



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE
ÇOKLU ORGAN DİSFONKSİYON SENDROMUNUN
MODİFİYE NEOMOD SKORLAMA SİSTEMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman Dr. Merih ÇETİNKAYA

YANDAL UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**PREMATÜRE BEBEKLERDE
ÇOKLU ORGAN DİSFONKSİYON SENDROMUNUN
MODİFİYE NEOMOD SKORLAMA SİSTEMİNE GÖRE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzman Dr. Merih ÇETİNKAYA

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Nilgün KÖKSAL

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	27
Bulgular.....	32
Tartışma ve Sonuç.....	49
Kaynaklar.....	58
Teşekkür.....	64
Özgeçmiş.....	65

ÖZET

Çoklu organ disfonksiyon sendromu (ÇODS), iki veya daha fazla organ sisteminde disfonksiyon ile karakterizedir. Bu çalışmanın amacı geliştirilen modifiye NEOMOD skorumla sisteminin kullanılması ile prematüre bebeklerdeki ÇODS gelişim sıklığı, ÇODS'a bağlı mortalite oranı ve mortaliteden sorumlu organ sistemleri, tutulum sırası ve sıklığının değerlendirilmesi idi.

Ocak 2007-Temmuz 2009 tarihleri arasında yatırılan prematüre bebekler yattıkları günden taburcu olana veya kaybedilene kadar günlük olarak modifiye NEOMOD skorumla sistemine göre değerlendirildi. En az iki organ sistem tutulumu ve her sisteme ait en az bir bulgusu olan hastalar ÇODS olarak kabul edildi. Bu skorumla sisteminde santral sinir sistemi, hematolojik sistem, gastrointestinal sistem (GİS), kardiyovasküler sistem, solunum sistemi ve renal fonksiyonlarla birlikte asit-baz metabolizması ve mikrovasküler tutulum değerlendirildi.

Çalışmaya toplam 198 prematüre bebek alındı. Toplam 160 bebekte (%80.8) ÇODS gelişti. ÇODS gelişen 160 hastanın tümünde GİS, 141 tanesinde solunum sistemi ve 94 tanesinde hematolojik sistem tutulmuştu. Ortalama ÇODS gelişme zamanı 1.4 ± 1.8 gün olup, %99.4'ünde GİS, %86.3'ünde solunum sistemi ve %26.3'ünde asit-baz dengesi ilk olarak tutulmuştu. ÇODS başlangıcında en sık GİS+solunum sistemi birlikte tutulmuştu. İlk 28 günde kaybedilen olguların ortalama modifiye NEOMOD skorunun sağ kalan olgulara göre anlamlı şekilde daha yüksek olup, daha fazla sayıda sistem tutulumları mevcuttu. Ölümden önceki son 24 saatte olguların %39'unda 5 sistemde ciddi disfonksiyon saptandı.

Sonuç olarak, ÇODS gelişecek prematüre bebekleri önceden belirleyebilmek için oluşturulan modifiye NEOMOD skorumla sistemi ile bu

bebeklerdeki mortalitenin anlamlı ve güvenilir bir şekilde tahmin edilebileceği ve mortaliteye etkisi olan çeşitli organ sistemlerinin disfonksiyonu hakkında günlük bilgi elde edilebileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: ODS, modifiye NEOMOD skoru, mortalite, organ disfonksiyonu.

SUMMARY

Evaluation of Multiple Organ Dysfunction Syndrome with Modified NEOMOD Scoring System in Premature Infants

Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is characterized by dysfunction in two or more organ systems. The aim of this study was to evaluate the frequency of MODS, mortality rates due to MODS, the organ systems involved in MODS, their frequency and involvement sequence in preterm infants by using modified NEOMOD scoring system.

The preterm infants that were hospitalized between January 2007 and July 2009 were evaluated daily using modified NEOMOD scoring systems until discharge or death. Infants who had at least two or more organ system involvement and one finding for each system were diagnosed as MODS. In this scoring system central nervous system, hematological system, gastrointestinal system (GIS), cardiovascular system, respiratory system, renal system, acid-base metabolism and microvascular system were evaluated.

A total of 198 premature infants were included in this study. MODS developed in 160 infants (80.8%). In infants with MODS, involvements of gastrointestinal, respiratory and hematologic systems were determined in 160, 141 and 94 infants, respectively. The mean MODS development time was 1.4 ± 1.8 days and gastrointestinal system, respiratory system and acid-base metabolism were involved initially in 99.4%, 86.3% and 26.3% of infants, respectively. At the initial development of MODS, the most common combination was GIS+respiratory system involvement. The mean modified NEOMOD score of the infants died in the first 28 days of life were significantly higher, with a greater number of system involvement, compared to those who survived. In the last 24 hours of life, severe dysfunction in 5 organ systems was determined in 39% of infants.

In conclusion, we showed that mortality could safely and accurately be determined and data regarding the dysfunction of different organ systems affecting mortality could be obtained using modified NEOMOD scoring system developed for predicting MODS in preterm infants.

Key words: MODS, modified NEOMOD score, mortality, organ dysfunction.

GİRİŞ

Çoklu Organ Disfonksiyon Sendromu Tanımı ve Tarihçesi

Çoklu organ disfonksiyon sendromu (ÇODS), özgül bir hastalık olmayıp, birden fazla organ sistemindeki disfonksiyon ile karakterize bir sendromdur. ÇODS, günümüzde yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) yatan hastalarda görülen ve başlangıç klinik tablosundan bağımsız olan önemli bir morbidite ve ölüm nedenidir. Hekimlerin ÇODS'a bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaları için sendromun ortaya çıkması ile birlikte organ fonksiyonlarını düzeltmeleri ve organ disfonksiyonunun derecesini azaltmaları gerekmektedir. Ancak, en önemlisi YBÜ'ndeki hastalarda ÇODS gelişiminin önlenmesidir (1). Organ desteği için ileri tedavi yöntemlerinin yaygın kullanımına rağmen, hastalar mevcut hastalıklarından değil, esas olarak bu hastalıkların patofizyolojik sonuçları olan çeşitli organ sistemlerinin disfonksiyonu ya da yetmezliğine bağlı olarak kaybedilmektedirler (2). Bu sendrom çoklu sistem organ yetmezliği, çoklu organ sistem yetmezliği ya da daha yeni olarak ÇODS olarak adlandırılmaktadır. ÇODS'da mortalite oranı oldukça yüksektir ve kesin bir tedavisi mevcut değildir. ÇODS gelişen hastalara uygulanan destek tedavileri sağ kalımı arttırmamakta, sadece bu hastaların ölüm sürelerini uzatmakta ve sağlık bakım harcamalarını arttırmaktadır (1, 3, 4). Günümüzde, mekanik ventilasyon, renal replasman tedavileri gibi tek organa yönelik tedavilerin artışı ile birlikte major fizyolojik olaylar sonrasındaki mortalite azalırken, şiddetli sepsis ya da travması olan olguların YBÜ'nde kalma sürelerinin artması ile birlikte inflamasyon ve doku hasarının neden olduğu ÇODS sıklığı artış göstermektedir (5).

