



İnönü Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Olgularımızın Değerlendirilmesi⁺

Hande Gülcan*, İsa Üzüm*, Selda Aslan*, Saim Yoloğlu**

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri AD, Yenidoğan BD, Malatya
**Biyostatistik AD, Malatya

Amaç: Çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW; <1500 g) prematürelere, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir gruba oluşturmaktadır. Biz bu çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitemizde izlenen VLBW infantların sorunlarını, mortalite ve morbidite ile ilgili özelliklerini sunmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Ocak 2002 – Ağustos 2003 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen 1500 g ve altındaki tüm prematürelere çalışmaya alındı. Olgularımızda mortalite oranı, nedenleri, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre mortalite oranları ile morbidite özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma süresi boyunca ünitemizde izlenen 95 olgunun %39'u kız (37), %61'i erkek (58) idi. Ortalama doğum ağırlığı 1222±240 g (458-1500 g), ortalama gestasyon yaşı 30±3 hafta (25-36 hafta) olarak tespit edildi. Tüm olgularımız için mortalite oranı %33.7 olup, erkeklerdeki mortalite oranı kızlardan daha yüksek idi (%25.2-%8). Antenatal steroid annelerin sadece %19'una uygulanmıştı. En sık saptanan anneye ait risk faktörleri preeklampsi/eklampsi (%26.3) ile 24 saatten uzun süren erken membran rüptürü (%23.2) idi. Tüm pretermilerin %39'una respiratuvar distres sendromu tanısı kondu ve bunların %91.8'ine sürfaktan tedavisi uygulandı. Mekanik ventilatör desteğine gereksinim oranı %53.7, ventilatörde kalış süresi ortalama 5±7.7 gün olarak tespit edildi. Ağır intrakraniyal kanama (evre III-IV; %20) ile periventriküler lökomalazi (%10.5) en sık karşılaşılan morbidite nedenleri idi. Bronkopulmoner displazi ile prematüre retinopatisi %4.2 oranlarında tespit edildi. Üç olgumuzda nekrotizan enterokolit gelişti. En önemli ölüm nedenleri sırasıyla, erken neonatal sepsis ve/veya pnömoni (%44.4), intraventriküler kanama (%22.2) ile aşırı prematüritelik (%18.5) olarak bulundu. Majör morbidite olmaksızın sağkalım oranımız %81 olarak tespit edildi.

Sonuç: Çok düşük doğum ağırlıklı pretermiler için erken neonatal sepsis/pnömoni ile intrakraniyal kanama en önemli ölüm nedenlerini oluşturmaktadır. Ünitemizde %33.7 olarak belirlediğimiz mortalite oranının en önemli nedeninin bölgemizdeki düşük sosyokültürel düzeyle ilişkili olarak karşılaştığımız takipsiz gebeliklere, perinatal bakımdaki yetersizliğe ve uygunsuz transport koşullarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çok Düşük Doğum Ağırlığı, Mortalite, Morbidite.

Outcome of Very Low Birth Weight Infants in Neonatal Intensive Care Unit of İnönü University Faculty of Medicine

Objective: Preterm infants, especially with very low birth weight (VLBW) have high mortality rate because of the various severe postnatal problems. We aimed to present neonatal outcomes, including morbidity, mortality, and care practices for preterm infants admitted to our tertiary neonatal intensive care unit in our region.

Materials and Methods: Perinatal data were collected prospectively from January 2002 through August 2003. The rate and the causes of mortality, and the properties of morbidity of VLBW infants were evaluated.

Results: In total, 95 VLBW infants were admitted to this study. Thirty nine percent (37) of the infants were female and 61% (58) were male. The mean birth weight was 1222±240 g (458-1500 g) and mean gestational age was 30±3 weeks (25-36). The mortality rate was 33.7% for all infants and it was greater for the male than that of the female infants (25.2%, 8%). Antenatal steroids were administered to only 19% of mothers. The most important maternal risk factors were preeclampsia/eclampsia (26.3%) and premature rupture of membranes (>24 h, 23.2%). Respiratory distress syndrome was diagnosed in 39%, surfactant was administered to 91.8% of these infants. The rate and mean duration of ventilator support were 53.7% and 5±7.67 days. The most important morbidities were severe intracranial hemorrhage (20%) and periventricular leukomalacia (10.5%). Chronic lung disease and retinopathy of prematurity (stage >II) were diagnosed in 4.2%. Necrotizing enterocolitis was developed only in

three infants. The major causes of death were early-onset sepsis and/or pneumonia (44.4%), intracranial hemorrhage (22.2%) and extreme prematurity (18.5%). The rate of survival without major morbidity was 81%.

