BPD tanımı; Türk Neonatoloji Derneği rehberi yeni BPD kriterlerine uygun olarak, 32 hafta altı doğmuş bebeklerde 28. gün oksijen almak şartıyla taburculukta veya PM 36. haftada hangisi daha erkense oksijen ihtiyacı olması şeklinde yapılmıştır.

Ayrıca ROP, NEK, PVL evrelemesi Türk Neonatoloji Derneği rehberi baz alınarak hazırlanmıştır. PVL sınıflaması için 1. hafta ve 1. ayda transfotanel ultrasonografi ile tüm bebekler taranmıştır. ROP için; 28 haftanın altında doğmuş bebeklerde PM 31. haftada, 28 hafta üzerinde ise postnatal 4. hafta içinde rutin ROP muayene tarama programı başlatılıp göz vaskülerizasyonu tamamlanana kadar göz hekiminin uygun gördüğü aralıklarla takibi planlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamının 28 günden daha fazla YDYBÜ ihtiyacı olduğundan neonatal mortalite, BPD, PVL verileri kaydedilmiş ve ROP muayenelerinin ilki taburculuktan önce yapılmıştır. Hastanın postnatal 28. günden önce ölmesi halinde morbidite açısından dikkate alınmamıştır.

Her hasta için takip formu oluşturulmuştur. Hastaların aldıkları tedaviler, radyolojik ve laboratuvar incelemeleri kaydedilmiştir.

Birçok araştırmada serum retinolün 0,7 µmol/L'den küçük olması eksiklik olarak değerlendirilmiştir (64, 65). Serum Retinol için 0,7 µmol/L = 19,6 µg/dL = 196 ng/mL'ye eşittir. Biz çalışmamızda 196 ng/mL değerinin altını eksiklik olarak kabul ettik. Tüm çalışmada sonuçları bu sınıra göre değerlendirdik

Hastaların YDYBÜ'sinde yatışları sırasında en son yapılan ROP muayenesi sonucu baz alındı. Evreler göz hekimleri tarafından konulan tanılara göre belirlendi.

Retinolün transplasental geçiş hızı (kord retinol ortalama/anne retinol ortalama x100) formülü ile hesaplandı.

Mmol/L – mg/dl dönüşümü; mmol = mg/dl X 10/ Molekül Ağırlığı formülü ile hesaplandı.

NEK olanlar ve olmayanların karşılaştırılması yapılırken NEK (evre2-3) tanısı alanlar ile almayanlar karşılaştırıldı.

Olguların Seçimi

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1- ≤30 hafta doğmuş olmak
2- Erzurum Atatürk Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Obstetri Servisinde doğmuş olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

Annede veya bebekte bilinen majör anomali, doğuştan metabolik hastalık; annede kronik karaciğer, böbrek ve gastrointestinal sistem hastalığı.

Olgu Verilerinin Kaydı

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, postnatal dönemdeki verileri ve doğum bilgileri günlük olarak veri kayıt formlarına kaydedilmiştir.

Kaydedilen veriler; Hasta kimlik bilgileri: Adı, protokol numarası, anne adı kimlik numarası ANS uygulaması, EMR öyküsü, koryamniyonit öyküsü, preeklampsi/eklempsi, üriner enfeksiyon ve kronik hastalık (diyabet, kronik hipertansiyon, anemi), kullandığı ilaç öyküsüdür. Kaydedilen doğum bilgileri; anne yaşı, çoğul gebelik öyküsü, gebelik haftası, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi ve persantilleri doğum şeklidir. Postnatal dönem için 5. dk ve 10. dk APGAR skoru surfaktan uygulaması uygulama yöntemi ve sayısı, MV (entübe konvasiyonel MV, HFOV) ve NISD'de (serbest O2 akımı, HFNC, n-CPAP, n-IPPV, BiPAP,) kalma süreleri, PDA varlığı ve uygulanan tedaviler, cerrahi ligasyon için sevk edilip edilmediği, İVK varlığı, evresi, uygulanan tedavi; NEK varlığı, evresi, uygulanan tedavi ve varsa gelişen komplikasyon; ROP, evresi, uygulanan tedavi ve sonuçları; BPD varlığı, evresi, uygulanan tedaviler ve eve O_2 ile taburculuk durumu, toplam O_2 alma süresi nozokomiyal sepsis varlığı ve etkenleri, hastanede kalış süresi ve mortalite durumu kaydedilmiştir.

Kan Örneklerinin Alınması ve Hazırlanması

Çalışmaya alınan tüm bebekler için doğumda korddan deneyimli kişiler tarafından vacutainer kullanılarak, doğumdan hemen sonra annelerinden antekübital bölgeden yaklaşık 6 ml venöz kan biyokimya tüpüne alındı ve pıhtılaşmaları tamamlandıktan sonra 4500 rpm'de, 10 dakika satrifüj edilerek serumları ayrıldı.

Serum örnekleri alikotlandı ve -80° derecede dondurularak analiz edilinceye kadar saklandı. Analiz işlemleri için serum örnekleri uygun koşullarda çözülmeleri sağlandıktan sonra tüm analizler tek oturumda Atatürk Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkez Müdürlüğü Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapıldı.

Serum örneklerinde retinol için ticari olarak satın alınan Bioassay Technology Laboratory marka Kat.No: E1548Hu Jiaxing, Zhejiang, China ELİSA kitleri ve RBP için Elabscience marka KatNo: E-EL-H1581 Texas USA ELİSA kitleri ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Dynex marka otomatik ELİSA okuyucu cihazında (Dynex Technologies Headquarters, Chantilly, USA) ELİSA yöntemi ile analiz edildi. Retinol için kitin ölçüm aralığı 2ng/ml- 800 ng/ml, RBP için kitin ölçüm aralığı 0,07 – 100 ng/mL idi. Kitlerin intra ve inter assay CV leri %10 idi.

3. TANIMLAR

Gebelik haftası (GH): Son adet tarihi kesin olarak bilinmesi halinde, Neagele formülü (Son adet tarihi + 7 gün – 3ay) kullanılarak hesaplanmıştır. Eğer son adet tarihi bilinmiyorsa, ilk trimester ultrasona göre ve yeni Ballard skorlaması kullanılarak belirlenmiştir.

Doğum ağırlığı (DA): Küvöz'e entegre dijital teraziler ile ölçülmüş ve kaydedilmiştir.

Antenatal steroid (ANS): Prematüre doğum riski olan >24 haftalık gebelere 2x12 mg Betametazon'un intramusküler uygulanmasıdır. Doğum son dozun üzerinden en az 24 saat geçtikten sonra veya en geç 7 gün içinde gerçekleşmişse tamamlanmış ANS kürü olarak kabul edilmiştir.

Erken membran rüptürü (EMR): 37. GH'dan önce fetal membranların açılmasıdır. Fetal membranların açılması ile doğum arasında 18 saatten uzun zaman olması olarak kabul edilmiştir.

Bronkopulmoner Displazi (BPD): Türk Neonatoloji Derneği rehberi yeni BPD kriterlerine uygun olarak, 32 hafta altı doğmuş bebeklerde 28. gün oksijen almak şartıyla taburculukta veya PM 36. haftada hangisi daha erkense oksijen ihtiyacı olması şeklinde yapılmıştır.

Respiratuvar Distres Sendromu (RDS): Prematüre yenidoğanların akciğerin yapısal immatüritesi ve alveolar surfaktan eksikliği nedeni ile oluşan, solunum distres bulgularına yol açan bir hastalığıdır.

Prematürite Retinopatisi (ROP): ROP, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük prematürelerin immatür retinal damarlarının serbest oksijen radikalleri, hipoksi veya hiperkarbi, enfeksiyon gibi faktörler nedeniyle anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. Rutin ilk rop muayeneleri TND 2016 rehberi önerilerine göre planlanmış, sonraki muayeneler göz hekiminin önerisine göre düzenlenmiştir. ROP evre, zon ve muayene detayları göz hekimi muayene notlarına göre kaydedilmiştir (46).

Patent duktus arteriosus (PDA): İlk muayenede üfürüm saptanan ve 1000 gr'ın altında ve 28 haftadan küçük olan prematürelerde asemptomatik olsalar da postnatal 48. Saat dolduktan sonra tarama amaçlı olarak ekokardiyografi yapılmış ve PDA tanılarının tümü ekokardiyografik olarak konulmuştur.

İntraventriküler Kanama (İVK): İVK taraması 32 haftanın altı ve 1500 gramın altı bebeklerde hasta başı Trans Fontanel Ultrasonografi ile 1. hafta ve 1. ayda yapılmıştır. Ultrason taramasında TND 2021 yılında yayınlanan rehber önerileri ile Volpe sınıflaması kullanılmıştır (61).

Erken neonatal sepsis (ENS): Yaşamın ilk 72 saati içinde klinik şüphe üzerine yapılan tam kan sayımında lökosit sayısının 25000/mm3, bant/ nötrofil>0.2, CRP'nin>5 mg/L veya seri analizde yükselme eğiliminde olması, ya da annede koryoamniyonit veya EMR öyküsü olması, kan ve/veya BOS kültüründe üreme olması erken neonatal sepsis olarak kabul edilmiştir.

Nozokomiyal sepsis (NKS): Yenidoğan Yoğun Bakım ünitesine yatışından 72 saat sonra klinik şüphe üzerine yapılan tam kan sayımında lökosit sayısının 25000/mm3, bant/ nötrofil>0.2, CRP'nin>5 mg/L veya seri analizde yükselme eğiliminde olması, kan ve/veya BOS kültüründe üreme olması nozokomiyal sepsis olarak kabul edilmiştir.

Nekrotizan enterokolit (NEK): Beslenme intoleransı, kanlı dışkı, karın distansiyonu, safralı kusma veya rezidü saptanan tüm bebeklere direkt karın grafisi çekilerek modifiye Bell kriterlerine göre tanı konmuş ve evreleme yapılmıştır.

Non-invaziv ventilasyon (NIV): Endotrakeal tüp kullanılmaksızın, nazal maske veya nazal kanül aracılığıyla sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), nazal aralıklı pozitif basınç (nIPPV) yöntemleriyle uygulanan solunum desteklerinin tümü non-invaziv ventilasyon olarak kabul edilmiştir.

Entübe/invaziv ventilasyon: Endotrakeal tüp yoluyla uygulanan senkronize aralıklı mekanik ventilasyon (SIMV) basınç kontrol mekanik ventilasyon, volüm kontrol mekanik ventilasyon ve yüksek frekanslı mekanik ventilasyon (HFV) entübe/invaziv ventilasyon olarak tanımlanmıştır.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, ERZURUM Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.06.2020 tarihli toplantısında, toplantı sayısı:7, karar no:29 ile onaylanmıştır. Etik Kurul yönergelerine uyularak çalışmaya alınan tüm hastaların ailelerine EK 'de verilen "Bilgilendirilmiş Onam Formu" verilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

İstatistik Analizi

İstatistik analiz SPSS 23 software (SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Katerogorik verilerin dağılım sıklığı (sayı ve yüzde), sayısal verilerin numerik özellikleri (mean, median, std. deviation, minimum, maksimum) için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Normallik dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorow-Smirnov testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için t-test ve çoklu gruplarda ANOVA kullanıldı. Non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, Wilcoxon ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, normal dağılım göstermeyenler için Spearman's korelasyon testleri ile süreklilik gösteren değişkenlerin ilişkili olup olmadığı analiz edildi. Kategorik verilerin birbirleriyle karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak Kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 44 prematüre bebek dahil edildi. Tüm bebeklerin ortalama gestasyonel yaş 27,8 ±2 hafta, ortalama anne yaşı 26,9±6,5. Doğum ağırlıklarının ortalaması 1007 ± 300 g idi. Kord retinol (p:0,84) ve anne retinol (p:0,93) düzeyinin doğum ağırlığı ile anlamlı bir ilişkisi yoktu. Kord RBP (p:0,43) ve anne RBP (p:0,17) düzeyinin de doğum ağırlığı ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Doğum haftası ile ne kord RBP (p:0,51) düzeyinin ne de anne RBP (p:0,36) düzeyinin arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

Hastaların 40'ı (%90,9) sezaryen (C/S), 4'ü (%9,1) normal spontan vajinal yol (NSVY) ile doğmuştu. Doğum şekli ile kord retinol (p:0,46), kord RBP (p:0,32), anne retinol (p:0,07) ve anne RBP (p:0,51) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Ayrıca kord ve anne retinol düzeylerinin eksik olup olmamasına bakılarak karşılaştırma yapıldığında doğum şekli ve kord retinol eksikliği görülme sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,55). Anne retinol eksikliğinin de doğum şekli üzerine etkisi yoktu (p:0,07). Benzer şekilde NSVY ile doğum yapan annelerin ortalama RBP değeri ile doğum yapan annelerin ortalama RBP değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,31).

Annelerde bakılan ortalama retinol değeri 206,49 ± 86,26 olarak bulundu, bakılan en düşük değer 123,35 en yüksek değer 496,2 idi. Kord kanında bakılan ortalama retinol değeri ise 273,73 ± 150,03 olarak bulundu, bakılan en düşük değer 147,53 en yüksek değer 746,14 idi. Anne retinol değerleri ortalaması kord retinol değerleri ortalamasından düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı (p:0,00). Anne retinol ortanca değer 176.69 ng/ml (123,3-496,1) kord retinol ortanca değer 216.51 (147.53-746.14) idi. Retinolün transplasental geçiş hızı (kord retinol ortalama/anne retinol ortalama x100) ortalama %134,1±43,5, olarak hesaplandı. Bu değerin yüksek olması bize anne retinol düzeyi düşüklüğünün plasental geçiş hızının arttırdığını düşündürdü. Annelerde bakılan ortalama RBP değeri 1.04 ± 0.97 olarak bulundu. Kord kanında bakılan ortalama RBP değeri 7,88 ± 5,6 idi. Kord RBP değerleri anne RBP değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulundu (p:0,007) (Tablo 9).

Tablo 9. Anne ve kord kanında bakılan retinol ve RBP değerleri

	ORTALAMA	P
KORD RETİNOL	273,73 ± 150,03	0,00
ANNE RETİNOL	206,49 ± 86,26	
KORD RBP	7,88 ± 5,6	0,007
ANNE RBP	1.04 ± 0.97	

Annelerin ortalama retinol değeri molar olarak 0.73 mmol/L idi, RBP değerleri ortalaması molar olarak 0.49 mmol/l hesaplandı, dolayısıyla anneler için retinol/RBP oranı 1.48 idi Kord kanı ortalama retinol değeri molar olarak 0.98 mmol/L, ortalama RBP değeri molar olarak 3.75 mmol/L idi, kord kanında retinol/RBP oranı 0.26 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda anne retinol seviyeleri ile kord retinol seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (r:0,427 p:0,004). Ancak anne RBP değerleri ile kord RBP değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p:0,65).