ÇODS, 1973 yılından beri, YBÜ'lerindeki son derece kritik hastaların son ortak yolu olarak tanımlanmaktadır (6). ÇODS'un anlaşılması için tarihçesinin bilinmesi önemlidir. Birinci dünya savaşı sırasında çok sayıda kişi hemorajik şok nedeni ile hayatını kaybetmiştir. Bunun fark edilmesi ve kan merkezlerinin kurulması ile birlikte ikinci dünya savaşında yaralı askerlere

daha agresif transfüzyon uygulanmış ve hemorajik şoka bağlı ölümler azaltılmıştır. Bu dönemde hipovolemik şoku olan olguların ilk 10 gün içinde böbrek yetmezliğinden öldükleri fark edilmiş ve ilk kez organ disfonksiyonu kavramı tanımlanmaya başlanmıştır. Hekimler bu nedenle kan ve kan ürünü transfüzyonuna ek olarak sıvı replasmanının önemli olduğuna karar vermişler, ve Kore savaşında travma-sonrası böbrek yetmezliğinin önlenmesi için erken kan ürünü verilmesine ek olarak kristaloid ve kolloid sıvılar ile intravasküler volüm replasmanı uygulamışlardır. Bu şekilde renal disfonksiyon insidansı azaltılmış olsa da, Vietnam savaşında kristaloidlerin bol miktarda kullanımı sonrasında travma-sonrası akciğerde kötüleşme saptanmış ve bu durum akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) olarak adlandırılmıştır. Bu dönemden sonra pozitif basınçlı ventilasyonun erken ve agresif kullanımı ile ARDS hastaları da başarılı bir şekilde tedavi edilmeye başlanmıştır (1, 7). Aynı zamanda, 1970'li yılların ortalarında hemorajik şok / infarkt ile çoklu organ yetmezliği (ÇOY) arasındaki ilişki de fark edilmiştir. Bunların sonucunda aynı anda veya sıra ile birden fazla organın yetmezliği durumundan ortak bir mekanizmanın sorumlu olabileceği hipotez edilmiştir (4).

Tilney ve ark. (8), 1973 yılında, rüptüre aort anevrizmasına bağlı hemorajik şok gelişerek organ yetmezliğinden kaybedilen hastalarda hepatik ve renal disfonksiyon geliştiğini ancak hastaların pulmoner, kardiyak ve nörolojik komplikasyonlar ile kaybedildiklerini bildirmişlerdir. Aynı dönemde Baue (9) organ sistemlerinin çoklu, ilerleyici veya ardışık tutulumları ile giden bir sendrom olabileceği fikrini ileri sürmüştür. Sonrasında ise çeşitli araştırmacılar "çoklu organ yetmezliği" terimini kullanmışlardır (10, 11). En son olarak da, Bone ve ark. (12) bu durumu "çoklu organ disfonksiyon sendromu" olarak tanımlamışlardır. Hem Bone (12), hem de diğer araştırmacılar (13) esasında akut hastalığı olan hastaların çoğunu sepsis veya sepsis sendromunun varlığına göre sınıflandırmışlardır ve sonuçta sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS) ve ÇODS olarak bir konsensus oluşturmuşlardır. Bu konsensus sonucunda ÇODS, tedavi uygulanmaksızın vücut homeostazının sağlanmasının mümkün olmadığı son derece ağır

hastalarda değişmiş organ fonksiyonlarının bulunması olarak tanımlanmış ve sıklıkla iki veya daha fazla organ tutulumunun mevcut olduğu kabul edilmiştir (13). ÇODS aynı zamanda sepsis, septik şok ya da SIYS varlığında organ fonksiyonlarının değişmesi şeklinde de tanımlanmıştır (14).

Yaygın olarak kabul edilen görüş, çoklu organ sistem yetmezliği ya da çoklu sistem organ yetmezliği gibi daha önceki tanımlamalardan kaçınılması gerektiğidir. Çünkü, bu sendromlar belirli organ yetmezliğinin varlığının ya da yokluğunun belirlenmesi için fizyolojik parametreler kullanılarak tanımlanmıştır. Ancak, günümüzde ÇODS'un "hep ya da hiç" durumu olmadığı ve dinamik olarak değişen organ yetmezliğinin devamı olduğu kabul edilmektedir. Burada önemli olan, organ disfonksiyonunun, yaştan bağımsız olarak, herhangi bir enfeksiyon tablosu varlığında ya da yokluğunda gelişebilen ve ikilik durumunda (normal ya da yetmezlik) devam eden fizyolojik anormallikleri temsil ettiği düşüncesidir ve ÇODS'un bu son konsensus tanımı önemlidir (13). SIYS, kompensatuvar inflamatuvar yanıt sendromu ve karışık antagonistler yanıt sendromu gibi kavramlar da ÇODS ile birlikte yaygın olarak kullanılmaktadır (15).

ÇODS, yaralanmaya karşı erken yanıt olarak tanımlanan primer ÇODS ve SIYS'ın bileşeni olarak konak yanıtına bağlı gelişen organ disfonksiyonunu şeklinde ortaya çıkan sekonder ÇODS olarak da tanımlanmıştır (16).

Tablo-1, Konsensus konferansındaki tanımlamaları göstermektedir (13).

Tablo-1: Amerikan Göğüs Hekimleri Koleji/Yoğun Bakım Tıp Birliğinin Sepsis ve Organ Yetmezliği ile İlgili Tanımlamaları.

A. Enfeksiyon

Mikroorganizma varlığında ya da normalde steril olan konak dokusunun bu organizmalar ile invazyonu durumunda inflamatuvar yanıt ile karakterize olan mikrobiyal fenomen.

B. Bakteriyemi

Kanda canlı bakterinin bulunması.

C. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS)

SIYS, aşağıdaki durumlardan 2 veya daha fazlasının varlığı ile karakterize olan çeşitli klinik olayları içermektedir:

- (1) Vücut ısısının $>38^{\circ}\text{C}$ ya da $<36^{\circ}\text{C}$
- (2) Kalp hızının >90 atım/dk
- (3) Solunum hızının >20 atım/dk ya da $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- (4) Beyaz küre sayısının $>12000/\mu\text{L}$, $<4000/\mu\text{L}$ ya da $>10\%$ 'unun immatür (band) olması

D. Sepsis

Enfeksiyona sistemik yanıt olması. Özellikler SIYS için belirtilenlerle aynı.

E. Şiddetli sepsis

Organ disfonksiyonu, hipoperfüzyon ya da hipotansiyon ile birlikte olan sepsis durumu.

F. Septik şok

Yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyonun eşlik ettiği sepsis ve aşağıdakileri içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan perfüzyon bozuklukları

- (1) Laktik asidoz
- (2) Oligüri
- (3) Akut bilinç değişiklikleri

G. Hipotansiyon

Hipotansiyon için başka neden olmamasına rağmen sistolik kan basıncının <90 mmHg olması ya da başlangıca göre 4 mmHg veya üzerinde düşme olması.

H. Çoklu organ disfonksiyon sendromu

Akut olarak son derece ileri hastalığı olan kişilerde girişim yapılmaksızın homeostazın sağlanamayacağı değişmiş organ fonksiyonunun varlığı.