Conclusion: In our study, early neonatal sepsis or pneumonia and intracranial hemorrhage were detected as the most important causes of death for VLBW infants. We conclude that, the major cause of high mortality rate depends on low-sociocultural conditions associated with insufficient prenatal care and inaccurate neonatal transport in our region.

Key Words: Very Low Birth Weight Infant, Mortality, Morbidity.

+IX. Ulusal Perinatoloji Kongresinde 29.10.2003 tarihinde poster olarak sunulmuştur.

Prematüre doğumların yaklaşık %25-30'nu oluşturan çok düşük doğum ağırlıklı (VLBW; < 1500g) prematürelere, daha farklı ve ağır seyreden postnatal sorunları nedeniyle morbidite ve mortalitesi yüksek bir grubu oluşturmaktadır. Özellikle son iki dekattı aşkın bir süredir perinatal ve neonatal bakımdaki ilerlemeler sayesinde VLBW infantların sağkalm oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi steroid kullanılması, respiratuvar distres sendromunun önlenmesi ve tedavisinde ekzojen surfaktan uygulanması ve mekanik ventilasyon tedavisindeki yeni stratejiler bu yenilikler içinde en önemli olanlarıdır.¹⁻⁶ 1970'li yılların başlangıcında yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin kurulması ile VLBW infantlarda %50 olan sağkalm oranı %80'lere çıkmıştır.^{1,7,8} Bu konularda yapılmış çalışmaların çoğu gelişmiş ülkelerin sonuçlarını yansıtırken, gelişmekte olan ülkelere ait çok az sayıda veri mevcuttur. Biz bu çalışmamızda, Ocak 2002 ile Ağustos 2003 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen VLBW preterm infantların sorunlarını, mortalite ve morbidite ile ilgili özelliklerini sunmayı amaçladık. Bunlara ek olarak, bu verilerle gelişmiş ülkelerde daha önceden bildirilen benzer verileri karşılaştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde Ocak 2002 –Ağustos 2003 arasında prospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya doğum ağırlığı 1500 g ve altında olup hastanemizde canlı doğan tüm yenidoğanlar ile dışarda doğup ilk 7 gün içerisinde yenidoğan yoğun

bakım ünitesine kabul edilen yenidoğanlar alındı. Tüm yenidoğanlara ait perinatal veriler (doğum öncesi steroid kullanımı, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum şekli, çoğul gebelik, doğumda büyüme geriliği, apgar skoru, doğum odasında resüsitasyon, doğum yeri ve cinsiyeti) kaydedildi. Gebelik yaşı, tamamlanmış gebelik haftası olarak obstetrik ölçümlerle (son adet tarihi, standart obstetrik parametreler ve USG) ve new Ballard muayenesi ile tayin edildi.⁹ New Ballard muayenesi özellikle anneye ve gebeliğe ait verilerin tam olarak bilinmediği olgularda kullanıldı. Doğumda büyüme geriliği (SGA; doğum ağırlığının gestasyonel yaşa göre 10. persentilin altında olması) Lubchenco tarafından tanımlanan büyüme eğrileri referans alınarak değerlendirildi.¹⁰

Yenidoğanların takibindeki sorunlar ve takip sürecince elde edilen veriler (Respiratuvar distres sendromu (RDS), ventilatör desteği, surfaktan uygulanması, hava kaçağı sendromu, intrakraniyal kanama (IKH), periventriküler lökomalazi (PVL), nekrotizan enterokolit (NEK), kronik akciğer hastalığı, prematüre retinopatisi, hastanede kalış süresi, mortalite ve major morbidite olmadan sağkalm oranı) vakaların taburculuğunda veya ölümdede değerlendirildi.