Çalışmaya alınan 44 hastanın 17'sinin (%38,6) kord retinol değeri 196 ng/mL'nin altındaydı. Annelerin ise 29'unda (%65,9) retinol eksikliği tespit edildi. Retinol eksikliği tespit edilen 29 annenin 15'inin bebeklerinde de kord retinol eksikliği mevcuttu. Retinol düzeyi 196 ng/mL'nin üzerinde olan 15 annenin 2'sinin bebeklerinde kord retinol eksikliği vardı. Ancak bu bulgular istatistik olarak anlamlı değildi (p:0,073) (Tablo 10) (Şekil 2).

Tablo 10. Anne ve kord da retinol eksikliği verileri

	Normal Kord Retinol Düzeyi >196 ng/mL (n)	**Eksik Kord Retinol Düzeyi <196 ng/mL** (n)	**P**
Normal Anne Retinol Düzeyi >196 ng/mL (n)	13	2	0,073
Eksik Anne Retinol Düzeyi <196 ng/mL (n)	14	15	

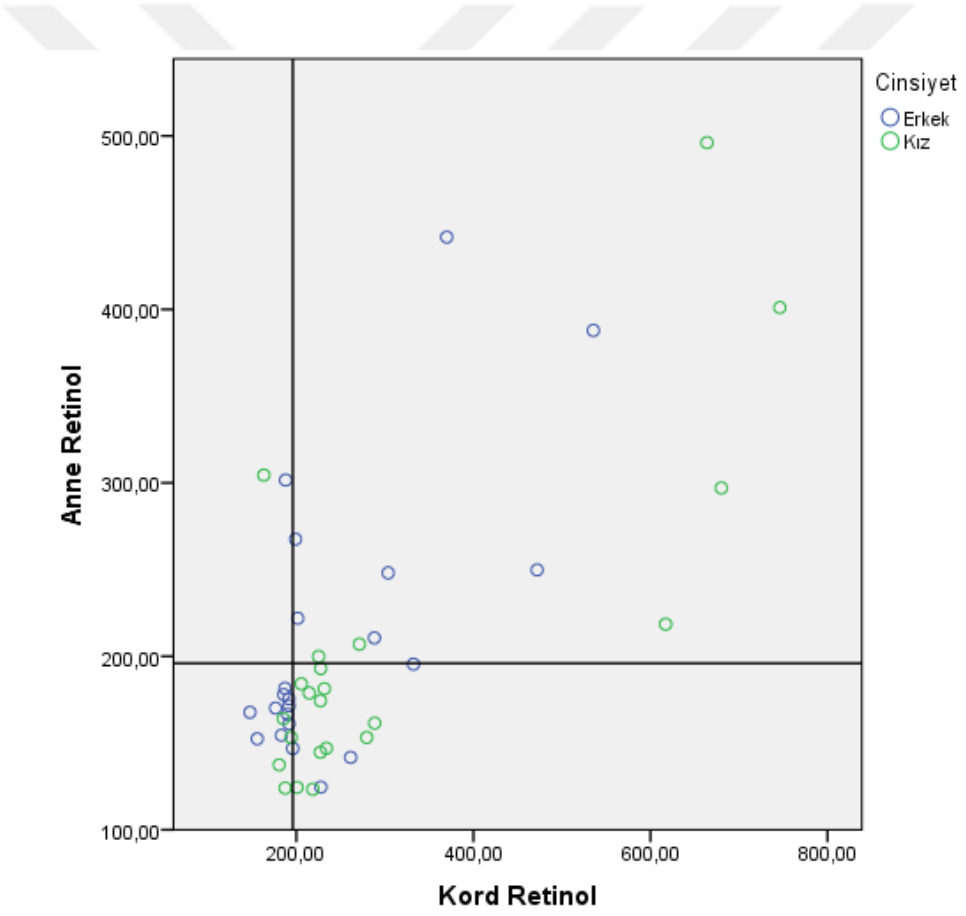
Tablo 11. Tanımlayıcı Demografik Özellikler

	ORTALAMA
DOĞUM HAFTASI	27,8±2,02
DOĞUM AĞIRLIĞI	1007±300
ANNE YAŞI	26,9±6,5
5. DK APGAR	6,3±3,9
VENTİLATÖRDE KALMA SÜRESİ	11,9±18,5
OKSİJEN ALMA SÜRESİ	31,8±29,8
ANNE RETİNOL	206±86
KORD RETİNOL	273±150
ANNE RBP	1.04 ± 0.97
KORD RBP	7,88±5,6
RETİNOLÜN TRANSPALASENTAL GEÇİŞ HIZI	%134,1±43,5,

Çalışmaya dahil edilen tüm prematürelerin 22'si (%50) erkek, 22'si (%50) kız cinsiyetteydi. Erkek bebeklerin ortalama kord retinol değeri 244±102, kız bebeklerin ortalama kord retinol değeri 303±184 idi. Erkek bebeklerin annelerinde bakılan retinol ortalama değeri 209±80 iken kız bebeklerin annelerinin retinol değerinin ortalaması 203±93 idi. Kord RBP'nin erkek bebeklerdeki ortalama değeri 6,6±3,1, kız

bebeklerinki 9,1±7,2 olarak bulundu. Erkek bebeklerin anne RBP değeri ortalaması 2,3±5,1 kız bebeklerin anne RBP ortalaması 0,8±0,5 olarak ölçüldü (Tablo 12).

Kız ya da erkek cinsiyetin kord retinol (p:0,14), kord RBP (p:0,24) anne retinol (p:0,46) ve anne RBP (p:0,31) düzeyleri ile aralarına istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı. Fakat 22 erkek bebekten 12'sinde retinol eksikliği (<196ng/ml) tespit edilirken 22 kız bebeğin 5'inde eksiklik vardı, bu da erkek bebeklerde kord retinol eksikliğinin kız bebeklere göre anlamlı olarak daha sık olduğunu gösterdi (p:0,03). Bununla birlikte anne retinol eksikliğinin cinsiyetle ilişkisi olmadığı görüldü (p:0,75) (Şekil1) (tablo 13).



Şekil 1. Anne ve kord retinol eksikliğinin cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 14'ünde (%31,8) IUGR mevcuttu. Anne retinol (p:0,30) ve anne RBP (p:0,51) düzeylerinin bebekte IUGR görülmesi üzerine etkisinin olmadığı, benzer

şekilde kord retinol (p:0,40) ve kord RBP (p:0,37) düzeylerinin de IUGR üzerine etki etmediği görülmüştür. (Tablo12) Kord ve anne retinol düzeylerinin eksik olup olmamasına bakılarak karşılaştırma yapıldığında ne kord retinol eksikliğinin (p:0,69) ne de anne retinol eksikliğinin (p: 0,87) IUGR ile bir ilişkisi bulunmamıştır (Tablo 13).

5. Dakikada bakılan APGAR skorları ortalama 6,3 ±3 idi. Annelerin 3'ü (%6,9) vitamin takviyesi almış 41 (%93,2) anne vitamin takviyesi almamıştı. Vitamin takviyesi alan 3 hasta 90, 45 ve 30 gün süre ile vitamin kullanmışlardı. Vitamin takviyesi almış olmanın ölçülen retinol ve RBP düzeyleri üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Vitamin takviyesi almış olmanın kord retinol (p:0,39), kord RBP (p:0,96) anne retinol (p:0,51) ve anne RBP (p:0,58) düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Annenin gebelikte vitamin takviyesi almış olmasının kord (p:0,34) ve anne retinol (p: 0,48) eksikliği üzerine etkisi yoktu.

Anne yaşı ortalaması 26,9±6,5 İdi. Hastaların 23'ünde (%52,3) antenatal steroid tam kür olarak uygulanabilmişken, 3'ünde (%6,8) tek doz uygulanmıştı. Gebelerin 18'inde (%40,9) antenatal steroid uygulaması yoktu. Antenatal steroid uygulamasının annede bakılan retinol (p:0,22) ve RBP (p:0,56) düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Benzer olarak antenatal steroid uygulamasının kord retinol (p:0,57) düzeyi üzerine de etkisi olmadığı görüldü. Ancak antenatal steroid uygulaması ile kord RBP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı, steroid almayan grupta (n=18), alan gruba (n=26) göre kord RBP düzeyi daha yüksekti (r:-0,5 p:0,001) (Tablo 12).

Tek doz ya da tam kür antenatal steroid almış olmanın kord retinol eksikliği görülme sıklığını değiştirmediği (p:0,38), anne retinol eksikliği üzerine de etki etmediği anlaşıldı (p: 0,25).

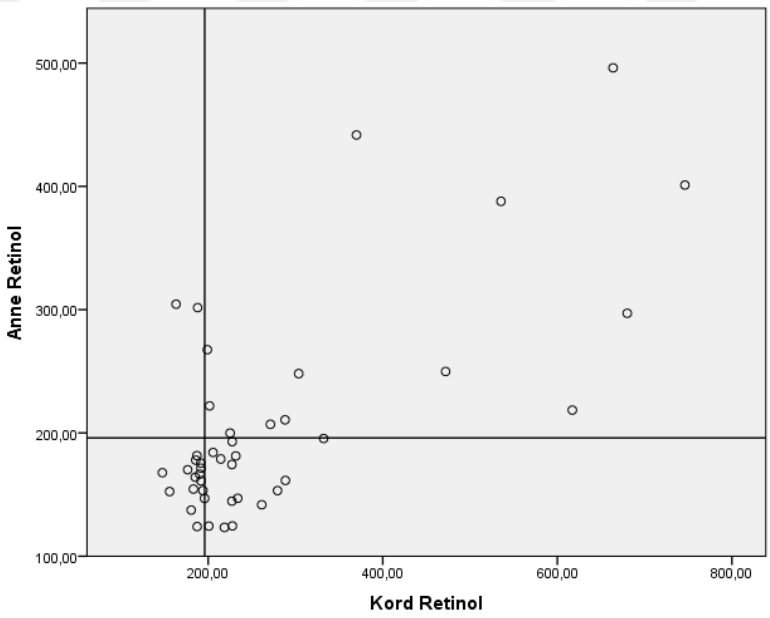
Annelerden 37' sinin (%84,1)'inin gebelik takibi yapılmıştı, 7 (%15,9) annenin gebeliği takipsizdi. Gebeliğin takipli olması ile kord (p:0,90) ve anne retinol (p:0,49) düzeylerinin eksik olup olmaması arasında bir ilişki yoktu.

Annelerin 15'inin takibinde ek bir hastalık tespit edilmezken 29'unda HT, preeklampsi, hipotiroidi, anemi, üriner enfeksiyon, EMR gibi ek bir hastalığının

olduğu görüldü. Annelerde görülen ek hastalıkların anne retinol (p:0,40), kord retinol (p:0,30) ve kord RBP (p:0,13) düzeyleri ile olan ilişkisine bakıldığında ek hastalığı olanla olmayan gurup arasında istatistiksel bir fark bulunmadı.

Ancak annede ek hastalığın olup olmamasına bakıldığında anne RBP düzeyi ek hastalığı olmayanlarda anlamlı olarak yüksekti (p:0,029). Ek hastalığı olmayan annelerle (n=15), anemi tespit edilen annelerin (n=2) anne RBP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark bulundu (p:0,037). Yine HT olan annelerle (n=6) anne RBP değerleri kıyaslandığında fark anlamlıydı (p:0,043).

Ek hastalığı olmayanlarla EMR görülenler (n=4) (p:0,11), üriner enfeksiyonu olanlar (n=3) (p:0,37), hipotiroidi tespit edilenler (n=5) (p:0,57) ve preeklampsi gelişenlerin (n=9) (p:0,14) anne RBP düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu.



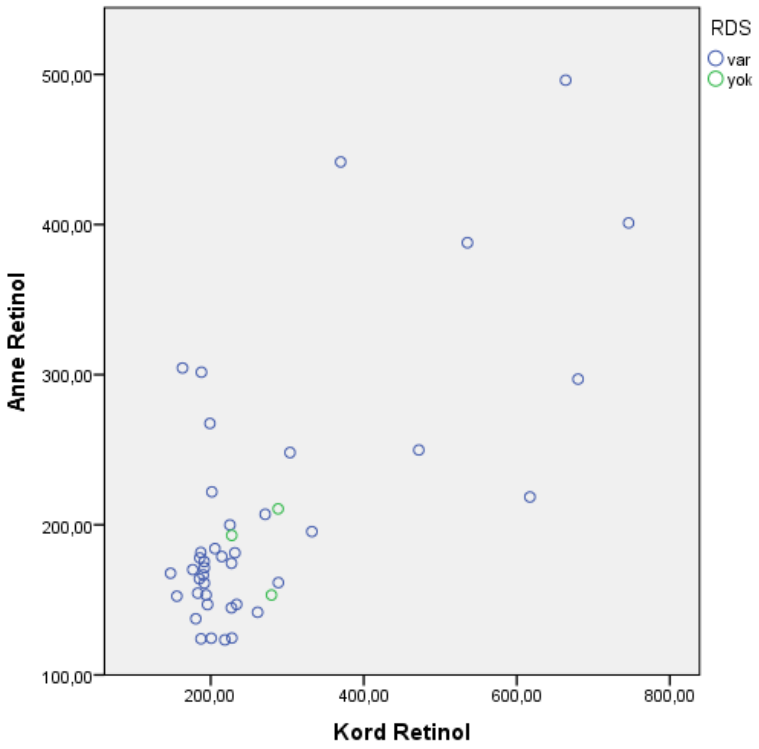
Şekil 2. Anne ve kord retinol eksikliğinin dağılımı

4.1. Respiratuvar Distres Sendromu (RDS)

Çalışmaya alınan hastaların 41'inde (%93,2) RDS gelişmişti, 3 (%6,8) hastada RDS bulgusu yoktu. RDS tanısı alan hastaların 29'una (%65,9) surfaktan tedavisi verildi. Surfaktan olarak hastaların tamamında curosurf tercih edilmiştir. Kord retinol düzeyinin eksik olup olmamasının surfaktan ihtiyacını değiştirmediği (p:0,93) aynı şekilde anne retinol eksikliğinin de surfaktan ihtiyacı üzerine bir etkisinin olmadığı görülmüştür (p:0,40).

Retinol ve RBP düzeyinin RDS gelişimi üzerine etkisi incelendiğinde bir fark bulunmadı. Kord kanında bakılan retinol düzeyinin (p:0,21) ve RBP düzeyinin (p:0,41) anne retinol düzeyinin (p:0,87) ve anne RBP düzeyinin (p:0,20) RDS görülmesi üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü (Tablo 12).

Kord ve anne retinol düzeylerinin eksik olup olmamasına bakılarak karşılaştırma yapıldığında RDS görülme sıklığının kord retinol eksikliği (p:0,15) ile ilişkisi olmadığı gibi anne retinol eksikliği (p: 0,97) ile de ilişkisi yoktu. Bununla birlikte anne ve kord retinol eksikliği olan tüm bebeklerde RDS bulguları vardı ve RDS bulgusu olmayan bebeklerin tamamında retinol düzeyi anne ve kordda yeterliydi ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,15) (Tablo 13) (Şekil 3).