Wilkinson ve ark. (17), 1986 yılında ilk kez ileri derecede hasta çocuklarda eş zamanlı olarak en az 2 organ sisteminde ortaya çıkan ÇODS'u tanımlamışlardır. Bu çalışmada ortalama yaşları 32.5 ay olan, cerrahi ve cerrahi-dışı hastalıkları bulunan çocuklarda ÇODS insidansının %27, mortalitesinin %54 olduğu saptanmıştır. Aynı grup daha sonrasında ÇODS'a bağlı mortalite ile sepsis arasındaki olası ilişkiyi değerlendirmişlerdir (18). Özellikle gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalar sonucunda çocuklardaki ÇODS'un erişkinlerdekine göre bazı farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmalarda erişkinlerde ardışık organ tutulumu şeklinde seyir gösteren ÇODS'un, çocuklarda sıklıkla eş zamanlı organ tutulumu şeklinde ve daha hızlı bir şekilde ortaya çıktığı, sepsisin ölüm oranını arttırmadığı ve mortalitenin de erişkinlere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (19). Ancak, Peru'da yapılan yeni bir çalışmada, ÇODS'un çocuklarda sık olduğu ve genellikle YBÜ'ne başvurunun ilk 3 günü içinde ortaya çıktığı, ÇODS'lu çocukların $\frac{3}{4}$ 'ünde SIYS, sepsis veya septik şok ile ilişkili olduğu ve mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (20). Çocuklarda sepsis, şiddetli sepsis, septik şok ve SIYS ile ilgili olarak başlangıçta 1992 yılında belirlenen kriterler kullanılırken (16), günümüzde 2005 yılındaki konsensus toplantısındaki tanımlar kullanılmaktadır (21). Tablo-2 bu tanımlamaları göstermektedir.

Tablo-2: Pediatrik Sepsis ve Organ Yetmezlikleri Kriterleri (21).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIYS)
Aşağıdaki dört kriterden en az ikisinin olması, bu kriterlerden biri anormal vücut ısısı veya lökosit sayısı olmalıdır • Rektal ısı: >38,5 ⁰ C veya <36 ⁰ C • Taşikardi • Takipne • Lökositoz veya lökopeni veya çomak sayısının %10'dan fazla olması
Enfeksiyon
Doğrulanmış enfeksiyon veya enfeksiyon olasılığının yüksek olduğu klinik durum (klinik ve laboratuvar bulguları ile)
Sepsis
Doğrulanmış veya yüksek enfeksiyon olasılığı olan klinik durum ile birlikte SIYS varlığı
Ağır sepsis
Sepsisle birlikte aşağıdaki durumlarda birinin varlığı Septik şok (kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu) 1. Akut solunum güçlüğü sendromu (solunum fonksiyon bozukluğu) 2. Aşağıdaki organ fonksiyon bozukluklarından en az ikisinin birlikte bulunması • Nörolojik sistem fonksiyon bozukluğu • Hematolojik sistem fonksiyon bozukluğu • Renal fonksiyon bozukluğu • Hepatik fonksiyon bozukluğu
Septik şok
Sepsisle birlikte kardiyovasküler fonksiyon bozukluğunun birlikte olması

Tablo-2: (devam)

Organ Yetmezlikleri
<p>Kardiyovasküler fonksiyon bozukluğu</p> <p>40 mL/kg veya üzerinde izotonik sıvı verilmesine rağmen aşağıdakilerden birinin varlığı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Hipotansiyon2. Kan basıncının vazopressör ilaçla normalde tutulabilmesi (dopamin, dobutamin, epinefrin veya norepinefrin)3. Aşağıdaki dört durumdan en az ikisinin varlığı<ul style="list-style-type: none">• Başka bir nedenle açıklanamayan metabolik asidoz• Laktat düzeyinin 2 kattan daha fazla artması• Oligüri (idrar miktarı < 0,5 mL/kg/saat)• Rektal ve periferik ısı farkının 3⁰C'dan fazla olması
<p>Solunum fonksiyon bozukluğu</p> <p>Aşağıdaki üç durumdan birinin varlığı</p> <ol style="list-style-type: none">1. PaO₂/FIO₂ < 300 (siyanotik kalp hastalığı veya önceden mevcut akciğer hastalığı olmadan)2. PaCO₂ : >65 mmHg veya bazal değere göre 20 mmHg'dan fazla artış3. Solunum bozulması nedeniyle mekanik ventilasyon gereksinimi
<p>Nörolojik sistem fonksiyon bozukluğu</p> <p>Aşağıdaki iki durumdan birinin varlığı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Glasgow koma puanınının 11 veya altında olması2. Başlangıç değerine göre Glasgow koma puanında 3 puan veya üzerinde azalma ile birlikte akut mental durum değişiklikleri
<p>Hematolojik sistem fonksiyon bozukluğu</p> <p>Aşağıdaki iki durumdan birinin varlığı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Trombosit sayısı <80.000/mm³ veya son üç gün içindeki en yüksek değerinin %50'nin altında olması (kronik hematoloji/onkoloji hastaları için)2. INR: >2
<p>Renal fonksiyon bozukluğu</p> <p>Serum kreatinin değerinin normale göre iki kat veya üzerinde artışı veya başlangıç değerinin 2 katının üzerine çıkması</p>
<p>Hepatik fonksiyon bozukluğu</p> <p>Aşağıdaki iki durumdan birinin varlığı</p> <ol style="list-style-type: none">1. Total bilirubin düzeyinin 4 mg/dL veya üzerinde olması2. ALT değerinin normalin 2 kat veya daha üzerinde artması

Yenidoğanlarda ÇODS, Faix ve ark.'nın (22), 1989 yılında miadında doğan bebeklerde erişkin benzeri solunum sıkıntısı sendromu geliştiğini tanımlamaları ile ortaya çıkmıştır. Takiben, 1991'de Smith ve ark. (23) ardışık ve şiddetli organ yetmezliği tespit edilen 21 bebeğin klinik seyrini retrospektif olarak incelemişlerdir. Bunlardan 10 tanesinin kayıtlarına ulaşarak, ortalama gestasyonel yaşın 33 ± 6 hafta olduğu bu yenidoğan grubunun verilerini analiz etmişler, erişkin ile neonatal ÇODS'un benzerlik ve farklılıklarını tanımlamışlar ve yenidoğanda ÇODS'da tutulum sırasının farklı olduğunu bildirmişlerdir. Erişkinlerde sıklıkla sepsis gibi belirgin bir başlatıcı olayın olduğu ve 48-72 saat sonra ARDS ile ilişkili hipermetabolizmanın geliştiği ve ARDS'nin ortaya çıkmasının erişkin ÇODS'da anahtar role sahip olduğu bildirilmiştir. Erişkinlerde önce pulmoner daha sonra hepatik ve gastrointestinal sistem (GİS) yetmezliği gelişmiş, renal, hematolojik ve kalp yetmezliğinin daha geç ortaya çıktığı belirtilmiştir (4). Smith ve ark. (23), erişkinlerle karşılaştırıldığında ÇODS olan bebeklerdeki en önemli bulgunun kapiller kaçak ve ödem olduğunu, pulmoner yetmezliğin ise son derece az olduğunu saptamışlardır. Anlamsız kilo artışı, açıklanamayan kan üre azotu ve bilirubin değerleri ile artan ödemin ÇODS'un saptanmasındaki en önemli belirtiler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadan sonra, 1997 yılında Avanoğlu ve ark. (24) yenidoğanlardaki ÇODS ile ilişkili başka bir retrospektif çalışma gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmaya, birden fazla organ tutulumu olan ve ortalama gestasyonel haftaları 36.8 hafta olan 16 yenidoğan alınmış ve ÇODS'da sırası ile böbrek, mikrovasküler, hematolojik, karaciğer, solunum ve kalp yetmezliğinin ortaya çıktığı belirtilmiştir. Sonrasında, 2001 yılında, Janota ve ark. (25), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) yenidoğanlardaki ÇODS'un belirlenmesinde kullanılan ve 7 organın günlük olarak ve yaşamın ilk 28 günü boyunca değerlendirildiği yeni bir skorlama sistemi olan NEOMOD skorlamasını (Neonatal Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru) geliştirmişlerdir.