Pnömotorax, pulmoner interstisyel amfizem, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum olarak tanımlanan hava kaçağı sendromları radyografi ile belirlendi.¹¹ Tüm yenidoğanlara PVL ve IKH'yi değerlendirilmek amacıyla yaşamın 4-7. günleri arasında ve daha sonra haftada bir kraniyal ultrasonografi (USG) yapıldı. Intraventriküler kanamaların sınıflandırılması Papile ve ark.'nın¹² kriterlerine göre yapıldı. PVL tanısı ultrasonografik olarak serebral beyaz cevherde postnatal olarak gelişen kistik ekolusens alanların gösterilmesiyle kondu. Nekrotizan enterokolit modifiye Bell sınıflandırması ile evrelendi.¹³ Kronik akciğer hastalığı, postnatal 28. günde oksijen desteği ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı. Tüm yenidoğanlar aynı oftalmolog tarafından uluslararası prematüre retinopatisi sınıflandırmasına göre 4-8. haftalar arasında değerlendirildi.¹⁴ Prematüre retinopatisi (Evre > II), kronik akciğer hastalığı, NEK (Evre ≥ II), IKH (Evre ≥ III) ve PVL ciddi morbidite nedenleri olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmede Ki-Kare analizi kullanıldı. Ortalamalar ± standart sapma şeklinde verildi.

SONUÇLAR

Yirmi aylık çalışma süresi boyunca ünitemizde izlenen 95 yenidoğanın 37'si kız (%39), 58'i erkek (%61) idi. Olguların %76.8'i (73/95) hastanemizde doğmuştu. Tüm olgular için C/S oranı %73.7 idi. Çoğul gebelik oranı %30.5 olarak tespit edildi. Annelerin sadece %19'una antenatal steroid uygulanmıştı. Olguların 1. dakika Apgar skorları ortalama 4, 5. dakika Apgar skorları ise ortalama 7 idi. Doğumda büyüme geriliği %26.3 oranında saptandı (Tablo 1). En sık saptanan anneye ait risk faktörleri; preeklampsi-eklampsi %26.3 ve erken membran rüptürü (24 saatten uzun) %23.2 olarak tesbit edildi. Doğumu hastanemizde gerçekleşen 73 gebeden yalnızca 4'ü gebeliği boyunca düzenli takipliydi. Diğer gebeler ise doğuma yakın zamanda acil endikasyonlarla hastanemize sevk edilen, takipsiz gebelerdi.

Tablo 1:Olguların perinatal verileri

Perinatal veriler	n	%
Doğum öncesi steroid	18	19
Çoğul gebelik	29	30.5
Doğumda büyüme geriliği*	25	26.3
Doğum şekli		
NSVY	25	26.3
C/S	70	73.7
Doğum yeri		
Hastanemizde	73	76.8
Hastanemiz dışında	22	23.2
Cinsiyet		
Erkek	58	61
Kız	37	39

*Gestasyon yaşına göre doğum kilosunun < 10th persentil olması

Ortalama doğum ağırlığı 1222±240 g (458-1500 g), ortalama gestasyon yaşı 30±3 hafta (25-36 hafta) idi. Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre olan dağılımda olguların %60'ının 1251-1500 g arasında, %54'ünün 29-32. haftalar arasında olduğu görüldü (Tablo 2).

Tablo 2: Olguların doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre dağılımı

Doğum ağırlığı (g)	n (%)	Gestasyon yaşı (hafta)	n (%)
<750	4 (4)	25-28	28 (29.5)
751-1000	16 (17)	29-32	49 (51.5)
1001-1250	18 (19)	>32	18 (19)
1251-1500	57 (60)		
Toplam*	1222±240 (458-1500)	Toplam*	30±3 (25-36)

*Ortalama±standart sapma

Doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre mortalite oranları değerlendirildiğinde, 750 g ve altındaki bebeklerde mortalite oranı %75, 751-1000 g arası

olanlarda %43, 1001-1250 g arası olanlarda %33 ve 1250-1500 g arası olanlarda %28 iken; gestasyon yaşı 25-28 hafta arasında olanlarda %57, 29-32 hafta arasında olanlarda %22, 32 haftadan büyük olanlarda ise %27 olarak bulundu. Tüm olgularımız için taburcululuktaki mortalite oranı %33.7 olup erkeklerdeki mortalite kızlardan daha yüksekti. (%25.2 - %8).