Şekil 3. RDS olan ve olmayan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı

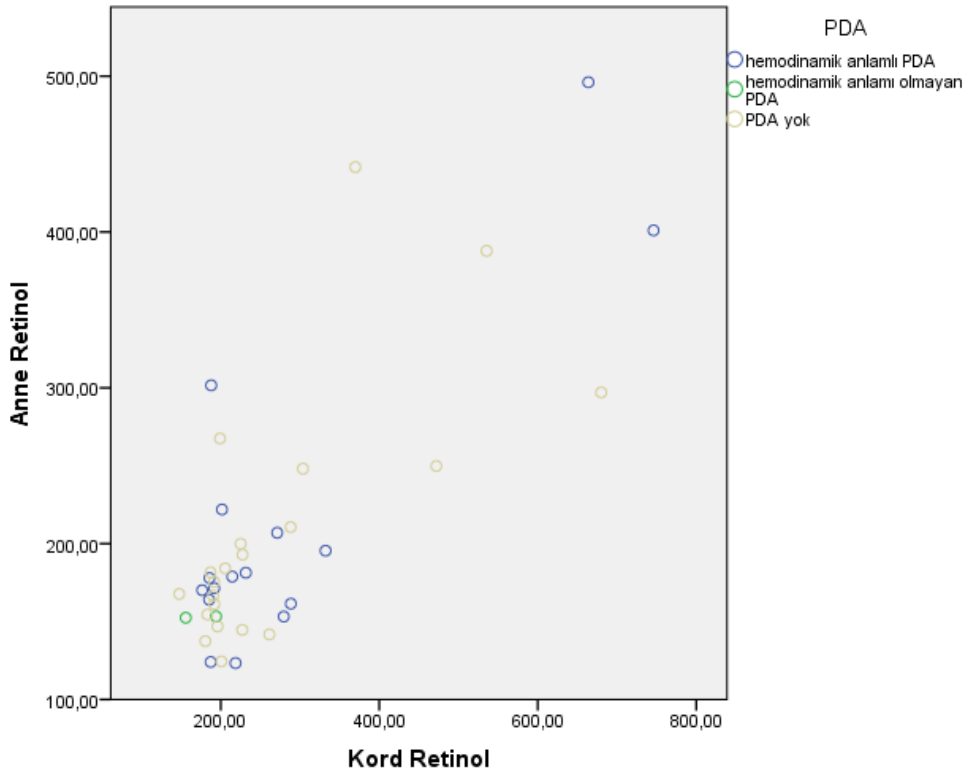
4.2. Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Ekokardiyografik inceleme ile tespit edilen hemodinamik olarak anlamlı PDA'sı olan 16 (%41) hasta vardı, 2 (%5,1) hastada küçük PDA tespit edildi ancak hemodinamik açıdan anlamlı olmadığı için tedavi başlanmadı. Bu hastaların takibinde PDA'nın tedavisiz kapandığı görüldü. Hastaların 21'inde (%53,8) PDA yoktu. Ekokardiyografik incelemeden önce ölen hasta sayısı 5 idi.

Çalışmamızda kord retinol düzeyi ile PDA tespit edilme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,34). Benzer şekilde kord RBP düzeyi (p:0,40), anne retinol düzeyi (p:0,37) ve anne RBP düzeyi (p:0,82) ile PDA görülme sıklığı arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Bu değerlendirmeye EKO kontrolünden önce ölen 5 hasta dahil edilmemiştir (Tablo 12) (Şekil 4).

Kord ve anne retinol düzeylerinin eksik olup olmamasına bakılarak karşılaştırma yapıldığında hemodinamik açıdan anlamlı ya da anlamsız PDA görülme oranında bir değişiklik olmadığı anlaşıldı. Kord retinol eksikliği olan bebeklerde PDA

görülme sıklığında bir artış olmamıştı (p:0,22) benzer şekilde anne retinol eksikliği olan bebekler de de PDA sıklığı değişmedi (p:0,53) (Tablo 13).

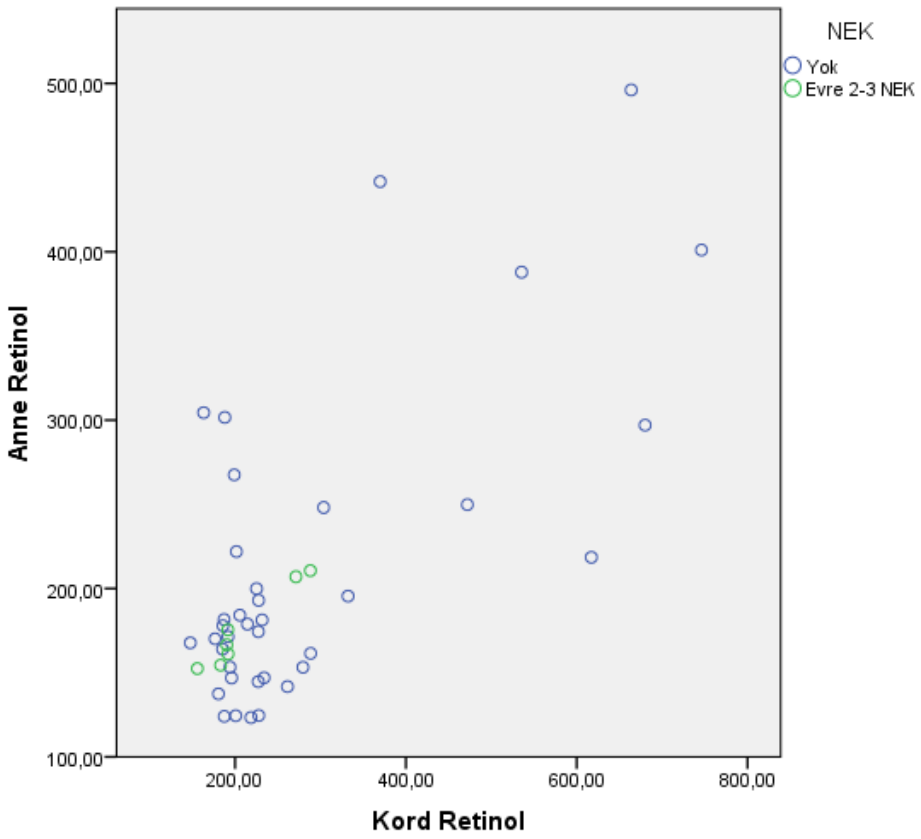


Şekil 4. Hemodinamik olarak anlamlı PDA görülme sıklığının anne ve kord retinol düzeyi ile ilişkisi

4.3. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Hastalardan 37'sinde (%84,1) NEK gelişmedi. Hastaların 7'sinde (%15,9) evre 2 ve 3 NEK tespit edildi. Çalışmamızda kord retinol (p:0,15), kord RBP(p:0,53), anne retinol(p:0,55), anne RBP(p:0,22) düzeyleri ile NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. (Tablo 12)

Kord retinol eksikliği ile NEK gelişme sıklığı karşılaştırıldığında eksiklik görülen 17 hastadan 5'inde evre2-3 NEK gelişirken kord retinol düzeyi normal olan 27 hastanın 2'si NEK tanısı aldı ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi(p:0,052). Anne retinol eksikliği de NEK gelişimi açısından anlamlı bulunmadı (p:0,7)



Şekil 5. NEK olan ve olmayan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı

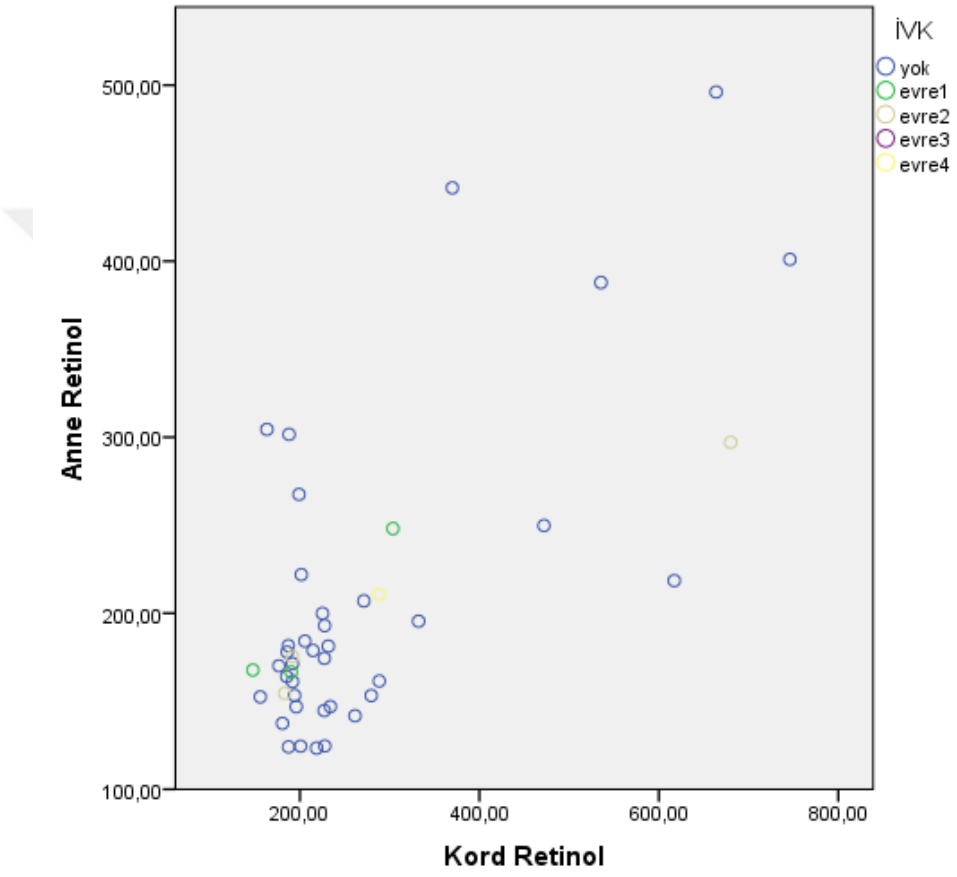
4.4. Periventriküler Lökomalazi (PVL) ve İntra ventriküler kanama (İVK)

Hastalardan 37'sinde (%84,1) İVK yoktu, 3'ünde (%6,8) Evre 1 IVK, 3'ünde (%6,8) Evre 2 IVK, 1'inde (%2,3) Evre 3 IVK tespit edildi.

Çalışmaya alınan hastaların 7' sinde (%15,9) PVL gelişmişti, 37'sinde (%84,1) PVL görülmedi. TFUSG'de kanama tespit edilen hastaların takipleri klinik ve radyolojik durumlarına uygun aralıklarla yapıldı.

IVK açısından bakıldığında IVK evresi ile kord retinol (p:0,66), kord RBP (p:0,35), anne retinol (p:0,88) ve anne RBP (p:0,80) düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 12) (Şekil 6).

Anne ve kord retinol düzeylerinde eksiklik görülme durumuna bakılarak karşılaştırma yapıldığında IVK gelişme oranında bir değişiklik olmadığı görüldü. Kord retinol eksikliği olan bebeklerde IVK gelişme sıklığında bir artış olmamıştı (p:0,42) aynı şekilde anne retinol eksikliği olan bebekler de de IVK sıklığı değişmedi (p:0,57). Benzer şekilde PVL gelişme sıklığının ne kord retinol eksikliği ile (p:0,9) ne de anne retinol (p:0,11) eksikliği ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tablo 13).



Şekil 6. IVK görülme sıklığı ve evresi anne ve kord retinol düzeyine göre dağılımı

Tablo 12. Anne ve kord kanında bakılan, retinol ve RBP ortalama değerlerinin veri analizi

		Kord Retinol	p	Anne Retinol	p	Kord RBP	p	Anne RBP	p
BPD	Yok (yok-hafif)	260±108	0,79	206±93	0,48	8,8±8	0,76	1±1	0,17
	Var (orta-ağır)	240±123		197±88		6,7±3,8		2,5±6	
ROP	Var	273±136	0,37	212±108	0,43	8,1±7,4	0,78	2,1±5,4	0,33
	Yok	210±46		283±41		6,8±3,9		1,2±1,2	
PDA	Hemodinamik anlamlı PDA	285±170	0,34	214±101	0,37	9,1±8,4	0,40	1±1,02	0,82
	Hemodinamik anlamı olmayan PDA	174±27		152±0,56		8,5±0,8		0,85±0,9	
	PDA yok	269±136		208±88		6,1±2,7		2,2±5,2	
NEK	Yok (yok-şüpheli)	285±159	0,15	212±92	0,55	7,8±6	0,53	1,5±4	0,22
	Var (evre 2-3)	210±49		175±24		7,9±2,9		1,7±1,5	
ROP	ROP YOK	273±136	0,54	212±108	0,8	8,1±7,4	0,75	2,1±5,4	0,12
	EVRE1	221±51		188±56		7,7±3,3		1,3±1,3	
	EVRE2	204±51		182±17		6,4±5		1,6±1,1	
	EVRE3	187±3,6		165±1,7		4,4±5,3		0,2±0,07	
İVK	İVK YOK	271±145	0,66	207±91	0,88	8,3±5,9	0,35	1,6±4	0,80
	EVRE1	213±80		194±46		3,5±4		0,8±0,5	
	EVRE2	251±284		208±76		7,2±2,2		1,9±2	
	EVRE3	288		210		6		0,5	
SEPSİS	YOK	288±148	0,79	202±97	0,67	7,9±2,3	0,39	0,8±0,5	0,27
	ERKEN	221±45		193±48		8±4,1		1,5±1,2	
	GEÇ	292±186		217±96		7,7±7,9		2,1±5,5	
RDS	VAR	274±155	0,21	208±89	0,87	8±5,8	0,41	1,6±3,8	0,20
	YOK	265±32		185±29		6,1±2		0,4±0,1	
PDA	VAR	272±164	0,34	207±97	0,37	9±7,9	0,40	1±0,98	0,82
	YOK	169±136		208±82		6,1±2,7		2,2±5,2	
IUGR	VAR	241±113	0,40	174±32	0,30	8±2,6	0,37	0,9±0,8	0,51
	YOK	288±164		221±99		7,8±6,6		1,8±4,4	

Tablo 12. (Devamı)