ÇODS Epidemiyolojisi

Amerika Birleşik Devletlerinde, YBÜ'lerine başvuran tüm hastaların %15-18'inde ÇODS geliştiği bildirilmiştir. ÇODS'un YBÜ'lerindeki ölümlerin %80'inden sorumlu olduğu ve hasta başına 100.000 dolardan fazla, sağ kalanlarda ise 500.000 dolar maliyete neden olduğu belirtilmiştir (26, 27). Akut hastalığı bulunan ve YBÜ'ne yatırılan 3147 erişkin hastada sepsis gelişiminin değerlendirildiği çok merkezli ve Avrupa kaynaklı bir çalışmada (SOAP çalışması) iki veya daha fazla organ sisteminde disfonksiyon olarak tanımlanan ÇODS insidansının sepsis tanısı olmayan hastalarda %43 ve sepsis tanısı olanlarda %73 olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada tek organ yetmezliğindeki mortalite %6 iken, 4 veya daha fazla organ yetmezliğinin geliştiği hastalarda mortalitenin %65 olduğu saptanmıştır (28). Aynı çalışmada şiddetli sepsisi olan grupta en yüksek mortalite oranı (%52.9) pıhtılaşma sisteminin yetmezliği ile görülürken, bunu hepatik (%45.1), santral sinir sistemi (SSS) (%43.9), kardiyovasküler sistem (KVS) (%43.2) ve renal sistem (%41.2) yetmezliği takip etmiştir. Bu çalışmada 65 yaşın üzerindeki YBÜ hastalarının (travma hastalarında >55 yaş), APACHE-II skoru 20 ve üzerinde olacak şekilde şiddetli hastalığı bulunanların ve başvuru esnasında sepsis ya da akut akciğer hasarı olanların ÇODS açısından daha fazla risk taşıdıkları saptanmıştır (28).

Çocuklardaki ÇODS epidemiyolojisi ile ilgili ilk çalışma 1986 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde gerçekleştirilmiştir. Wilkinson ve ark. (17), tek bir YBÜ'ne başvuran 831 çocukta ÇODS insidansının %27 ve mortalite oranının %54 olduğunu belirtmişlerdir. Bir sonraki çalışmada ise YBÜ'lerinde sepsisi olan ve olmayan çocuk hastaların mortalite oranlarının sırası ile %46 ve %47 olduğu saptanmış, ve erişkinlerin tersine sepsis varlığının mortaliteyi arttırmadığı ve çocuk hastalardaki ÇODS'un patofizyolojisinde sepsis dışı nedenlerin rol oynayabileceği belirtilmiştir (18). Ancak Peru'da yapılmış bir çalışmada ise YBÜ'ndeki çocuklarda sepsis varlığının ÇODS gelişimini 2.33 kat arttırdığı, tek başına ÇODS olanlarda %28.9 olan mortalite oranının ÇODS ile birlikte sepsisi olanlarda %51.7 olduğu ve aradaki farkın istatistiksel

anlamli olduğu bulunmuştur (20). Bir yıllık dönemde YBÜ'ne yatırılan 2346 çocuğun retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada, sepsis vakalarının %73'ünde ODS geliştiği ve bunlarda sepsisle ilişkili mortalitenin %100 olduğu bildirilmiştir (29). Proulx ve ark. (30), çocukların %87'sinde YBÜ'ne başvurudan sonraki 72 saat içinde maksimum sayıda organ yetmezliğinin geliştiğini ve hastaların %86'sında başvuru esnasında ODS tanısal kriterlerinin mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, ODS'u olan çocuklardaki mortalite için 3 bağımsız risk faktörü belirlenmiştir: 1) YBÜ'nde kalış sÜresince eş zamanlı maksimum sayıda organ yetmezliğinin gelişimi, 2) yaşın 12 ay veya daha dÜşük olması ve 3) başvuru anındaki Pediatrik Mortalite Riski skoru (PRISM) (30).

Çocuklarda primer ve sekonder ODS ilk kez Proulx ve ark. (31) tarafından 1996 yılında tanımlanmıştır. Primer ODS, YBÜ'ne başvurudan sonraki ilk hafta içinde eş zamanlı iki organ yetmezliğinin ortaya çıkması ve bundan sonra ardışık organ disfonksiyonu kanıtının olmaması şeklinde tanımlanmıştır. Sekonder ODS ise aşağıdakilerden birinin bulunması olarak tanımlanmıştır: (1) ocuk YBÜ'ne başvurudan sonraki 7 günden sonra ODS'un ortaya çıkması veya (2) YBÜ'ne başvurudan sonraki 7 g¼n içinde gelişen ve ODS tanısının başlangıcı ile eş zamanlı maksimum organ tutulumu arasında 72 saatten uzun sÜreli zaman varlığı şeklinde tanımlanan sonradan gelişen ardışık organ disfonksiyonu olması durumudur (31). Bu çalışmada sekonder ODS olan çocuklarda daha y¼ksek mortalite oranları (%74'e %30), daha uzun ODS sÜresi (10.9+/-11.6 g¼ne 3.6+/-3.7 g¼n), daha uzun sÜre ocuk YBÜ'nde yatış (24.6+/-24.0 g¼ne 7.9+/-14.2 g¼n) ve daha k¼t¼ PRISM skorları (26.1+/-14.7'ye 20.1+/-13) saptanmıştır (31). Primer ve sekonder ODS insidansının sırası ile %88 ve %12 olduğu saptanmış olup, sekonder ODS'u olanlarda mortalitenin 6.5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (31). Primer ODS, organ disfonksiyonlarının erken geliştiği ve olayın kendisi ile ilişkili olduğu durum iken, sekonder ODS'un konak yanıtının bir sonucu olduğu ve SIYS varlığında tanımlanması gerektiği belirtilmiştir (13). ocuk hastalarda yetmezlik gelişen organ sayısı arttıkça mortalite oranları da artış g¼stermektedir (17, 18, 20, 29-31).

Erişkinlerdekinin tersine ÇODS'u olan çocuklarda sepsis varlığı ya da yokluğu mortaliteyi etkilemektedir (17). Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda YBÜ'ne çoklu travma ya da batın cerrahisi ile başvuran hasta sayısının az olması bununla ilişkili olabilir. Çocuklarda esas olarak solunum ve SSS enfeksiyonları ÇODS ile ilişkilidir (18).