Respiratuvar distres sendromu tanısı alan (%39) infantların % 91.8'ine surfaktan tedavisi uygulandı. Tüm olgularda mekanik ventilasyon desteğine gereksinim oranı %53.7 iken ventilatörde kalış süresi ortalama 5±7.67 gün olarak bulundu. Üç olguda (%3,2) pnömotoraks tesbit edildi. Olguların %20'sinde ağır IKH (Evre III-IV), %10.5'inde ise PVL saptandı ve bunlar en sık karşılaşılan morbidite nedenleriydi. Bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi (evre >II) %4.2 oranında tesbit edildi. Sadece üç olguda nekrotizan enterokolit gelişti (Tablo 3). En önemli ölüm nedenleri sırasıyla, erken neonatal sepsis ve/veya pnömoni (%44.4), intrakraniyal kanama (%22.2) ile ileri prematürelilik (<26 hafta; %18.5) olarak saptandı.

Tablo 3: Olguların izlem sonuçları

	n	%
Respiratuvar distres sendromu	37	39
Mekanik ventilatör desteği	51	53.7
Surfaktan tedavisi	34	35.8
Patent duktus arteriozus	16	16.8
Pnömotoraks	3	3.2
İntrakraniyal kanama (EvreII-IV))	19	20
Periventriküler lökomalazi	10	10.5
Kronik akciğer hastalığı	4	4.2
Nekrotizan enterokolit (Evre ≥ II)	3	3.2
Prematüre retinopatisi (Evre >II)	4	4.2
Sağkalım	63	66.3
Ciddi morbiditesiz sağkalım	51	81
Mekanik ventilatörde kalış süresi (gün) *	5±7.67	
Hastanede kalış süresi (gün) *		
- Yaşayanlarda	35±21.7	
- Ölenlerde	12±12.7	

*Ortalama±standart sapma

Hastanede kalış süresi, yaşayanlar için ortalama 35 gün, ölenler için ise ortalama 12 gün olarak tesbit edildi. Çalışmamızda VLBW infantların sağkalım oranı %66.3 olarak bulundu. Ciddi morbidite olmaksızın sağkalım oranımız ise %81 olarak tespit edildi.

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan ünitesinde (prematüre yoğun bakım

ünitesinin 1 yıl önce kurulduğu) 2002-2003 yılları arasındaki 20 aylık sürede izlenen VLBW yenidoğanların morbidite ve mortalitelerini değerlendirdik. Takip süresi boyunca taburculuktaki sağkalım oranımız %66.3 idi. Mortalite oranının artan doğum kilosuyla birlikte azaldığı görüldü.

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network, 1988-1996 yılları arasındaki VLBW yenidoğanlarda seçilmiş morbidite ve mortalite oranlarını bildirmiştir.¹⁵⁻¹⁹ 1988 yılında %26 olan mortalite oranının 1990'da %22'ye, 1996 yılında ise %16'ya düştüğünü rapor etmiştir. Vermont-Oxford Network grubu ise VLBW yenidoğanlarda 1991 yılında %17.7 olan mortalite oranının 1999 yılında %15'e düştüğünü bildirmiştir.²⁰ Bu veriler gelişmiş ülkelerden bildirilmiş sonuçları yansıtmaktadır. Gelişmekte olan ülkemizin doğusunda sosyokültür düzeyi düşük olan bir kesimi yansıtan çalışma grubumuzdaki %33.3 olan yüksek mortalite oranımızın, gelişmiş ülkelerden bildirilen mortalite oranlarına göre yüksek olduğu görülmektedir. Ülkemizde VLBW yenidoğanlardaki mortalite oranlarının %30.2, %18 ve %16.5 olarak bildirildiği çalışmalar mevcuttur ancak bu sonuçlar ülkemizin batısındaki verileri yansıtmaktadır.²¹⁻²³

NICHD Neonatal Research Network verilerine göre 1988'de 501-750 g arasındaki yenidoğanlarda %66 olan mortalitenin 1996'da %48'e düştüğü saptanmıştır. 1988 ile 1996 yıllarında, doğum ağırlığı 751-1000 g arasında olan bebeklerin mortalite oranı %34'den %14'e, 1001-1250 g arasında olanlarda %13'den %6'ya, 1251-1500 g arasında olanlarda ise %7'den %3,5'e düşmüştür. Çalışmamızda doğum ağırlığına göre mortalite oranları değerlendirildiğinde tüm gruplar için mortalitenin oldukça yüksek olduğunu görmekteyiz. 750 g'ın altındaki sağkalım oranımız %25 olup oldukça düşüktür. Aynı grup için sağkalım oranı Duman ve arkadaşlarının çalışmasında da %13 olarak bildirilmiştir.²²