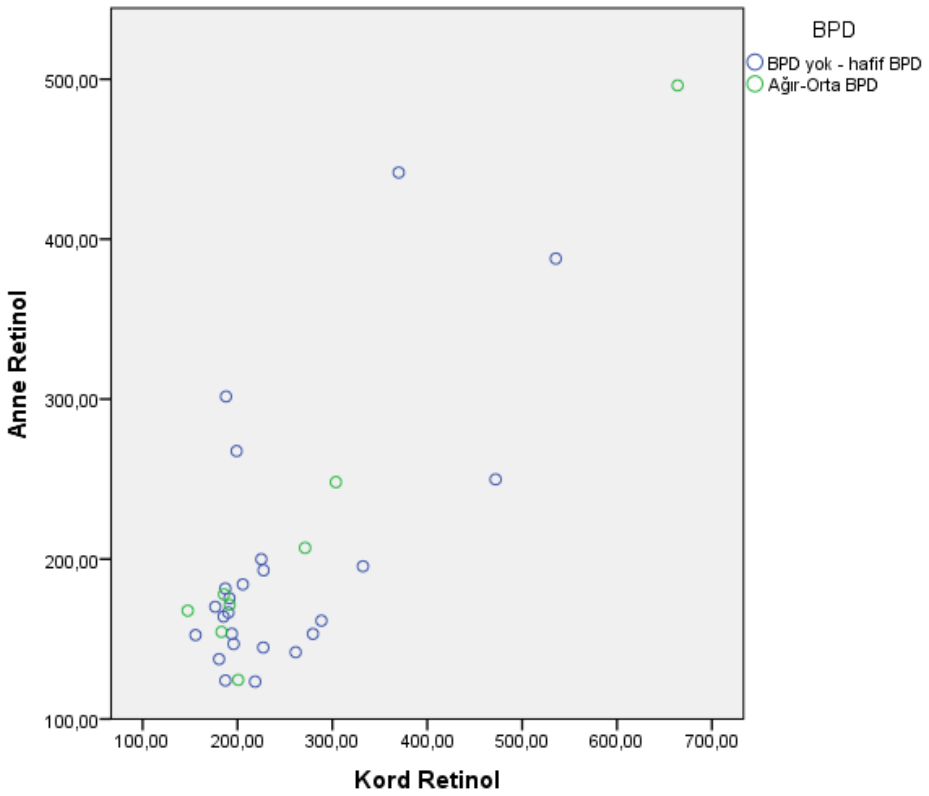
MORTALİTE	ÖLDÜ	335±212	0,09	218±79	0,22	8,1±3,6	0,51	1±1,1	0,58
	TABURCU OLDU	250±114		202±89		7,7±6,3		1,7±4,3	
CİNSİYET	Erkek	244±102	0,14	209±80	0,46	6,6±3,1	0,24	2,3±5,1	0,31
	Kız	303±184		203±93		9,1±7,2		0,8±0,5	
Vitamin alımı	Var	249±48	0,39	200±39	0,51	7,5±4,4	0,96	0,7±0,4	0,58
	Yok	176±156		207±89		7,9±5,8		1,6±3,8	
Doğum şekli	NSVY	355±264	0,46	282±98	0,07	5,5±2,9	0,32	6,8±12	0,51
	C/S	265±136		198±82		8,1±5,8		1±0,9	
ANTENATAL STEROİD	Tam kür	291±33	0,57	226±105	0,22	5,8±3,1	0,001	2,1±5	0,56
	Tek doz	218±52		153±0,6		6,7±1,3		0,6±0,6	
	YOK	260±145		190±56		10,6±7,3		1±1,1	

4.5. Bronkopulmoner displazi (BPD)

Çalışmaya alınan hastalardan 12'si (%27,3) 28 günden önce öldüğü için BPD açısından değerlendirilmeye alınamadı. Kalan 32 hasta için tanısı hafif BPD olan ve BPD tanısı olmayan hastalar BPD yok olarak sınıflandırıldığında 24 (%75) hastanın BPD olmadığı görüldü. Orta ve ağır BPD'nin görüldüğü hasta sayısı 8 (%25) idi. Çalışmaya alınan tüm hastaların 13'u (%29,5) eve O_2 ile taburcu edilmişti 18 (%61,4) hastanın taburculukta O_2 ihtiyacı kalmamıştı.

Kord retinol eksikliği olan hastalarda taburculuk sırasında O_2 ihtiyacının daha sık olduğu görülmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,06). Anne retinol eksikliği ve taburculuk sırasındaki O_2 ihtiyacı arasında anlamlı ilişki yoktu (p: 0,17). BPD tanısı alan 8 hastanın 4'ünde kord retinol seviyesi düşük bulundu (p:0,83). Anne retinol eksikliği ile BPD arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,49) (Tablo 13).

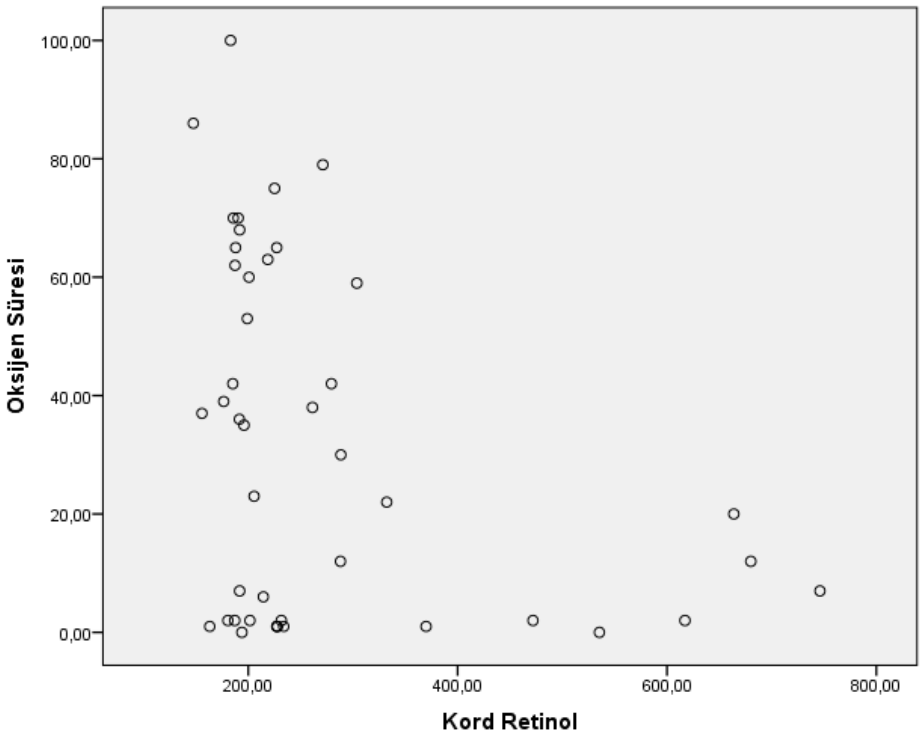
Bu çalışmada kord retinol düzeyinin BPD gelişimi ve evresi üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür (p:0,79). Benzer olarak BPD gelişimi ve evresi üzerine anne retinol düzeyinin (p:0,48), anne RBP düzeyinin (p:0,17) ve kord RBP düzeyinin (p:0,76) etkisi olmadığı bulunmuştur. Bu değerlendirmeye neonatal ölüm kabul edilen 12 hasta dahil edilmedi (Tablo12).



Şekil 7. BPD olan ve olmayan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı

Anne ve kord kanında bakılan retinol ve RBP değerlerinin O_2 alım süresi üzerine etkisini değerlendirmek için neonatal ölüm kabul edilen hastaların dahil edilmediği 32 hastayı kapsayan bir grup oluşturuldu. Çalışmamızda anne retinol düzeyleri ile bebeklerin O_2 alma süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,30). Aynı şekilde anne RBP düzeyleri ile bebek O_2 alma süresi arasında da anlamlı bir ilişki yoktu (p:0,68). Kord RBP düzeyleri ile O_2 alma süreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,99). Bununla birlikte kord retinol düzeyleri ile O_2 alma süreleri arasında negatif korelasyon vardı (r: -0,375 p:0,035). Yani bu çalışmada kord retinol düzeyi düştükçe bebeklerin O_2 alma sürelerinin uzadığını görüldü. Hastaların ortalama O_2 alma süreleri 41±29 gündü (Şekil 8).

Kord retinol düzeyi ile ventilatörde kalma süresi arasında anlamlı korelasyon yoktu. (r: -0,14, p:0,35)



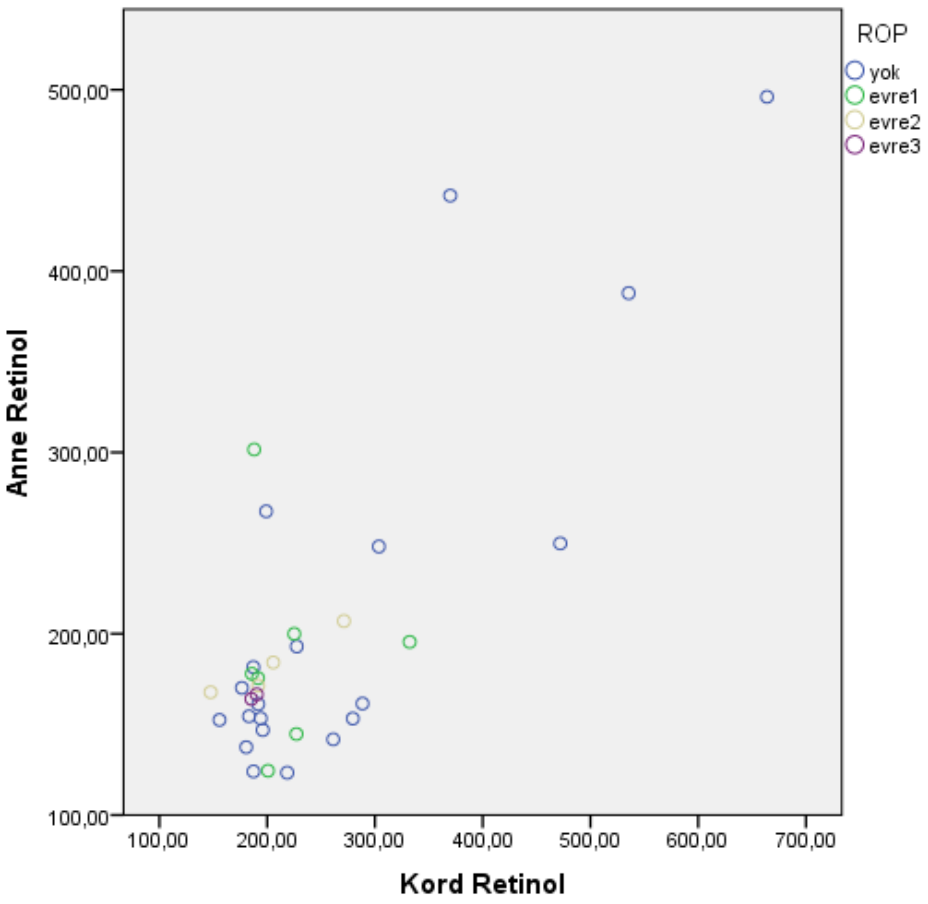
Şekil 8. Kord retinol düzeyi ile O_2 alma süresi ilişkisi

4.6. Prematüre retinopatisi (ROP)

Hastaların 13 ‘sinde (%27,3) ROP bildirilmişti 20 (%45,5) hastada ise ROP yoktu. ROP taraması öncesi ölen hastalar ise tüm hastaların %27,3’ü idi (n=11).

Hastalarda ROP gelişme oranı ile kord retinol düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p:0,37). ROP gelişimi ile kord RBP arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,78). Anne retinol düzeyleri ile ROP gelişimi arasında bir istatistiksel ilişki yoktu (p:0,43), anne RBP düzeyi ile ROP gelişmesi arasında da anlamlı bir ilişki görülmedi (p:0,33). Sonuç olarak bu çalışmada anne ve kordda bakılan hem retinol hem de RBP düzeylerinin ROP gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığını gördük.

ROP tanısı alan 13 hastadan 10’unda anne retinol düzeyleri eksik bulundu (p:0,37). Bu 13 hastanın 7’sinda kord retinol düzeyleri de eksikti (p:0,17). Çalışmamızda ROP evresi arttıkça kord retinol (p:0,54), kord RBP (p:0,75), anne retinol (p:0,82) ve anne RBP (p:0,12) düzeylerinin düştüğünü gözlemledik ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 13) (Şekil 9).



Şekil 9. Anne ve kord retinol düzeyinin ROP Evresi ile ilişkisi

4.7. Erken ve Geç Sepsis

Çalışmaya alınan hastaların 30'unda sepsis bildirilmiştir, bunlardan erken sepsis olan hasta sayısı 11 (%25), geç sepsis tanısı alan hasta sayısı 19 (%43,2) du. 14 hastada sepsis gelişmedi. Sepsis düşünülen hastalardan alınan kan kültüründe KNS, klepsiella ESBL (+), klepsiella ESBL (-) ve enterokok üremeleri sırası ile 7 (%15,9), 2(%4,5), 1(%2,3), 1(%2,3) hastada tespit edilmiştir.

Bu çalışmada kord kanında bakılan retinol (p:0,79) ve RBP (p:0,39) düzeyinin erken ve geç sepsis gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü. Erken ve geç sepsis gelişiminin ne anne retinol düzeyi ile (p:0,67) ne anne RBP düzeyi (p:0,27) ile bir ilişkisi bulunmadı.

Kord ve anne retinol düzeylerinin eksik olup olmamasına bakılarak karşılaştırma yapıldığında sepsis gelişme oranında bir değişiklik olmadığı görüldü. Kord retinol eksikliği olan bebeklerde sepsis gelişme sıklığında bir artış olmamıştı (p:0,63) aynı şekilde anne retinol eksikliği olan bebekler de de sepsis sıklığı değişmedi (p: 0,87) (Tablo 13).