Yenidoğan bebeklerde ÇODS'un epidemiyolojisi ile ilgili geniş hasta serisini içeren çalışma bulunmamaktadır. İlk çalışmalar özellikle cerrahi yenidoğan YBÜ'lerinde ve retrospektif olarak çok az sayıda hastada gerçekleştirilmiştir (23, 24).

ÇODS'da Etyoloji

Zimmerman ve ark. (32), 2475 erişkin hastayı içeren çalışmalarında, ÇODS gelişen erişkin YBÜ'ndeki hastaların %76'sında cerrahi-dışı nedenlerin bulunduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada YBÜ'ne cerrahi-dışı tanılarla yatırılan hastaların yarısından fazlasında sepsis, pnömoni, konjestif kalp yetmezliği, kardiyak arrest ve üst gastrointestinal sistem kanamasının bulunduğu belirtilmiştir (32).

Erişkinlerde hem cerrahi, hem de dahiliye hastalarında en sık ÇODS'a yol açan neden sepsistir. Bu hastalarda ÇODS primer enfeksiyonun sonucu oluşsa da, sıklıkla nazokomiyal enfeksiyonları takiben ortaya çıkmaktadır (4, 7, 10). Erişkinlerde ÇODS gelişimi ile ilgili olduğu bilinen diğer risk faktörleri ise hastalığın şiddeti (APACHE-II ve III skorları ile belirlenen), yaş (>65 yıl), şiddetli travma, büyük cerrahiler, daha önceden mevcut son-dönem karaciğer hastalığıdır (7).

Çocuklarda sepsis, şiddetli sepsis ya da septik şoku olanlarda ÇODS'un daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (20, 33). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda pulmoner ve kardiyak output arasındaki dengenin sağlanamaması durumunda preoperatif dönemde ÇODS gelişebilir. Hipoplastik sol kalp sendromu ve artmış pulmoner dolaşımı olan çocuklarda prostoglandin infüzyonu ile kalbin ard-yükünün azaltılması ile preoperatif dönemdeki hepatik, renal ve gastrointestinal disfonksiyonların şiddeti

azaltılmıştır (34). Yapılan bir çalışmada, konjenital kalp hastalığı nedeni ile opere edilen çocuklarda cerrahiden sonraki ölümlerin %80'ine ÇODS'un neden olduğu, %20 vakada ölüm nedeninin sepsis olduğu belirtilmiştir (35). Perioperatif dönemdeki organ disfonksiyonu rezidüel lezyonlar, palyatif cerrahi ya da tek ventrikül fizyolojisi işlemlerine bağlı olarak gelişebilir (34). Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda klasik erişkin tipi ÇODS gelişebilir (35).

ÇODS'daki Mekanizmalar ve Etyopatogenez

ÇODS'un bozulmuş inflamatuvar yanıtın klinik özelliği olduğu yönünde yaygın kanı mevcuttur. Ayrıca, ÇODS' un patogenezi doğuştan olan immün sistemin aktivasyonuna yol açan çeşitli sinyal yolları ile sitokinler, oksidanlar, doku yıkıcı enzimler ve diğer proinflamatuvar mediatörlerin varlığı ile açıklanılmaya çalışılmıştır. Yenidoğan bebeklerdeki ÇODS daha büyük çocuklardan ve erişkinden tamamıyla farklıdır (36). Pek çok çalışmada yenidoğan ve de özellikle prematüre bebeklerde hastalığın sonuçları ve etyolojisi anlaşılmaya çalışılmıştır. Bu olay enfeksiyon, travma, şok, asfiksi ve cerrahiye içeren çeşitli olaylara fizyolojik bir cevap olarak başlamaktadır. Bu cevap sitokinler, kompleman faktörleri, aradidonik asit metabolitleri ve pıhtılaşma kaskadının aracılık ettiği SİYS olarak bilinmektedir. İlk fizyolojik cevap dokularda başlayan yaygın inflamasyonun ilerlemesi ve son organ hasarı ve sonunda ÇODS oluşumudur (20).

ÇODS patogenezindeki bir teori de immün sistemin aşırı uyarılması sonucu organ hasarı gelişmesidir. Olay, etkisiz lokal immün yanıtın inflamatuvar bir uyarıyı kontrol altına alamaması ile başlar. Böylece immün sistem aktive olur. Ortaya çıkan inflamatuvar yanıt tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin (IL), platelet aktive edici faktör (PAF) gibi mediatörlerin salınımına yol açarak, ÇODS'da tutulan organlarda parankimal hasara neden olmaktadır (36). Fink ve Delude (36), bozulmuş inflamatuvar yanıtların neden olduğu sepsis durumunda epiteliyal hücrelerdeki tight junction yapılarının fonksiyon ve oluşumundaki bozuklukların akciğer, karaciğer, barsak ve

böbrek disfonksiyonuna neden olabileceğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar birinci aşamada normal steril dokunun mikroorganizmalar tarafından invazyona uğradığını, ikinci aşamada başlangıç immün yanıtının aktive olduğunu, üçüncü aşamada sitokinlerin, enzimlerin, lipid mediatörlerin, reaktif oksijen ve nitrojen bileşiklerinin salındığını ve son basamakta da organ disfonksiyonu ile ölüm geliştiğini bildirmişlerdir (36).

Barsak hipotezi, günümüzde yoğun bakım hastalarında ÇODS gelişimini açıklamaya yönelik geliştirilmiş en popüler hipotezdir (3, 27). Travma, sepsis, şok veya yanıklarla ortaya çıkan yaralanmalarda splanik alandaki hipoperfüzyon yaygın bir bulgudur. Endotoksinler aynı zamanda villüs arteriyollerinin çapında doz bağımlı azalmaya neden olmaktadır. Diğer vücut organları ile karşılaştırıldığında, barsak azalmış doku perfüzyonu ile oksijenizasyona daha fazla duyarlıdır. Gelişen mukozal iskemi hücresel fonksiyonlarda yapısal değişikliklere neden olurken, endotoksinler reaktif oksijen bileşikleri oluşturarak mukozal yaralanmaya yol açmaktadır. Barsaktaki mukozal zedelenme barsak permeabilitesini ve bakterilerin translokasyonunu artırırken, barsağın immün fonksiyonlarını azaltmaktadır (37, 38). Karaciğer disfonksiyonu nedeni ile bakteriyel toksinler sistemik dolaşıma geçerek ve konak inflamatuvar yanıtını aktive ederek doku zedelenmesi ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır (39). Barsak esasında immünolojik olarak aktif bir organdır ve ÇODS'da erken dönemde barsak disfonksiyonu görülmektedir. Buradaki immün hücreler çeşitli inflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olarak çeşitli polimorfonükleer lökositlerin (PNL) interstisiyel aralıkta toplanmasını sağlarlar. Toksik oksijen radikalleri, proteolitik enzimler ile çeşitli sitokinler de mukozadaki epiteliyal hücre hasarını indüklerler. Bu arada mukozadaki tight-junctionlar bozulmakta ve tight-junctionla ilişkili okludin ve kaludin gibi proteinler azalmaktadır. Mukozal hücrelerde nekroz ve apoptozis gelişmekte, intestinal mukoza bütünlüğü bozulmakta ve sekonder intrinsik endotoksemi ortaya çıkmaktadır. Bakteri ve endotoksinlerin barsak lenfatik dokusu ile mezenterik lenf nodlarına translokasyonu ile gelişen ciddi inflamatuvar yanıt artışı, sitokinlerin kan akımına karışmasına neden olarak organ disfonksiyonu patogeneğinde