Çalışmamızda erkeklerdeki mortalite oranı kızlardan daha yüksek bulundu. NICHD Neonatal Research Network grubunun raporlarında da aynı doğum ağırlığı ve gebelik haftasına göre kıyaslandığında erkeklerdeki mortalitenin kızlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹⁶⁻¹⁹

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların sağkalım oranlarının artırılmasında, preterm doğumlardaki obstetrik yaklaşımlar ve preterm infantların bakımındaki yenilikler önemli rol oynamaktadır. Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi

steroid kullanımı, sürfaktan uygulaması ve mekanik ventilatör tedavisindeki yenilikler bunlar içinde en önemli olanlardır.¹⁻⁶ Preterm doğum riski olan gebelere doğum öncesi uygulanan steroid tedavisinin RDS riskini, intrakraniyal kanamayı ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir.⁴ NICHD Neonatal Research Network verilerine göre antenatal steroid kullanımı 1988'de %16 iken 1996'da %71'e yükselmiştir. Vermont-Oxford Network çalışmalarında bu oran 1991'de %24 iken 1999'da %72 olmuştur. Bizim çalışmamızda ise preterm doğum eylemi olan annelerin yalnızca %19'na doğum öncesi steroid uygulanabilmiştir. Bu orandaki düşüklüğün nedeni, doğumu hastanemizde gerçekleşen gebelerin sadece %5.5'inin düzenli takipli olmasından kaynaklanmaktadır. Preterm doğum riski nedeniyle hastanemizde doğum yapan diğer gebeler ise doguma yakın zamanda acil endikasyonlarla hastanemize sevk edilen, takipsiz gebelerdir. Çalışma grubumuzdaki yüksek mortalite oranını etkileyen en önemli faktörlerden biri bölgemizdeki gebelerde perinatal bakımın yetersizliği, diğeri ise bununla ilişkili olarak preterm doğum riski olan gebelerde doğum öncesi steroid kullanımının oranındaki düşüklüktür. Doğum öncesi steroid kullanımının artması ile gelecekteki mortalite oranımızın azalacağı kanısındayız. NICHD Neonatal Research Network verilerinde de olduğu gibi respiratuvar distres sendromu %39 oranıyla en sık karşılaştığımız akut pulmoner hastalık olup bu olguların %91.8'ine sürfaktan tedavisi uygulandı. Bu sonuçlarla birlikte doğum öncesi steroid kullanım oranımız Duman ve arkadaşlarının sonuçlarıyla benzerlik göstermekteydi.²² En sık karşılaşılan anneye ait risk faktörleri preeklampsi/eklampsi (%26.3) ve 24 saatten uzun süren erken membran rüptürü (%23.2) olup sonuçlarımız NICHD Neonatal Network grubunun verileri ile uyumluydu.¹⁷⁻¹⁹

Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda azalan mortaliteyle ilişkili olarak, ağır IKH, NEK, PVL ve kronik akciğer hastalığını içeren ciddi morbiditeler giderek artan oranlarda karşımıza çıkmaktadır. NICHD Neonatal Research Network merkezlerinin 6 yıllık izleminde VLBW infantlarda mortalite oranları belirgin olarak azalırken morbidite oranlarındaki artış dikkati çekmektedir. 1991 yılında %27 olan ciddi morbidite oranı kronik akciğer hastalığındaki artışa (1991'de %9, 1996'da %23) bağlı olarak 1996 yılında %30'a yükselmiştir.¹⁹ Ağır intrakraniyal kanama sıklığı 1991 yılında %8.4 iken 1996'da %11, NEK sıklığı ise 1991 yılında %4.5 iken 1996'da %5 olarak bildirilmiştir.