Tablo 13. Anne ve Kord Retinol Eksikliğinin Morbidite ve Mortalite Analizi

		KORD RETİNOL		**p**	**ANNE RETİNOL**		**p**
		Normal (n)	**Eksik** (n)		**Normal** (n)	**Eksik** (n)	
BPD	Yok (yok-hafif) Var (orta-ağır)	13 4	11 4	0,83	6 3	18 5	0,49
ROP	Var Yok	6 11	6 9	0,17	3 6	9 14	0,37
PDA	Hemodinamik anlamlı PDA Hemodinamik anlamı olmayan PDA PDA yok	10 0 13	6 2 8	0,22	5 0 8	11 2 13	0,53
NEK	Yok (yok-şüpheli) Var (evre 2-3)	25 2	12 5	0,052	13 2	24 5	0,7

Tablo 13. (Devamı)

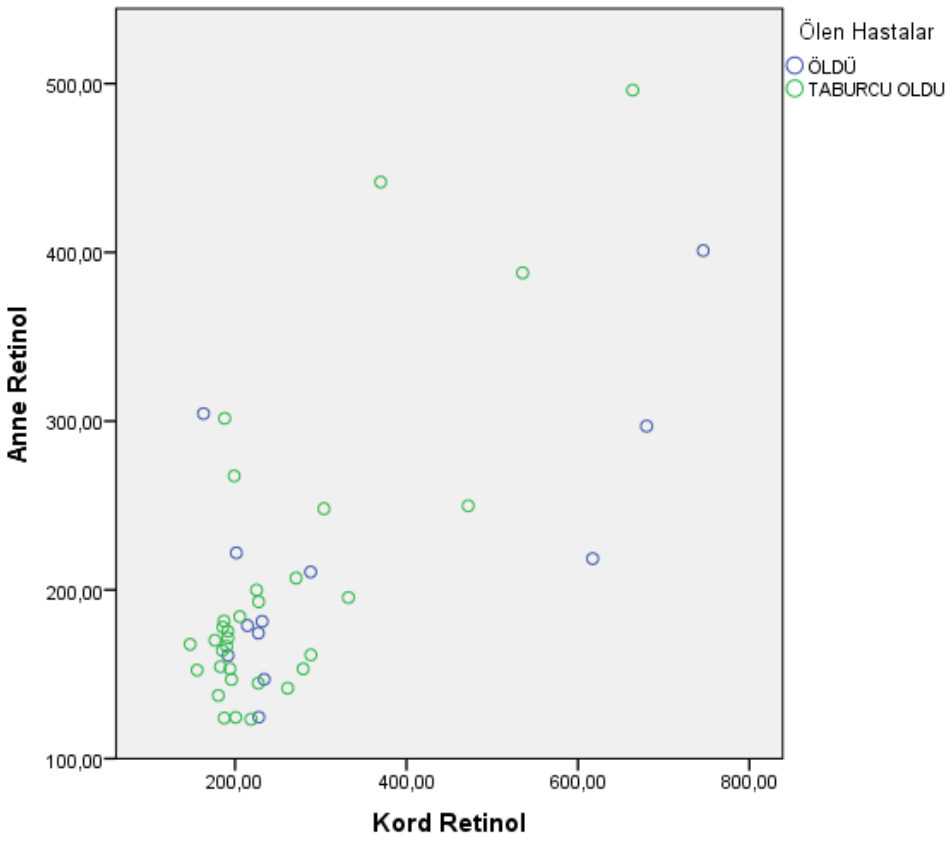
İVK	İVK YOK	24	13	0,42	12	25	0,57
	EVRE1	1	2		1	2	
	EVRE2	1	2		1	2	
	EVRE3	1	0		1	0	
SEPSİS	YOK	10	4	0,63	4	10	0,87
	ERKEN	6	5		4	7	
	GEÇ	11	8		7	12	
RDS	VAR	24	17	0,15	14	27	0,97
	YOK	3	0		1	2	
IUGR	VAR	8	6	0,69	5	9	0,87
	YOK	19	11		10	20	
MORTALİTE	ÖLDÜ	10	2	0,06	6	6	0,17
	TABURCU OLDU	17	15		9	23	
VİTAMİN TAKVİYESİ	ALMIŞ	3	1	0,34	2	2	0,48
	ALMAMIŞ	24	16		13	27	
DOĞUM ŞEKLİ	NSVY	3	1	0,55	3	1	0,07
	C/S	24	16		12	28	
ANTENATAL STEROİD	Tam kür	16	7	0,38	10	13	0,25
	Tek doz	1	2		0	3	
	YOK	10	8		5	13	
CİNSİYET	ERKEK	10	1	0,03	8	14	0,75
	KIZ	17	25		7	15	

4.8. Mortalite

Çalışmaya alınan 44 hastadan 32'si taburcu olurken 12'si neonatal ölüm kabul edildi. Bakılan retinol ve RBP düzeylerinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Kord retinol düzeyi (p:0,09), anne retinol düzeyi (p:0,22), kord RBP düzeyi (p: 0,51) ve anne RBP düzeyi (p:0,58) ile mortalite görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki yoktu (Tablo 12).

Kord retinol eksikliği olan 17 hastadan 2'si, eksiklik olmayan 27 hastadan 10'u öldü (p:0,06). Anne retinol eksikliği ile neonatal ölüm oranı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,17) (Tablo 13) (Şekil 10).

Hastaların demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Ölen hastaların ortalama doğum ağırlıkları 754±211 gr, taburcu olanların 1101±276 gr idi (p:0,00) ölen hastaların doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü. Ölen hastaların ortalama doğum haftası 25±2W, taburcu olan hastaların ortalama doğum haftası 28,6±1,3W (p:0,00), ölen hastaların doğum haftasının düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı. 5. dk APGAR skorunun ölen hastalarda ortalama 7,3±7,5 iken taburcu olan hastalarda 5,9±0,9 olduğu görüldü (p:0,31). Ölen hastaların ortalama anne yaşı 22,9±4,8, taburcu olanların 28±6,5 (p:0,011) idi (Tablo14).



Şekil 10. Ölen ve taburcu olan bebeklerin retinol düzeylerine göre dağılımı

Tablo 14. Ölen ve taburcu olan hastaların demografik veri analizi

	Öldü	Taburcu oldu	p
Doğum ağırlığı gr	754±211	1101±274	0,00
Doğum haftası	25,8±2,1	28.6±1,3	0,00
5. dk APGAR	7,3±7,5	5,9±0,9	0,31
ANNE YAŞI	22,9±4,8	28,4±6,5	0,011

Bu çalışmada takipsiz gebeliğin neonatal ölüm sıklığını artırdığını gördük. Gebelikleri takipli olan 37 annenin 7'sinin bebeği öldü gebeliği takipsiz olan 7 annenin 5'i nin bebeği öldü (p:0,04) (Tablo 14).

PDA tespit edilen 18 hastadan 4 ü öldü, EKO ile değerlendirilip PDA tespit edilmeyen 21 hastadan 3'ü öldü. 5 hasta EKO kontrolünden önce öldü ve PDA değerlendirilmesine alınmadı. PDA tespit edilen hastaların mortalite oranında bir artış tespit edilmedi.

Hastalardan 37'sinde (%84,1) NEK gelişmedi. Hastaların 7'sinde (%15,9) Evre 2 ve 3 NEK tespit edildi. YDYBÜ'ndeki yatışları sırasında bir süreliğine Evre1 NEK (NEK şüphesi) tanısı ile takip edilmiş olan hastalar NEK gelişmedi olarak değerlendirildi. NEK gelişen 7 hastanın 2' si öldü, NEK olmayan 37 hastanın 10'u öldü. Bu çalışmada NEK gelişen hastalarda mortalite sıklığında bir değişiklik bulunmadı (p:0,93).

Çalışmaya alınan 44 hastanın 37'sinde IVK görülmedi, bu hastalardan 10'u öldü. Evre 1 IVK tanısı ile takip edilen 3 hastanın 3'ü de taburcu olurken, Evre 2 IVK tanısı ile takip edilen 3 hastadan 1'i öldü. Evre 3 IVK tanısı ile takip edilen 1 hasta öldü. Sonuç olarak IVK ile mortalite görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,27).

Neonatal ölüm kabul edilen 12 hastanın 4'ü sepsis tanısı almazken 5'i ne erken 3'üne geç sepsis tanısı konuldu. Sepsis gelişiminin mortalite oranına etkisi bakıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,21).

Hastalarda RDS görülme sıklığı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı (p:0,87). Benzer şekilde IUGR ile mortalite arasındaki ilişki de anlamlı değildi (p:0,39).

Antenatal steroid uygulaması ve dozunun mortalite ile ilişkisi bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü (p:0,085) (Tablo 15).

Tablo 15. Ölen ve taburcu olan hastaların morbidite analizi

		Öldü	**Taburcu oldu**	**p**
Antenatal steroid	Tam kür	4	19	0,08
	Tek doz	0	3	
	Yok	8	10	
Gebelik takibi	Var	7	30	0,04
	Yok	5	2	
NEK	Yok (yok-şüpheli)	10	27	0,93
	Var (evre 2-3)	2	5	
İVK	İVK YOK	10	27	0,27
	EVRE1	0	3	
	EVRE2	1	2	
	EVRE3	1	0	
SEPSİS	YOK	4	10	0,21
	ERKEN	5	6	
	GEÇ	3	16	
RDS	VAR	11	30	0,8
	YOK	1	2	
IUGR	VAR	5	9	0,39
	YOK	7	23	
PDA	VAR	4	14	0,52
	YOK	3	18	

5. TARTIŞMA

Son yıllarda prematüre bakımında kaydedilen gelişmeler sayesinde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağ kalım oranları yükseldi. Bu sonuca bağlı olarak prematürelerde görülen BPD, ROP, NEK, İVK, PVL, sepsis gibi komplikasyonların sıklığı göreceli olarak artmıştır (66).

Retinolün epitel gelişim ve farklılaşması, immün sistem gibi birçok doku ve sistem üzerinde olumlu etkilerinin olduğu bilinmektedir (67-69). Bu nedenle prematüre bebeklerde görülen morbidite ve mortalite sebeplerini azaltmaya yönelik A vitamini takviyesinin araştırıldığı birçok çalışma yapılmış, bir kısmında plasebo ile aralarında anlamlı farklılıklar rapor edilmiştir (70).

Biz çalışmada bölgedeki anne ve bebek retinol ve retinol binding protein durumunu öğrenmeyi hem de mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştırmayı planladık. Zhang ve arkadaşları kord kanındaki retinol konsantrasyonunu baş çevresi ve doğum ağırlığı ile ilişkili bulmuştur (71). E. Tao ve arkadaşları 2020 yılında yayınlanan 208 bebeğin dahil edildiği çalışmalarında kord retinol düzeyinin geç pretermlerde görülen morbiditeler üzerine etkisini araştırmış, C/S ile doğan bebeklerde kord retinol düzeyini NSVY ile doğanlara oranla anlamlı olarak düşük bulmuştur. Aynı çalışmada gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet gibi niteliksel özelliklerin kord retinol düzeyi ile ilişkisi olmadığını bildirmiştir (72). Çalışmamızda kord ve annede bakılan retinol ve RBP düzeyinin doğum ağırlığı, cinsiyet, anne yaşı ve doğum şekli ile anlamlı bir ilişkisi yoktu.

Gebelikte maternal retinol seviyeleri artar ve A vitamini plasentadan esas olarak üçüncü trimesterde fetüse transfer edilir. Bu nedenle, erken doğmuş bebeklerin term bebeklere göre A vitamini yönünden hepatik depoları sınırlıdır, A vitamini ve RBP'nin plazma konsantrasyonunun term bebeğe göre daha düşük olması beklenir (73). Ancak retinol eksikliği olan annelerde plasentadan retinol transferinin arttığı bildirilmiştir, retinolün plasentadan transferi konusunda hala anlaşılmayan konular vardır (74).

Thoene ve arkadaşları 260 term bebeğin dahil edildiği 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında anne beslenmesi, anne, kord ve plasenta retinol düzeyinin birbiri ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Bu araştırmada; eksiklik <0,7 µmol/L, yetersizlik 0,7-1,05 µmol/L normal >1,05 µmol/L kabul edilmiş, %10,4 annede retinol düşüklüğü tespit edilmiş, kord retinol eksikliği görülme yüzdesi %75 olarak bildirilmiştir. Yetersizlik tespit edilen annelerin hesaplanan retinol plasental geçiş hızı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada retinolün transplasental geçiş hızı kord retinol/anne retinol x 100 formülü le hesaplanmış ve retinolün transplasental geçiş hızı ortalama değeri %52,6 bulunmuştur. Maternal retinol eksikliğinde transplasental geçiş arttığı için kord kanında term bebeğinkine benzer sonuçların alındığı yorumu yapılmıştır (74).

Bizim çalışmamızda anne retinol değerleri ortalaması kord retinol değerleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü. Çalışmamızda retinolün transplasental geçiş hızı ortalama %134,1±43,5 olarak yüksek hesaplandı. Çalışmamızda muhtemelen fetüsün retinol ihtiyacının kompanzasyonu olarak plasental geçiş hızı artmış ve annelerde retinol eksikliği de fazla olduğundan kord retinol düzeyleri anne retinol düzeylerinden yüksek saptanmıştır.

Mupanemunnda RH ve arkadaşları, 34 hafta dan küçük bebeklerin kord kanında ve annelerinde bakılan serum retinol ve retinol binding düzeylerini miad bebeklerin sonuçları ile karşılaştırmış. 24-33 hafta doğan bebeklerde kord kanında bakılan retinol düzeyi anneninkinden anlamlı derecede düşük bulunmuş ve anne kanı ile korelasyon göstermemiştir. Term bebeklerin kord kanındaki retinol düzeyi preterm bebeklerinkinden yüksek bulunmuştur (15). RBP konsantrasyonu da benzer bifazik patern göstermiştir (15). Deminice ve arkadaşları 180 anne – term bebeğin dahil edildiği 2018 de yayınlanan çalışmasında; annelerin serumunda, kolostrumda ve bebeklerinin kord kanında retinol düzeylerini değerlendirmiş. Anne retinol ortalama değeri 0,65±0,27 µmol/L, kord retinol ortalama değeri 0,36±0,18 µmol/L bulunmuştur. Annelerin %57,2'sinde serum retinol <0,7 µmol/L bulunmuş ve eksiklik olarak belirtilmiştir. Retinol düzeyi düşük annelerin bebeklerinin kord kanında da düşük düzeyde ölçülmüş, A vitamini alımı yeterli olan annelerin serumunda ve bebeklerinin kord kanında retinol seviyesinin yeterli olduğu görülmüştür (68).

Bizim çalışmamızda annelerde bakılan ortalama retinol değeri 206,49 ± 86,26 ng/ml olarak bulundu. Bu değer gelişmekte olan ülkelerin bildirdiği değerlere yakındı (68). Annelerin 29'unda (%65,9) retinol eksikliği tespit ettik, bu değer literatürdeki benzer çalışmalardan yüksek idi (68, 74-76). Annelerde görülen retinol eksikliğinin sebebinin bölgedeki beslenme alışkanlığı ve diyetle alım eksikliğine ve gebelik döneminde vitamin kullanımının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Lasisi AO ve arkadaşları annelerin sosyoekonomik durumunun ve antenatal özelliklerinin term bebeklerin serum retinol düzeylerine etkisini araştırdıkları makalelerinde; sosyoekonomik düzeyin düşük olmasının neonatal retinol düşüklüğü ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (69). Weinman ve arkadaşları 2007 yılında yayınlanan 120 preterm infantla (<30 W) yaptıkları çalışmasında, annelerin A vitamini açısından nutrisyon durumları incelenmiş %7,3 annenin A vitamini takviyesi aldığı %74,2 annenin diyet listesinin A vitamini yönü ile zengin olduğu görülmüştür. Retinol eksikliği sınırı olarak 20 µg/dL (yaklaşık 0.7 mmol/L) kabul etmişlerdir. İnfantların %40'ında 7. gün, %36'sında 28. gün retinol eksikliği tespit etmişlerdir (77). Çalışmamızda A vitamini takviyesi almanın anne ve kord retinol ve RBP düzeyi ile bir ilişkisi bulunmadı, ancak az sayıda vitamin takviyesi alan anne vardı, ekstra A vitamini takviyesi alan anne yoktu.