önemli bir rol oynamaktadır (36). Bu hipotez çeşitli klinik çalışmalar ile desteklenmiştir. Doig ve ark. (40), YBÜ'ne başvurudaki artmış intestinal permeabilite ile ÇODS gelişimi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir. Marik ve ark. (41), septik hastalarda düşük gastrik intramukozal pH'ın ÇODS gelişimi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

ÇODS etyopatogenezi ile ilgili bir diğer hipotez endotoksin-makrofaj hipotezidir. ÇODS'lu hastalarda gram-negatif enfeksiyonlar çok sık olup, endotoksinler ana mediatördürler. Gram negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan *lipopolisakkaritler (endotoksin)*, gram pozitif bakteri duvarında bulunan lipoteikoik asit-peptidoglikan kompleksi veya mikroorganizmaların salgıladıkları enzimler (*ekzotoksin*) inflamasyon sistemini aktive eder. İnflamasyon sisteminin aktivasyonu ile inflamasyonu arttırıcı (*pro-inflamatuvar sistem*), ve inflamasyonu azaltıcı (*anti-inflamatuvar sistem*) yönde etki eden çok sayıda aracı madde ortaya çıkar. Proinflamatuvar sistemin ilk salınan mediatörleri IL-1 β , TNF- α ve IL-6'dır. Anti-inflamatuvar sistemin en belirgin mediatörleri ise IL-4, IL-10 ve PAF'tır. Salgılanan mediatörler inflamasyon mekanizmasında rolü olan bazı sistemlerin (kompleman sistemi, kinin-kallikrein sistemi, koagülasyon sistemi, ACTH-beta endorfin sistemi gibi) aktivasyonuna yol açarlar. Sepsiste klinik bulguların çoğu bu mediatörlerin değişik hücre ve sistemler üzerindeki etkileri sonucunda ortaya çıkmaktadır. Sonuçta enfeksiyon odağından salgılanan bakteri duvarı ürünleri ACTH/endorfin salınımı ile koagülasyon sisteminin aktivasyonuna, kallikrein-kinin stimülasyonuna ve vazodilatasyon ile endotelial hasara yol açarak ÇODS gelişimine neden olmaktadır. Bakteri duvarı ürünleri başka bir mekanizma ile primer mediatörlerin (TNF,IL-1,vb) salınımına, endotelial/lökosit moleküler aktivasyonuna ve sonrasında sekonder mediatörlerin (PAF, eikazonoidler vb) salınımına yol açarak, şok, ÇODS ve ölüme neden olmaktadır. Bakteri duvar ürünleri ayrıca kompleman sistemi aktivasyonuna ve PNL stimülasyonuna yol açarak endotelial hasar gelişimi yolu ile ÇODS ve ölüme neden olabilmektedir. Sonuçta tüm bu maddelerin etkisi ile ateş yüksekliği, damar duvarında geçirgenlik artışı, endotel hasarı, periferik vazodilatasyon ve kan hacminin dengesiz dağılımı,

pıhtılaşma sisteminde pıhtılaşmayı arttırıcı yönde aktivasyon ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), miyokard fonksiyonlarında bozulma, periferik dokularda perfüzyon dengesizliği ve laktik asidoz, nötrofil aktivasyonu, endotel hücrelerinin adezyon moleküllerinde artışı gibi değişiklikler ortaya çıkmaktadır (7, 42).

ÇODS gelişimi ile ilgili bir diğer mekanizma doku hipoksisi-mikrovasküler hipotezidir. Hipoksi organ disfonksiyonuna ve hücre ölümüne yol açar. Hipoksizde “diving refleksi” ile ilişkili olarak ÇODS geliştiği bildirilmektedir. Asfiksi ile aktive edilen bu refleksi ile kan cilt ve splanknik alandan kalp, adrenal ve beyine yönlendirilmektedir. Bu şekilde karaciğer ve böbrek gibi organlarda yetmezlik gelişmektedir. Uzamış hipovolemi, anemi, hipoksemi ve myokardiyal yetmezlik doku oksijen dağılımında azalma ile sonuçlanmakta ve doku hipoksisi de organ disfonksiyonu ve ölüme neden olmaktadır (7).

Çoklu Organ Disfonksiyonunun ve Hasarın Mekanizması

ÇODS’da organ disfonksiyonun ve hasarın mekanizması tam anlaşılammıştır. Öne sürülen tüm mekanizmaları içerdiğine inanılan düşünce iskemi/reperfüzyon ile inflamasyon kaskadı olup, birinin ortaya çıkmasının diğerini tetiklediğine inanılmaktadır. Bu hasarlanmada endotelial aktivasyon/hasarlanma, artmış oksidan stres, artmış apoptozis ve bozulmuş koagülopati önemlidir.

Endotelial Aktivasyon/Hasarlanma

Endotel; vazomotor tonusu, hücre trafiğini, anjiyogenezisi, koagülasyonu ve kapiller permeabiliteyi kontrol eder. Azalmış kardiyak output, artmış kapiller kaçak, arteriollerde kasılma, yaygın vazopleji, bozulmuş eritrosit ve lökosit deformitesi ile aktive prokoagulan endotel fenotipi mikro dolaşımı bozarak endotel fonksiyonlarını etkilemektedir (43, 44). İskemi/reperfüzyona karşı olan endotelial yanıt vazomotor, koagülasyon, permeabilite ve inflamasyon değişiklikleri ile karakterizedir (45). Endotel ağının aktivasyonu ve bariyer fonksiyonunun bozulması klinik olarak

yaygın kapiller kaçak ile sonuçlanır. Endotel aktivasyonu intersellüler adezyon moleküllerinin (intersellüler adezyon molekülü-1 gibi) ekspresyonu, proinflamatuvar sitokinlerin üretimi, ve prokoagulan hücre yüzeyine dönüşüm ile karakterizedir (46).

Artmış Oksidatif Stres

Artmış oksidatif stres hücre membranındaki Na-K ATPaz inhibisyonu, intrasellüler kalsiyum birikimi, hücre şeklinin değişmesi, makromoleküllerin oksidasyonu ve hücre sel nekroz ile apoptozis ile sonuçlanmaktadır. Burada süperoksit anyonu ile nitrik oksit (NO) önemlidir. NO ile birlikte artmış oksidatif stres vazodilatasyona neden olurken, süperoksit anyonunun neden olduğu oksidatif stres vazokonstrüksiyon, endotel hücrelerinin oksidatif hasarı ve kemokin sentezinin indüksiyonu ile birlikte dir. Bu hipoteze göre, inflamasyon durumundaki artmış süperoksit üretiminin iskemi yi kolaylaştırdığı düşünülmektedir (46,47).