İnönü Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Olgularımızın Değerlendirilmesi

Çalışma grubumuzda ise ağır İKH sıklığı %20, PVL sıklığı %10.5 olarak belirlendi. Sonuçlarımız NICHD Neonatal Research Network'ün 1996 yılındaki verilerinden daha yüksek idi. Buna karşın kronik akciğer hastalığı görülme oranımız %4.2 gibi oldukça düşük bulundu. Bu durum 1000 g'ın altındaki olgularımızda mortalite oranımızın yüksekliğine bağlı olabileceği gibi ünitemizde hasta tetikli mekanik ventilasyon tedavisinin kullanılması ve kısıtlı oksijen uygulamasıyla da açıklanabilir. Nekrotizan enterokolit ise yalnızca 3 (%3.2) olgumuzda görüldü ve bu oran NICHD Neonatal Research Network'ün 1996 yılındaki oranından düşüktü. Çalışmamızdaki morbiditesiz sağkalım oranımız %81 olarak bulundu.

Ülkemizin doğu bölgesindeki küçük bir grubu yansıtan sonuçlarımız NICHD Neonatal Research Network grubunun çalışmalarıyla kıyaslandığında, doğum ağırlığı ve gestasyon yaşına göre mortalite oranlarının ve en sık ölüm nedenleri olan erken neonatal sepsis veya pnömoni ile ağır intrakraniyal kanama sıklığının halen oldukça yüksek olduğunu görülmektedir.

Ünitemizde %33.7 olarak belirlediğimiz mortalite oranının nedeninin bölgemizdeki düşük sosyokültürel düzeyle ilişkili olarak karşılaştığımız takipsiz gebeliklere, doğum öncesi steroid kullanımındaki yetersizliğe, doğum öncesi bakım eksikliği nedeniyle sık karşılaştığımız erken neonatal infeksiyonlara ve uygunsuz transport koşullarına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuçların doğum öncesi bakım şartlarının düzeltilmesi ve steroid kullanımının artması ile daha iyiye gideceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Horbar JD, Wright EC, Onstad L. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601-1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993; 92: 191-6.
2. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 861-8.
3. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1993; 123: 757-66.

4. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995; 273: 413-418.
5. Greenough A, Milner AD, Dimitriou. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000456.
6. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000104.
7. Stewart AL, Reynolds EO, Lipscomb AP. Outcome for infants of very low birthweight: survey of world literature. *Lancet* 1981; 1: 1038-40.
8. Lagercrantz H, Katz-Salamon M, Forsberg H. The Stockholm neonatal project: Neonatal mortality and morbidity at the Children's Centre, Karolinska Hospital. *Acta Paediatr Suppl* 1997; 419: 11-5.
9. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-23.
10. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birthweight data at 24-42 weeks of gestation. *Pediatrics* 1963; 32: 793-800.
11. Greenough A, Dixon AK, Robertson NRC. Pulmonary interstitial emphysema. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1046-51.
12. Papile L, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
13. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Ped Clin North Am* 1986; 33: 179-200.
14. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1130-4.
15. Hack M, Horbar JD, Malloy MH, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87: 587-97.
16. Hack M, Wright LL, Shankaran S, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network, November 1989 to October 1990. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 457-64.
17. Fanaroff A, Wright L, Stevenson D, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1423-31.
18. Stevenson D, Wright L, Lemons J, et al. Very-low-birth-weight (VLBW) outcomes of the NICHD Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1632-39.
19. Lemons J, Bauer C, Oh W, et al. Very-low-birth-weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: 1-8.
20. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002; 110:143-151.
21. Kavuncuoğlu S, Ardaşır Ö, Akçay A, Özbek S, Yılmaz Ç, Aktay N, Hanedan S, Kayrak E, Aydın N, Arslan G, Aksüyek E, Öztürk S. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde prognoz, üç yıllık sonuçlarımız. X. Ulusal Neonatoloji Kongresi 26-30 Mart 2000, Antalya.
22. Duman N, Kumral A, Gülecan H, Özkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: A prospective study from the west region of Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2003 Jan;13(1):54-8.
23. Atasay B, Günlemez A, Ünal , Ertem İ, Arsan S. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerin izlem sonuçları: 1997-2000. XI. Ulusal Neonatoloji Kongresi 25-28 Haziran 2001, Samsun.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Hande GÜLCAN
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri AD, Yenidoğan BD, 44069, Malatya
Tel : 422 341 0660/5310
Fax : 422 341 0728
E-Posta: hgulcan@inonu.edu.tr