Çalışmamızda kord kanında bakılan ortalama retinol değeri 273,73 ± 150,03 ng/ml olarak bulundu. 17 (%38,6) bebekte kord retinol eksikliği tespit edildi. Literatürde de pretermlerde benzer eksiklik oranları rapor edilmiştir (68, 72). Tao ve arkadaşları yaptıkları araştırmada WHO verilerine uygun olarak 0,7 µmol/L nin (= 19,6 µg/dL = 196 ng/mL) altındaki değerleri eksiklik olarak kabul etmişler ve %37,5 bebekte kord retinol düzeyini eksik bulmuşlardır (72).

Çalışmamızda anne retinol seviyeleri ile kord retinol seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. Ancak anne RBP değerleri ile kord RBP değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürdeki çalışmaların birçoğunda anne retinol ile kord retinol arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (68, 69, 74, 76, 78).

Shangguan ve arkadaşlarının çalışmasında preeklampsinin serum RBP-4 ile ilişkisini araştırmak için 27 gebe olmayan sağlıklı kadın ile 53 gebe kadının 3. trimesterde alınan kan örneklerindeki RBP-4 düzeyleri incelenmiş. Gebe olmayan

kadınlarda RBP-4 ortalama değeri 3,16 ng/ml, 27 sağlıklı gebede ortalama RBP-4 değeri 2,65 ng/ml bulunmuştur (79). Benzer bir çalışmada Seol HJ ve arkadaşları anne ve kord RBP-4 düzeyi ile preeklampsi gelişmesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Bu çalışmada sağlıklı gebelerde anne serum RBP-4 ortanca değeri 202 µg/ml, kord RBP-4 ortanca değeri 193 µg/ml bulunmuştur (80). Yine Gursoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2. Trimesterdeki sağlıklı gebelerde bakılan RBP-4 düzeyi ortalaması 103,1±24,4 µg/ml bulunmuştur (78). Bizim çalışmamızda Annelerde bakılan ortalama RBP değeri 1.04 ± 0.97 ng/ml, kord kanında bakılan ortalama RBP değeri 7,88 ± 5,6 ng/ml idi. Çalışmamızda retinol değerlerinde olduğu gibi, kord RBP değerleri ortalaması da anne RBP değerleri ortalamasından anlamlı olarak yüksekti.

Literatürde eksiklik olmayan bireylerde retinol/RBP oranı molar olarak 1 olduğu, ancak eksiklik durumunda bu oranın değişebildiği bildirilmiştir (77). Annelerin ortalama retinol değerleri 206,49 ng/ml molar olarak 0.73 mmol/L idi, RBP değerleri ortalaması 1.04 ng/ml molar olarak 0.49 mmol/l olarak hesaplandı, dolayısıyla anneler için retinol/RBP oranı 1.48 idi. Kord kanı ortalama retinol değeri 273.73 ng/ml molar olarak 0.98 mmol/L, ortalama RBP değeri 7.88 ng/ml molar olarak 3.75 mmol/L idi, kord kanında retinol/RBP oranı 0.26 olarak hesaplandı. İntrauterin hayatta fetüs ve plasenta RBP sentezinden sorumludur, anneden RBP geçişi olmaz, bununla birlikte retinol kaynağı annedir (81). Sonuçlarımız göstermektedir ki retinol eksikliği olan annenin bebeğinde retinol taşıyıcı protein olan RBP nin sentezi artmaktadır. Bu sonuç mevcut literatür bilgilerine göre bir ilktir, daha önce bildirilmemiştir. Bu durumda kord kanında retinol eksikliğinin anneye göre daha az oluşu da buna bağlı olabilir. Muhtemelen bu durum retinol eksikliği olan annelerde fetüsü koruyucu etki olarak plasental ve fetüs RBP sentezinin arttığını göstermektedir.

Annede ek hastalığın olup olmamasına bakıldığında anne RBP düzeyi ek hastalığı olmayanlarda anlamlı olarak yüksekti (p:0,029). Ek hastalık açısından HT, preeklampsi, hipotiroidi, anemi, üriner enfeksiyon, EMR olan annelere bakıldı. Ek hastalığı olmayan annelerle (n=15), anemi tespit edilen annelerin (n=2) RBP düzeyleri karşılaştırıldığında anemik annelerin RBP düzeyi düşük olduğu görüldü (p:0,037). Yine HT olan annelerle (n=6) ek hastalığı olmayan annelerin RBP değerleri kıyaslandığında fark anlamlıydı (p:0,043). HT tanısı olan annelerin RBP düzeyi daha

düşüktü. Shangguan ve arkadaşlarının çalışmasında 27 sağlıklı gebe ve 26 preeklampsi tanısı almış gebeden alınan kan örneklerindeki RBP-4 düzeyleri incelenmiş, sağlıklı gebede ortalama RBP 2,65 ng/ml, preeklampsi tanısı almış gebede ortalama RBP-4 değeri 4,27 ng/ml bulunmuştur (79). Ancak benzer bir çalışmada Seol HJ ve arkadaşları 16 sağlıklı 16 preeklampsi tanılı anne-bebeğin dahil edildiği çalışmalarında, hem anne hem kord RBP-4 düzeyini preeklampsi tanısı alan hastalarda anlamlı olarak düşük bulmuşlardır (80). RBP'nin insülin direnci, metabolik sendrom, tip 2 DM, obezite ve dislipidemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (82, 83) Gursoy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabet için riskli gurupta anne RBP-4 düzeyleri bakılmıştır riskli olan gurupla kontrol gurubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,055) (78). Ayrıca Liu ve arkadaşları 2020 yılında yayınlanan 1977 gebenin dahil edildiği anne retinol düzeyi ile CBC parametreleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında retinol düzeyi düştükçe anemi görülme sıklığının arttığını bildirmiştir (84).

Yeni Zellanda da Inder ve arkadaşları derlediği bir meta analizde ÇDDA bebeklerden korddan, doğumdan sonra ilk 48 saat içinde annelerinden ve sonra takipte bebeklerden 7. günde ve 28. günde A vitamini düzeyi bakılmış. Çalışmada antenatal steroid alan bebeklerin kord retinol düzeyinin antenatal steroid almayanlara kıyasla yüksek olduğu görülmüştür. Doğumdan sonraki retinol düzeyinin antenatal steroid ile ilişkisi bulunmuşken, 7. ve 28. günlerde bakılan retinol düzeyinin postnatal steroid alanlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (50). Chen ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladığı <29 hafta ve/veya <1250 gr 115 prematüre bebeğin dahil edildiği 7 yılda vakaların toplandığı Tayvan'daki çalışmada; ilk 48 saat içinde, 7, 14 ve 28. günlerde ayrıca postnatal 36. günde retinol düzeyi bakılmış. İlk 48 saat içinde bakılan retinol düzeyi <20 µg/dl düşüklük ve <10 µg/dl ise eksiklik olarak kabul edilmiş, retinol düzeyi bir kereden fazla <20 µg/dl olan bebeklerde kalıcı retinol yetersizliği, <10 µg/dl olması halinde kalıcı retinol eksikliği olarak tanımlanmıştır. Çalışmada antenatal steroid uygulamasının doğum retinol düzey üzerine ve postnatal steroid uygulamasının takip eden kontrollerde bakılan retinol düzeyi üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (51). Bizim çalışmamızda tek doz ya da tam kür antenatal steroid uygulamasının annede ve kordda bakılan retinol düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Ancak antenatal steroid uygulaması ile kord RBP arasında negatif korelasyon

vardı ve istatiksel olarak da tek doz veya tam kür steroid alan grupta (n=26) almayanlara göre (n=18) kord RBP daha düşüktü. Bu ilişki anne RBP için geçerli değildi. Ayrıca antenatal steroid almış olmanın kord ve anne retinol eksikliği görülme sıklığını değiştirmediği görüldü. Antenatal steroid uygulaması plasental RBP sentezini baskılıyor olabilir. Literatürde steroidin bu etkisine ilişkin herhangi bir bilgi bildirilmemiştir.

A vitamini, epitel hücrelerinin büyümesinden, farklılaşmasından ve bütünlüğünden sorumludur; özellikle akciğer ve retinanın gelişiminde önemli bir rol oynar. Bu nedenle prematüriteliğe bağlı BPD başta olmak üzere morbiditelerin gelişmesinde A vitamini eksikliğinin olumsuz yönde katkısı olduğu düşünülmektedir (20, 32, 85).

Chen ve arkadaşlarının çalışmasında bebeklerdeki retinol eksikliğinin (<10 µg/dl) RDS ve NEK oranını artırdığını bildirmiştir (51). E. Tao ve arkadaşları 2020 yılında yayınlanan çalışmalarında kord retinol düzeyinin morbiditelerle ilişkisini araştırmışlardır RDS ile anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (72). Bizim çalışmamızda kord ve anne de retinol eksikliği olup olmamasının surfaktan ihtiyacını ya da RDS gelişimini değiştirmediği görüldü. Ne annede ne de kordda bakılan retinol ve RBP düzeyinin RDS gelişimi üzerine etkisi yoktu.

Çalışmamızda kord ya da anne retinol ve RBP düzeyi ile PDA tespit edilme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Kord ve anne retinol eksikliğinin olup olmamasına bakılarak PDA karşılaştırması yapıldığında da anlamlı bir fark bulunmadı. Chen ve arkadaşları çalışmasında da retinol eksikliğinin (<10 µg/dl) PDA tespit edilme oranını değiştirmediği bildirmiştir (51).

Araki ve arkadaşlarının yaptığı, dört çalışmanın dahil edildiği toplam 1.011 hastalık meta analizde A vitamini takviyesi alanlarla almayanların mortaliteleri, MV de kalma süreleri, IVK, ROP, NEK arasında fark bulunamadığı bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda da kord retinol, kord RBP, anne retinol, anne RBP düzeyleri ile NEK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Aynı zamanda kord ve anne retinol eksikliği ile NEK gelişme sıklığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Inder ve arkadaşlarının çalışmada IVK ile retinol düzeyinin arasında ilişki bulmamışlardır (50). Benzer olarak Chen ve arkadaşlarının çalışmasında IVK ile retinol eksikliği arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bildirmemiştir (51). Araki ve arkadaşlarının meta analizinde de A vitamini takviyesi alanlarla almayanlar arasında IVK görülme sıklığı açısından bir ilişki bulmamıştır (20). Bizim çalışmamızda IVK açısından bakıldığında IVK görülme sıklığı ve evresi ile kord retinol, kord RBP, anne retinol ve anne RBP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Anne ve kord retinol düzeylerinde eksiklik görülme durumuna bakılarak karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak IVK gelişme oranında bir değişiklik olmadığı görüldü. Benzer bulgular PVL için de geçerliydi.

ROP, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı küçük prematürelerin immatür retinal damarlarının serbest oksijen radikalleri, hipoksi veya hiperkarbi, enfeksiyon gibi faktörler nedeniyle anormal proliferasyonuna bağlı oluşan ve patogenezi tam olarak bilinmeyen fizyopatolojik bir durumdur. Retinol retinal opsin ile birleşip karanlıkta görmede önemli olan rod hücreleri için gerekli rodopsin pigmentinin oluşmasına yardım eder (16).

Prematüre retinopatisinin patogenezinde vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) önemli bir role sahiptir. Retinoik asid neovasküler fazda VEGF ekspresyonunu inhibe edip hatalı epitelizasyonun önüne geçebilir. Retinoidlerin, VEGF ekspresyonunu inhibe ederek oldukça güçlü bir antianjiyojenik aktivite sergilediği düşünülmektedir (47).

Mactier ve arkadaşlarının çalışmasında postnatal 2. günden itibaren enteral beslenme başlanıncaya kadar ya da 2 hafta süre ile haftada 3 kere 10000 IÜ IM A vitamini replasmanı verilmiş, 7. ve 28. günde retinol düzeyleri bakılmış, replasman almayanlarla kıyaslanmıştır. Erken dönemde yüksek doz A vitamini desteğinin ROP u engellemek açısından faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (12). Darlow ve arkadaşları 9 çalışmayı dahil ettikleri bir meta analizde A vitamininin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere proflaktik uygulanmasının ROP riskini azaltabileceği kanaatine varmıştır (48). Agrawal ve arkadaşları, 2021 yılında yayınlanan çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerdeki mikro besin eksikliğinin ROP gelişimi üzerine etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmaya <37 haftadan ve <1700 gr'dan küçük

bebekler dahil edilmiş, PM 40. haftaya kadar takip edilmiş anne, kord ve bebekten kan alınarak retinol değerleri bakılmıştır. Kord retinol düzeyi ROP gelişimi ile ilişkili bulunmuş, retinol düzeyi düştükçe ROP görülme oranının arttığı bildirilmiştir (49).

Ancak retinol düşüklüğü ile ROP arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirten yayınlar da mevcuttur. Araki ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde A vitamini takviyesi alanlarla almayanlar arasında ROP gelişme sıklığı açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (20). Benzer olarak T E Inder ve arkadaşlarının çalışmasında ROP gelişme sıklığı ile retinol düzeyi arasında bir ilişki bildirilmemiştir (50). Chen ve arkadaşları, çalışmalarında benzer şekilde retinol eksikliği ile ROP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirilmiştir (51).

Çalışmamızda her ne kadar anne ve kordda bakılan hem retinol hem de RBP düzeylerinin ROP gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığını görmüş olsak da ROP evresi arttıkça kord retinol, kord RBP, anne retinol ve anne RBP düzeylerinin düştüğünü gözlemledik.

Araştırmacılar, pretermlerin plazma A vitamini düzeylerinin BPD gelişimine etkisini araştırmış ve düşük A vitamini konsantrasyonunun BPD gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Literatürde BPD gelişen bebeklerde A vitamini düzeyi gelişmeyenlere göre daha düşük bulunmuştur (51, 70, 86, 87).

Inder ve arkadaşlarının derlediği meta analizde kord ve 7.-28. gün alınan kanda retinol düzeyinin düşüklüğü ile BPD gelişimi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (50). Başka bir meta analizde Araki ve arkadaşları 28. günde BPD riskinde replasman alan gurupla plasebo arasında anlamlı bir fark bulamazken, PM 36. günde BPD riskinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir (20).

Biz çalışmamızda BPD gelişimi ve evresi üzerine anne ve kord retinol düzeyinin etkisi olmadığını saptadık. RBP ile BPD gelişimi arasında da ilişki saptanmadı. Ölmeyen hastalar arasında kord retinol düzeyi düştükçe bebeklerin O_2 alma sürelerinin uzadığını, kord retinol ile oksijen alma süresi arasında pozitif korelasyon olduğunu ancak anne retinol, anne RBP ve kord RBP düzeylerinin O_2 alma süresi üzerine etkisi olmadığını gördük.