NO, bölgesel kan akımı değişiklikleri ile direkt, peroksinitrit oluşumu ile de indirekt olarak organ hasarına neden olmaktadır. Sepsis ve ÇODS'u olan çocuklardaki arteriyel hipotansiyon serum nitrit ve nitrat konsantrasyonları ile ilişkilidir. Serbest radikallerin NO tarafından temizlenmesi hücre sağ kalımı açısından önemlidir. Ancak, süperoksit radikallerinin varlığında büyük miktarlardaki NO'in oldukça fazla miktarlarda reaktif peroksinitrit oluşturarak lipid membranlarına ve DNA'ya zarar verdiği gösterilmiştir. Peroksinitritler mitokondriyal sitokrom oksidaz kompleksini inhibe etmekte ve bu fenomen "sitopatik hipoksi olarak adlandırılmaktadır (48,49).

Artmış Apoptozis

Artmış oksidatif stres apoptozisi başlatır. İnsanlarda sepsiste erken lenfosit apoptozisinin kötü sonuçlar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (50). Artmış çözünebilir Fas ile Fas ligandin erişkin ve çocuklardaki sepsisin indüklediği ÇODS ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (51). Sistemik inflamasyon sırasında da apoptozis son ürünleri gösterilmiştir (52).

Koagulasyon Değişikliği

Aktive endotel prokoagulan özellikler taşımaktadır. Koagülasyonu kolaylaştıran azalmış kan akımı ile birlikte eritrosit şekil değişiklikleri mevcuttur. ÇODS'u olan çocuklarda sepsise bağlı inflamasyonda trombozun, trombositopeninin ve kanamanın uyarıldığı bildirilmiştir. Sonuçta, ÇODS'lu hastalardaki anormal koagülasyon düzenlemesinin, devamlı bir prokoagulan/ antifibrinolitik duruma neden olarak mikrovasküler tromboz, doku iskemisi ve organlarda hipoperfüzyon ile sonuçlandığı saptanmıştır (53,54).

Sepsiste koagulasyon sisteminin aktivasyonu ile birlikte inflamasyonun tetiklediği fibrinolizisin inhibisyonu mevcuttur. Son derece ağır hastalığı olan çocuklarda, artmış pro- ve anti-inflamatuvar mediatör düzeyleri ile birlikte artış gösteren protrombotik ve antifibrinolitik plazma aktivitelerinin ÇODS' un şiddeti ve mortalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (48). Doku faktörü yolunun aktivasyonu mikrotromboz oluşumunda merkezi rol oynamaktadır. Lipopolisakkarit, TNF- α ile IL-1 tarafından indüklenen doku faktörü ekspresyonu, faktör VII, X ve V'in aktivasyonuna yol açarak trombin oluşumunu ve fibrin birikimini arttırmaktadır (55). ÇODS nedeni ile ölen çocukların otopsilerinde fibrin ile az boyanan ancak von Willebrand faktör (vWF) antijeni ile pozitif boyanan mikrotrombozlar gösterilmiştir. vWF, hasarlı endoteliumdan salınarak trombosit tıkaçı oluşumunu başlatır. ADAMTS-13 olarak adlandırılan ve vWF'ü parçalayan proteaz, bunu daha az adheziv özelliklere sahip olan parçacıklara ayırmaktadır. ADAMTS-13 enzimatik eksikliğinin trombotik trombositopenik purpura ile sonuçlandığı bildirilmiştir (53). Ayrıca, şiddetli sepsisi olan çocukların %30unda azalmış ADAMTS-13 aktivitesi olduğu ve bunun aktivitesinin ÇODS skorları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (56).

Kapiller Kaçak ve ARDS

ÇODS kapiller kaçak sendromu ile sonuçlanan anormal sistemik vasküler permeabilite ile ilişkilidir (57). Meningokoksemide dolaşımdaki endotoksin miktarı kompleman aktivasyonu ile kapiller kaçağın şiddetini belirlemektedir (58). ÇODS varlığında etkilenen bir başka organ akciğerdir. Proteinden zengin pulmoner konjesyon çocuklarda %20 mortalite oranına

sahip olan ARDS' nin önemli bir bulgusudur. Akut akciğer hasarı ya da ARDS ilk olaydan saatler ile 3 gün sonrasına kadar ortaya çıkar. Akut akciğer hasarı/ARDS patogenezinde çeşitli sitokinler ile diğer proinflamatuvar bileşikler akciğerde inflamatuvar yanıtı başlatırlar (59). IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-10 kemotaksisi uyarmakta ve nötrofilleri aktive etmektedir. Nötrofillerden salınan oksidanlar, proteazlar ve diğer proinflamatuvar mediatörler de epitel hasarına yol açmaktadır. Epitel bütünlüğünün bozulması ile normal epiteliyal sıvı transportu bozular ve alveolar sıvı birikimi gelişmektedir. Tip II hücrelerin hasarlanması ile surfaktan üretimi bozulmaktadır. Primer ARDS'de alveolar kompartman bütünlüğünün kaybı ile sitokinler kana geçerek ÇODS'u indükleyebilmektedir (60). Tersine sepsis sırasında, alveolar kompartman bütünlüğünün kaybı dolaşımdaki sitokinlerin akciğere ulaşmaları ve parankimal hasar oluşturmaları ile sonuçlanmaktadır.

Nöroendokrin Yanıt

Meningokoksemi nedeni ile kaybedilen hastalarda adrenal yetmezliği düşündürecek düşük serum kortizol düzeyi ve belirgin azalmış kortizol/adrenokortikotropin hormon (ACTH) oranı saptanmıştır. Bu durum adrenal korteksin yetersiz perfüzyonu ile ya da endotoksinlere bağlı anormal ACTH reseptör bağlanması ile ilişkili olabilir. Bu hastalarda aynı zamanda hasta ötiroid sendromu bulguları (azalmış total T3 ve T4, artmış serbest T3, normal serbest T4 düzeyleri ile TSH da değişiklik olmaması) bildirilmiştir (61). Yenidoğanlarda dopaminin; büyüme hormonu, tirotropin ve prolaktini baskılayarak parsiyel hipotiroidizm ile hasta ötiroid sendromunu arttırabileceği öne sürülmüştür (62).

ÇODS'un erken dönemlerinde karaciğer disfonksiyonu da görülebilir. Karaciğerde çok sayıda kupffer hücresi, doğal öldürücü (NK) hücreler, ve T hücreler mevcut olup, endotelial adezyon molekülleri de diğer organlara göre daha fazla eksprese edilmektedir. Bu hücrelerin aktivasyonu ile sitokinler, NO, prostonoidler gibi çeşitli inflamatuvar mediatörler salınır. Kupffer hücreleri karaciğer sinüzoidlerinin lümeni içinde buldukları için, inflamatuvar hücrelerin çoğu direkt kana salınırlar. ÇODS'lu hastalarda hepatik hücre hasarı ve karaciğer disfonksiyonu yaygın olsa da, hasarın

derecesi sınırlıdır. Normalde inflamatuvar hücreler kalp, böbrek ve iskelet kasında nadiren bulunduğu için, bu organlarda parankimal hücre hasarı daha azdır. Gastrointestinal sistem (GİS) ya da akciğerdeki inflamatuvar hücreler ile karşılaştırıldığında, beyindeki astrositler oldukça farklılaşma gösterdikleri için, sitokin inflamasyonuna daha az duyarlıdırlar ve lokal olarak enflamasyon daha az derecede yayılım gösterir (63).