Kiatchoosakun P. ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada; ÇDDA prematürelerde A vitamininin IM (5.000 IU/ haftada 3 gün) replasmanının serum A vitamini düzeyini artırmış, bu artış hipervitaminoza sebep olmadan, O2 alma ve hastanede kalma süresini anlamlı bir şekilde kısalttığını bildirmiştir. Bu çalışmada replasman alanlarda O2 alma süresi 29.8+/-5.1 gün iken almayanlarda 58.2 +/- 9.1 gün bulunmuştur (88). Aynı çalışmada IM A vitamini replasmanı alan bebeklerle almayanlar arasında MV'de kalma süresinde anlamlı fark bulunmuştur. Replasman alanlarda MV de kalma süresi 10.8 +/-3.1 gün , iken almayanlarda 26.1 +/- 6.4 gündür (88). Bununla birlikte MV de kalma süresi ile kord retinol düzeyi arasında ilişki olmadığını rapor eden çalışmalar da mevcuttu (20, 89). Bizim çalışmamızda ölen hastalar hariç tutulduğunda kord retinol düzeyi ile ventilatörde kalma süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu.

Chen ve arkadaşları erken ve geç sepsisle doğumdaki ve takipteki retinol düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını rapor etmiştir (51). E. Tao ve arkadaşlarının da çalışmalarında benzer bulgular elde etmiştir (72). Zhang ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında sepsis olan çocuklarla kontrol gurubunun retinol düzeyleri karşılaştırılmış ve sepsisli çocuklarda retinol düzeyleri daha düşük bulunmuş ayrıca retinol düşüklüğü eşlik eden sepsisli çocuklarda septik şok görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (90).

Bizim çalışmamızda anne ve kord kanında bakılan retinol ve RBP düzeyinin erken ve geç sepsis gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü.

Inder ve arkadaşları çalışmalarında bebeklerde kord kanında, 7. günde ve 28. günde bakılan retinol düzeyi ile mortalite atasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Ölen bebeklerin %42 sinde retinol düzeyi ciddi eksik (<100µg/l) bulunmuştur (50)

Araki ve arkadaşlarının meta analizinde A vitamininin mortaliteye ilişkisi bulunmamıştır (20). Benzer şekilde Principi ve arkadaşlarının derlediği bir meta analizde de kord retinol eksikliğinin mortalite ile ilişkisi olmadığı bildirilmiştir (89).

Çalışmamızda anne ve kordda bakılan retinol ve RBP düzeylerinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı görüldü. Anne ve kord retinol eksikliği ile neonatal ölüm oranı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Hastaların demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Ölen hastaların doğum ağırlığının daha düşük ve doğum haftasının daha küçük olduğu görüldü. Ölen hastaların ortalama anne yaşının 22,9±4,8, taburcu olanlardan 28±6,5 (p:0,011) daha düşük olduğu görüldü. Demirci ve arkadaşları 2016 yılında yayınlanan 2017 gebenin dahil edildiği çalışmalarında daha genç anne yaşının erken doğum, fetal ölüm ve neonatal ölüm riskini artırdığını bildirmiştir (91).

Bu çalışmada takipsiz gebeliğin neonatal ölüm sıklığını artırdığını gördük. Gebelikleri takipli olan 37 annenin 7'sinin bebeği öldü, gebeliği takipsiz olan 7 annenin 5'i nin bebeği öldü. Bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı. Tıraş ve arkadaşları çalışmalarında neonatal ölüm için gebeliğin takipsiz olmasının, annenin ilkokulu bitirmemiş olmasının, prematüriteliğin ve gebelik komplikasyonlarının risk faktörü olduğunu bildirmiştir (92). Bodur ve arkadaşları 444 neonatal ölüm, 541 kontrol gurubunun dahil edildiği çalışmalarında gebelik izlem sayı ve niteliğinin neonatal ölüm ile ilişkili bulunduğunu belirtmiştir (93).

PDA, NEK, IVK, Sepsis gibi morbiditeler arasında mortalite açısından anlamlı fark yoktu.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya toplam 44 prematüre bebek dahil edildi. Tüm bebeklerin ortalama gestasyonel yaş 27,8 ±2 hafta. Doğum ağırlıklarının ortalaması 1007 ± 300 g idi. Bebeklerin %50'si kız %50'si erkekti. Anne yaşı ortalaması 26,9±6,5 idi. Hastaların ortalama O_2 alma süreleri 41±29 gündü.

2. Kord ve anne retinol ve RBP düzeyi ile doğum ağırlığı, doğum şekli, cinsiyet, IUGR, APGAR, Vitamin takviyesi almış olmak, gebelik takibi nin arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

3. Kord ve anne retinol eksikliği ile doğum ağırlığı, doğum şekli, IUGR, APGAR, Vitamin takviyesi almış olmak, gebelik takibi ve antenatal steroid uygulaması arasında anlamlı bir ilişki yoktu.

4. Erkek bebeklerin ortalama kord retinol değeri 244±102, kız bebeklerin ortalama kord retinol değeri 303±184 idi. 22 erkek bebekten 12'sinde retinol eksikliği tespit edilirken 22 kız bebeğin 5'inde eksiklik vardı, bu da erkek bebeklerde kord retinol eksikliğinin kız bebeklere göre anlamlı olarak daha sık olduğunu gösterdi. Bununla birlikte anne retinol eksikliğinin cinsiyetle ilişkisi olmadığı görüldü.

5. Çalışmaya alınan 44 hastanın 17'sinin (%38,6) kord retinol eksikliği varken, annelerin ise 29'unda (%65,9) retinol eksikliği tespit edildi. Retinol eksikliği tespit edilen 29 annenin 15'inin bebeklerinde de kord retinol eksikliği mevcuttu. Retinol eksikliği olmayan 15 annenin 2'sinin bebeklerinde kord retinol eksikliği vardı. Ancak bu bulgular istatistik olarak anlamlı değildi.

6. Retinol eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ gelişmekte olan ülkeler için A vitamini desteğini gebelerde ve laktasyon döneminde önermiştir. Biz çalışmada bölgedeki anne ve bebek retinol ve retinol binding protein durumunu öğrenmeyi hem de mortalite ve morbidite üzerine etkisini araştırmayı planladık. Bulgularımız bize gösterdi ki bölgemizdeki annelerde retinol eksikliği görülme

oranı oldukça yüksek, aynı zamanda vitamin takviyesi alan anne sayısı ve vitamin kullanım süreleri düşük. Ülkemizde ve özellikle bölgemizde bu konu ile ilgili literatür bilgisi oldukça sınırlıdır. A vitamini eksikliğinin olası olumsuz etkileri göz önüne alındığında bu konunun üzerine düşülmesi gerektiği kanaatindeyiz.

7. Annelerde bakılan ortalama retinol değeri 206,49 ± 86,26 olarak bulundu. Kord kanında bakılan ortalama retinol değeri ise 273,73 ± 150,03 idi. Anne retinol değerleri ortalaması kord retinol değerleri ortalamasından düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı. Anne retinol seviyeleri ile kord retinol seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü (r:0,427 p:0,004).

8. Retinolün transplasental geçiş hızı ortalama %134,1±43,5 olarak hesaplandı. Bu değerin yüksek olması bize anne retinol düzeyi düşüklüğünün plasental geçiş hızının arttırdığını düşündürdü.

9. Çalışmamızda muhtemelen fetüsün retinol ihtiyacının kompanzasyonu olarak plasental geçiş hızı artmış ve annelerde retinol eksikliği de fazla olduğundan kord retinol düzeyleri anne retinol düzeylerinden yüksek saptanmıştır.

10. Annelerde bakılan ortalama RBP değeri 1.04 ± 0.97 olarak bulundu. Kord kanında bakılan ortalama RBP değeri 7,88 ± 5,6 idi. Kord RBP değerleri ortalaması anne RBP değerleri ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulundu. Ancak anne ve kord RBP değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmadı.

11. Çalışmamızda retinol değerlerinde olduğu gibi kord RBP değerleri ortalaması anne RBP değerleri ortalamasından anlamlı olarak yüksekti. Literatürde eksiklik olmayan bireylerde retinol/RBP oranı molar olarak 1 olduğu, ancak eksiklik durumunda bu oranın değişebildiği bildirilmiştir. Annelerin ortalama retinol değerleri 206,49 ng/ml molar olarak 0.73 mmol/L idi, RBP değerleri ortalaması 1.04 ng/ml molar olarak 0.49 mmol/l olarak hesaplandı, dolayısıyla anneler için retinol/RBP oranı 1.48 idi. Kord kanı ortalama retinol değeri 273.73 ng/ml molar

olarak 0.98 mmol/L, ortalama RBP değeri 7.88 ng/ml molar olarak 3.75 mmol/L idi, kord kanında retinol/RBP oranı 0.26 olarak hesaplandı.

12. İntrauterin hayatta fetüs ve plasenta RBP sentezinden sorumludur, anneden RBP geçişi olmaz, bununla birlikte retinol kaynağı annedir. Sonuçlarımız göstermektedir ki retinol eksikliği olan annenin bebeğinde retinol taşıyıcı protein olan RBP nin sentezi artmaktadır. Bu sonuç mevcut literatür bilgilerine göre bir ilktir, daha önce bildirilmemiştir. Bu durumda kord kanında retinol eksikliğinin daha az oluşu da buna bağlı olabilir. Muhtemelen bu durum retinol eksikliği olan annelerde fetüsü koruyucu etki olarak plasental ve fetüs RBP sentezinin arttığını göstermektedir.

13. Antenatal steroid uygulamasının annede bakılan retinol ve RBP düzeyi üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Benzer olarak antenatal steroid uygulamasının kord retinol düzeyi üzerine de etkisi olmadığı görüldü. Ancak antenatal steroid uygulaması ile kord RBP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı, steroid almayan grupta tam kür alan gruba göre kord RBP düzeyi daha yüksekti (p:0,005). Antenatal steroid uygulaması plasental RBP sentezini baskılıyor olabilir. Steroidin bu etkisine ilişkin herhangi bir bilgi bildirilmemiştir.

14. Kord ve anne retinol düzeyinin eksik olup olmamasının surfaktan ihtiyacını değiştirmediği aynı şekilde RDS görülmesi ve PDA tespit edilmesi üzerine de etkisi olmadığı bulundu.

15. Retinol ve RBP düzeyinin RDS, NEK gelişimi ve PDA tespit edilmesi üzerine etkisi incelendiğinde bir korelasyon bulunmadı.

16. Kord retinol eksikliği ile NEK gelişme sıklığı karşılaştırıldığında eksiklik görülen 17 hastadan 5'inde evre2-3 NEK gelişirken kord retinol düzeyi normal olan 27 hastanın 2'si NEK tanısı aldı ancak bu değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anne retinol eksikliği de NEK gelişimi açısından anlamlı bulunmadı.

17. IVK açısından bakıldığında IVK evresi ile kord retinol, kord RBP, anne retinol ve anne RBP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

18. Anne ve kord retinol düzeylerinde eksiklik görülme durumuna bakılarak karşılaştırma yapıldığında IVK gelişme oranında bir değişiklik olmadığı görüldü. Benzer şekilde PVL gelişme sıklığının ne kord retinol eksikliği ile ne de anne retinol eksikliği ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

19. Kord retinol eksikliği olan hastalarda taburculuk sırasında O_2 ihtiyacının daha sık olduğu görülmüş olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

20. Retinol ile oksijen alma süresi arasında pozitif korelasyon olduğu ancak anne retinol, anne RBP ve kord RBP düzeylerinin O_2 alma süresi üzerine etkisi olmadığını görüldü.

21. Anne retinol eksikliği ve taburculuk sırasındaki O_2 ihtiyacı ve BPD gelişimi arasında anlamlı ilişki yoktu.

22. Çalışmamızda BPD gelişimi ve evresi üzerine anne ve kord retinol düzeyinin etkisi olmadığı bulunmuştur. RBP ile BPD gelişimi arasında da ilişki saptanmadı. Ancak ölmeyen hastaların oksijen alma sürelerine bakıldığında ortalama O_2 alma süreleri 41±29 gündü. Kord retinol düzeyi düştükçe bebeklerin O_2 alma sürelerinin uzadığını, kord retinol ile oksijen alma süresi arasında negatif korelasyon olduğu (r:-0,375 p:0,035) ancak anne retinol, anne RBP ve kord RBP düzeylerinin O_2 alma süresi üzerine etkisi olmadığını görüldü.

23. Kord retinol düzeyi ile ventilatörde kalma süresi arasında anlamlı korelasyon yoktu. (r:0,14 p:0,35)

24. Anne ve kordda bakılan hem retinol hem de RBP düzeylerinin ROP gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığını gördük.

25. Çalışmamızda ROP Eversi arttıkça kord retinol, kord RBP, anne retinol ve anne RBP düzeylerinin düştüğünü gözlemledik ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı değildi.

26. Kord ve anne kanında bakılan retinol ve RBP düzeyinin erken ve geç sepsis gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü.

27. Kord ve anne retinol düzeylerinin eksik olup olmamasına bakılarak karşılaştırma yapıldığında sepsis gelişme oranında bir değişiklik olmadığı görüldü

28. Çalışmaya alınan 44 hastadan 32'si taburcu olurken 12'si neonatal ölüm kabul edildi. Bakılan retinol ve RBP düzeylerinin mortalite üzerine etkisinin olmadığı görüldü.

29. Kord ve anne retinol eksikliği ile neonatal ölüm oranı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmadı.

30. Hastaların demografik özelliklerinin mortalite ile ilişkisi değerlendirildi. Ölen hastaların ortalama doğum ağırlıkları 754±211 gr, taburcu olanların 1101±276 gr idi (p:0,00) ölen hastaların doğum ağırlığının daha düşük olduğu görüldü.

31. Ölen hastaların ortalama doğum haftası 25±2W, taburcu olan hastaların ortalama doğum haftası 28,6±1,3W (p:0,00), ölen hastaların doğum haftasının düşük olması istatistiksel olarak anlamlıydı.

32. Ölen hastaların ortalama anne yaşı 22,9±4,8, taburcu olanların 28±6,5 (p:0,011) idi. Anne yaşının genç olmasının neonatal mortalite oranını artırdığı görüldü.

33. Bu çalışmada takipsiz gebeliğin neonatal ölüm sıklığını artırdığını gördük. Gebelikleri takipli olan 37 annenin 7'sinin bebeği öldü gebeliği takipsiz olan 7 annenin 5'i nin bebeği öldü (p:0,04).

34. PDA, NEK, IVK, Sepsis gibi morbiditeler arasında mortalite açısından anlamlı fark yoktu.

35. Hastalarda RDS görülme sıklığı ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Benzer şekilde IUGR ile mortalite arasındaki ilişki de anlamlı değildi.

36. Antenatal steroid uygulaması ve dozunun mortalite ile ilişkisi bakıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz R, Carvalho Dos Santos C, et al. Vitamin A and Pregnancy: A Narrative Review. Nutrients. 2019;11(3).
2. Lanska DJ. Chapter 29: historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: overview and fat-soluble vitamin A. Handbook of clinical neurology. 2010;95:435-44.
3. Kosek M, Oberhelman RA. Unraveling the contradictions of vitamin A and infectious diseases in children. The Journal of infectious diseases. 2007;196(7):965-7.
4. Blomhoff R, Green MH, Green JB, Berg T, Norum KR. Vitamin A metabolism: new perspectives on absorption, transport, and storage. Physiological reviews. 1991;71(4):951-90.
5. Pryor WA, Stahl W, Rock CL. Beta carotene: from biochemistry to clinical trials. Nutrition reviews. 2000;58(2 Pt 1):39-53.
6. Marceau G, Gallot D, Lemery D, Sapin V. Metabolism of retinol during mammalian placental and embryonic development. Vitamins and hormones. 2007;75:97-115.
7. Spiegler E, Kim YK, Wassef L, Shete V, Quadro L. Maternal-fetal transfer and metabolism of vitamin A and its precursor β-carotene in the developing tissues. Biochimica et biophysica acta. 2012;1821(1):88-98.
8. Takahashi YI, Smith JE, Goodman DS. Vitamin A and retinol-binding protein metabolism during fetal development in the rat. The American journal of physiology. 1977;233(4):E263-72.
9. Brandt RB, Mueller DG, Schroeder JR, Guyer KE, Kirkpatrick BV, Hutcher NE, et al. Serum vitamin A in premature and term neonates. The Journal of pediatrics. 1978;92(1):101-4.
10. Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Liver vitamin A reserves of very low birth weight neonates. Pediatric research. 1985;19(9):892-3.
11. Tammela O, Aitola M, Ikonen S. Cord blood concentrations of vitamin A in preterm infants. Early human development. 1999;56(1):39-47.

12. Mactier H, McCulloch DL, Hamilton R, Galloway P, Bradnam MS, Young D, et al. Vitamin A supplementation improves retinal function in infants at risk of retinopathy of prematurity. The Journal of pediatrics. 2012;160(6):954-9.e1.
13. Woodruff CW, Latham CB, Mactier H, Hewett JE. Vitamin A status of preterm infants: correlation between plasma retinol concentration and retinol dose response. The American journal of clinical nutrition. 1987;46(6):985-8.
14. Garofoli F, Mazzucchelli I, Decembrino L, Bartoli A, Angelini M, Broglia M, et al. Levels and effectiveness of oral retinol supplementation in VLBW preterm infants. International journal of immunopathology and pharmacology. 2018;32:2058738418820484.
15. Mupanemunda RH, Lee DS, Fraher LJ, Koura IR, Chance GW. Postnatal changes in serum retinol status in very low birth weight infants. Early human development. 1994;38(1):45-54.
16. Mactier H. Vitamin A for preterm infants; where are we now? Seminars in fetal & neonatal medicine. 2013;18(3):166-71.
17. Chambon P. A decade of molecular biology of retinoic acid receptors. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 1996;10(9):940-54.
18. Radhika MS, Bhaskaram P, Balakrishna N, Ramalakshmi BA, Devi S, Kumar BS. Effects of vitamin A deficiency during pregnancy on maternal and child health. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2002;109(6):689-93.
19. McCauley ME, van den Broek N, Dou L, Othman M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. The Cochrane database of systematic reviews. 2015;2015(10):Cd008666.
20. Araki S, Kato S, Namba F, Ota E. Vitamin A to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(11):e0207730.
21. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. Neonatology. 2017;111(4):331-6.

22. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, Uras N, Demirel N, Kırımi E, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. 2014;27(4):411-5.
23. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdeve O, Uras N, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. American journal of perinatology. 2012;29(2):95-100.
24. Keiser A, Bhandari VJAjop. The role of surfactant therapy in nonrespiratory distress syndrome conditions in neonates. 2016;2(01):001-8.
25. Tanı YE, Rehberi T. Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
26. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. American family physician. 2007;76(7):987-94.
27. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. Respiratory care. 2003;48(3):279-86; discussion 86-7.
28. Yadav S, Lee B, Kamity R. Neonatal Respiratory Distress Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.
29. Martin RJ, Fanaroff AA. The preterm lung and airway: past, present, and future. Pediatrics and neonatology. 2013;54(4):228-34.
30. Tao EF, Yuan TM. [Vitamin A level and diseases of premature infants]. Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics. 2016;18(2):177-82.
31. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. 2011;183(12):1715-22.
32. Takahashi Y, Miura T, Takahashi K. Vitamin A is involved in maintenance of epithelial cells on the bronchioles and cells in the alveoli of rats. The Journal of nutrition. 1993;123(4):634-41.
33. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? Seminars in fetal & neonatal medicine. 2015;20(4):272-7.

34. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. Pediatrics. 2010;125(5):1020-30.
35. Terek D, Yalaz M, Ulger Z, Koroglu OA, Kultursay N. Medical closure of patent ductus arteriosus does not reduce mortality and development of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences. 2014;19(11):1074-9.
36. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. Seminars in perinatology. 2013;37(2):102-7.
37. Mitra S, Rønnestad A, Holmstrøm H. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? Congenital heart disease. 2013;8(6):500-12.
38. Köksal N, Aygün C, Uras N. PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A YAKLAŞIM REHBERİ 2016.
39. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;6(6):Cd004213.
40. Linder N, Bello R, Hernandez A, Rosen C, Birk E, Sirota L, et al. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? American journal of perinatology. 2010;27(5):399-404.
41. Katakam LI, Cotten CM, Goldberg RN, Dang CN, Smith PB. Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. American journal of perinatology. 2010;27(5):425-9.
42. Köksal N, Aygün C, Uras NJTPA. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebekte patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi. 2018;53(Supp: 1):76-87.
43. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. The Journal of pediatrics. 2014;164(3):510-4.e1.
44. Wu GR, Jing S, Momma K, Nakanishi T. The effect of vitamin A on contraction of the ductus arteriosus in fetal rat. Pediatric research. 2001;49(6):747-54.

45. Moreira A, Caskey M, Fonseca R, Malloy M, Geary C. Impact of providing vitamin A to the routine pulmonary care of extremely low birth weight infants. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet. 2012;25(1):84-8.
46. Yağmur Ekdda, Özdek Bpdş, Başmak Fopdh, Komisyonu T, Grubu Trç. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2016.
47. Ozkan H, Duman N, Kumral A, Kasap B, Ozer EA, Lebe B, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced retinal neovascularization by retinoic acid in experimental retinopathy of prematurity. Physiological research. 2006;55(3):267-75.
48. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2011(10):Cd000501.
49. Agrawal G, Dutta S, Prasad R, Dogra MR. Fetal oxidative stress, micronutrient deficiency and risk of retinopathy of prematurity: a nested case-control study. European journal of pediatrics. 2021.
50. Inder TE, Graham PJ, Winterbourn CC, Austin NC, Darlow BA. Plasma vitamin A levels in the very low birthweight infant--relationship to respiratory outcome. Early human development. 1998;52(2):155-68.
51. Chen HJ, Hsu CH, Chiang BL. Serum retinol levels and neonatal outcomes in preterm infants. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2017;116(8):626-33.
52. Berman L, Moss RL. Necrotizing enterocolitis: an update. Seminars in fetal & neonatal medicine. 2011;16(3):145-50.
53. Sherid M, Ehrenpreis ED. Types of colitis based on histology. Disease-a-month : DM. 2011;57(9):457-89.
54. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. BMC pediatrics. 2017;17(1):105.

55. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. 1978;187(1):1.
56. Ambalavanan N, Kennedy K, Tyson J, Carlo WA. Survey of vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants: is clinical practice consistent with the evidence? The Journal of pediatrics. 2004;145(3):304-7.
57. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. 2013;167(5):451-9.
58. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. Clinics in perinatology. 2009;36(4):737-62, v.
59. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. The Journal of pediatrics. 1983;103(2):273-7.
60. Volpe NotN. Intracranial hemorrhage.Review Neurobiology of Periventricular Leukomalacia in the Premature Infant 2001.
61. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. Clinics in perinatology. 2008;35(4):777-92, vii.
62. Stoll BJ, Hansen NI, Sánchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. Pediatrics. 2011;127(5):817-26.
63. Schmutz N, Henry E, Jopling J, Christensen RJJoP. Expected ranges for blood neutrophil concentrations of neonates: the Manroe and Mouzinho charts revisited. 2008;28(4):275-81.
64. Unit N, Organization WH. Safe vitamin A dosage during pregnancy and lactation: recommendations and report of a consultation. World Health Organization; 1998.
65. Unit N, Organization WH. Global prevalence of vitamin A deficiency. World Health Organization; 1995.
66. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claure N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in

premature infants weighing 1000 grams or less. The Journal of pediatrics. 1996;128(4):470-8.

67. Tanumihardjo SA, Russell RM, Stephensen CB, Gannon BM, Craft NE, Haskell MJ, et al. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)-Vitamin A Review. J Nutr. 2016;146(9):1816s-48s.
68. Deminice TMM, Ferraz IS, Monteiro JP, Jordão AA, Ambrósio L, Nogueira-de-Almeida CA. Vitamin A intake of Brazilian mothers and retinol concentrations in maternal blood, human milk, and the umbilical cord. J Int Med Res. 2018;46(4):1555-69.
69. Lasisi AO, Olayemi O. The role of maternal social factors and antenatal events in determination of the serum retinol in normal full term infant. Nig Q J Hosp Med. 2009;19(2):83-7.
70. Hustead VA, Gutcher GR, Anderson SA, Zachman RD. Relationship of vitamin A (retinol) status to lung disease in the preterm infant. The Journal of pediatrics. 1984;105(4):610-5.
71. Zhang X, Chen K, Wei XP, Qu P, Liu YX, Chen J, et al. Perinatal vitamin A status in relation to neurodevelopmental outcome at two years of age. International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin- und Ernahrungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition. 2009;79(4):238-49.
72. Tao E, Chen C, Chen Y, Cai L, Yuan T. The relationship between umbilical cord blood vitamin A levels and late preterm infant morbidities: a prospective cohort study. European journal of pediatrics. 2020.
73. Shenai JP, Stahlman MT, Chytil F. Vitamin A delivery from parenteral alimentation solution. The Journal of pediatrics. 1981;99(4):661-3.
74. Thoene M, Haskett H, Furtado J, Thompson M, Van Ormer M, Hanson C, et al. Effect of Maternal Retinol Status at Time of Term Delivery on Retinol Placental Concentration, Intrauterine Transfer Rate, and Newborn Retinol Status. Biomedicines. 2020;8(9).
75. Hanson C, Lyden E, Abresch C, Anderson-Berry A. Serum Retinol Concentrations, Race, and Socioeconomic Status in of Women of Childbearing Age in the United States. Nutrients. 2016;8(8).

76. Hanson C, Schumacher M, Lyden E, Furtado J, Van Ormer M, McGinn E, et al. Status of Vitamin A and Related Compounds and Clinical Outcomes in Maternal-Infant Pairs in the Midwestern United States. Annals of nutrition & metabolism. 2017;71(3-4):175-82.
77. Weinman AR, Jorge SM, Martins AR, de Assis M, Martinez FE, Camelo JS, Jr. Assessment of vitamin A nutritional status in newborn preterm infants. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2007;23(6):454-60.
78. Gursoy AY, Aynaoglu G, Caglar GS, Soylemez F. Early second trimester retinol-binding protein-4 values in cases with or without gestational diabetes mellitus risk factors: a cross-sectional study. J Obstet Gynaecol Res. 2015;41(1):55-61.
79. Shangguan X, Liu F, Wang H, He J, Dong M. Alterations in serum adipocyte fatty acid binding protein and retinol binding protein-4 in normal pregnancy and preeclampsia. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2009;407(1-2):58-61.
80. Seol HJ, Kim JW, Kim HJ. Retinol-binding protein-4 is decreased in patients with preeclampsia in comparison with normal pregnant women. J Perinat Med. 2011;39(3):287-9.
81. Quadro L, Hamberger L, Gottesman ME, Colantuoni V, Ramakrishnan R, Blaner WS. Transplacental delivery of retinoid: the role of retinol-binding protein and lipoprotein retinyl ester. American journal of physiology Endocrinology and metabolism. 2004;286(5):E844-51.
82. Yang Q, Graham TE, Mody N, Preitner F, Peroni OD, Zabolotny JM, et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. Nature. 2005;436(7049):356-62.
83. Polonsky KS. Retinol-binding protein 4, insulin resistance, and type 2 diabetes. The New England journal of medicine. 2006;354(24):2596-8.
84. Liu J, Zhan S, Jia Y, Li Y, Liu Y, Dong Y, et al. Retinol and α-tocopherol in pregnancy: Establishment of reference intervals and associations with CBC. Maternal & child nutrition. 2020;16(3):e12975.
85. Zachman RD. Role of vitamin A in lung development. The Journal of nutrition. 1995;125(6 Suppl):1634s-8s.

86. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. The Cochrane database of systematic reviews. 2007(4):Cd000501.
87. Tyson JE, Wright LL, Oh W, Kennedy KA, Mele L, Ehrenkranz RA, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. The New England journal of medicine. 1999;340(25):1962-8.
88. Kiatchoosakun P, Jirapradittha J, Panthongviriyakul MC, Khampitak T, Yongvanit P, Boonsiri P. Vitamin A supplementation for prevention of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight premature Thai infants: a randomized trial. Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet. 2014;97 Suppl 10:S82-8.
89. Principi N, Di Pietro GM, Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. Journal of translational medicine. 2018;16(1):36.
90. Zhang X, Yang K, Chen L, Liao X, Deng L, Chen S, et al. Vitamin A deficiency in critically ill children with sepsis. Critical care (London, England). 2019;23(1):267.
91. Demirci O, Yılmaz E, Tosun Ö, Kumru P, Arınkan A, Mahmutoğlu D, et al. Effect of Young Maternal Age on Obstetric and Perinatal Outcomes: Results from the Tertiary Center in Turkey. Balkan medical journal. 2016;33(3):344-9.
92. TIRaş Ü, Saç R, Tazegül A, Dallar Y, Bıyıklı Zjtkpd. Hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenerek ölen vakaların sosyal ve klinik özellikleri. 2007;16(3):151-7.
93. Bodur S, Durduran Y, Küçükkendirci H, Doğan CJDTD. Bebek ölümlerinin prenatal-natal sağlık hizmet kullanımı ve demografik özelliklerle ilişkisi: vaka-kontrol çalışması. 2009;36(4):288-93.