Özette, ÇODS gelişen hastalarda organ disfonksiyonunun sırası ve şiddeti şu faktörlerle belirlenmektedir: (1) sitokin fırtınaları ÇODS'a neden olan esas patolojik mekanizmayı oluşturmaktadır, (2) vasküler yataktaki adezyon moleküllerinin ardışık ekspresyonu ile artmış regülasyonundaki farklılık ve değişik organlardaki intrinsik inflammatuvar hücrelerin yoğunluğu organ disfonksiyonunun sırasının ve şiddetinin belirlenmesindeki anahtar faktörlerdir, (3) bir organdaki intrinsik inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu dolaşımdaki inflamatuvar hücreler aracılığı ile pozitif geri-bildirim sağlamaktadır (63).

ÇODS'daki patolojik olaylar 2 faza ayrılabilir. Erken fazda, çeşitli inflamatuvar mediatörlerin artmış üretimi lökosit/endotelial hücre aktivasyonu, artmış endotelial permeabilite, PNL adezyonu ve migrasyonu ile sonuçlanmaktadır. Dalak, karaciğer ve kandaki inflamatuvar hücreler ilk sitokin fırtınasını oluşturmaktadır. Başlangıçtaki enfektif ya da fiziksel olay, proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yolu ile endotelial sistemi aktive ederek endotelial lökosit adezyon molekülü-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü-1'in ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu moleküller de T-hücreleri, monositler ve PNL'lerin adheziv özelliklerini arttırmaktadır (64, 65). Nötrofillerin aktivasyonu reaktif oksijen bileşikleri ile diğer sitokinler, prostoglandinler, lökotrienler ya da proteazlar gibi sekonder inflamatuvar mediatorleri açığa çıkarmaktadır. Tüm bu ürünler akut inflamatuvar yanıtı tetikleyerek endotelial hasar oluşturmaktadır. Endotelial disfonksiyon genel olsa da, farklı organlarda adezyon moleküllerinin salınımı ve ekspresyonu ile organların endotelial hasara duyarlılıkları farklılık göstermektedir (66). Endotelial hücre değişiklikleri membran hasarını, artmış permeabiliteyi, şişme, hücre nekrozu ve apoptozisi içermektedir. Endotel tabakasının

bütünlüğü, vasküler homeostaz ve normal organ fonksiyonu için önemli olduğu için, endotelial hücre disfonksiyonu doku hasarı ile son-organ disfonksiyonunun prekürsörü olarak kabul edilmektedir (63).

ÇODS'un geç fazında organların interstisiyel kompartmanındaki intrinsik inflamatuvar hücreler parankimal hasarın patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Endoteliuma yapıştıktan sonra, aktive lökositler postkapiller venüllerden interstisiyel boşluğa geçerler. Lökositler, ekstravaze olmuş sitokinler ve intrinsik inflamatuvar hücreler interstisiyel aralıktaki inflamasyonu artırırlar. Yüksek sitokin konsantrasyonu lenfosit ve makrofajlardan zengin organlarda, artmış nötrofil infiltrasyonuna neden olur. Bu aktivasyon ile PNL'ler ve makrofajlar serbest oksijen radikalleri oluşturarak parankimal yaralanmayı indüklemektedir.

ÇODS'da Tedavi

ÇODS, klinik bakımdaki ilerlemelere rağmen önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Günümüzde organ yetmezliğini tam olarak geriye döndürebilecek tedavi yaklaşımları yoktur. Ancak ÇODS'un tedavisi, sendromun bulguları devam ettiği sürece hastalara metabolik ve hemodinamik desteğin sağlanmasını içermektedir. Aynı zamanda doku oksijenizasyonu ile beslenmenin sağlanması ve enfeksiyon kontrolü ÇODS'un önlenmesine yönelik yaklaşımlar arasındadır (67).

Doku Oksijenizasyonunun Sağlanması

Yüksek riskli hastalarda doku oksijenizasyonu önemli olup, bunun normal sınırlarda olması önem taşımakta ancak, normalin üzerindeki hedeflerin mortaliteyi değiştirmedeği bildirilmiştir (68).

Enfeksiyon Kontrolü

Enfeksiyon kontrol kurallarına mümkün olduğunca dikkat edilmesi gereklidir. Bunlar hastaya dokunmadan önce ve sonrasında ellerin yıkanmasını, bakımı sağlayan kişilerin takı takmamasını, immün-sistemi baskılanmış ya da kanıtlanmış enfeksiyonu olanlarda uygun koruyucu önlemlerin alınmasını ve uygun kateter bakımını içermektedir (67).

Ağır kritik bir hastanın tedavisindeki esas amaç tek bir organ yetmezliğinin gelişiminin önlenmesi ve mümkünse ODS gelişiminde rol oynayan tüm tanımlanabilir risk faktörleri için olası özgül düzeltici tedavilerin uygulanmasıdır. Yüksek riskli hastalarda, özellikle sepsisi olan olgularda oksijen tkretiminde artış olduğu durumlarda yeterli doku perfüzyonunun önemi bilinmektedir (67). Barsak hipotezine göre barsak bariyer fonksiyonunun yetmezliği önemlidir. Gastrointestinal mukozal bütünlüğün korunması için çeşitli tedavi kombinasyonlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Hücre farklılaşması ve bölünmesi için enterositlerin glutamine ihtiyaç olduğu için glutamin içeren enteral diyetlerin barsak mukozal bütünlüğünün korunmasında ve bakteriyel translokasyonun önlenmesinde yararlı olduğu bildirilmiştir (69). Aynı zamanda YB'ne yatırılan hastalarda ilk 36 saatte enteral beslemeye başlanmasının enfeksiyöz komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (70). Aktive protein C'nin anti-inflamatuvar etkileri ile erişkinlerdeki sepsis ve ilişkili mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (71). Erişkin hastalarda stres dozunda uygulanan steroidlerin septik şoktaki hastalarda yarar sağladığı, hemodinamik ve mekanik ventilasyon destek ihtiyacını, YB ve hastanede kalmayı azalttığı bildirilmiştir (72). Erişkin hastalarda hipergliseminin mortalite ve artmış IL-6 düzeyleri ile ilişkili olduğu ve kan şekeri kontrolünün sepsis ve ODS gelişimini azalttığı belirtilmiştir (73). ODS hastalarında agresif yaklaşım gerektiği, enfeksiyonların hızlı bir şekilde tedavi edilmesi, metabolik asidozun önlenmesi ya da tedavisi ve tıbbi hataların ortadan kaldırılması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle yaş, kronik hastalık varlığı, malnütrisyon, kafa yaralanması, immün yetmezlik, nedeni belirlenemeyen ateş, devam eden kanama ya da şok, sepsis, transfüzyon ihtiyaı, yüksek hastalık şiddeti skoru varlığı, devam eden laktik asidoz ve enfekte doku varlığı ODS gelişimi ya da ilerlemesini düşündüren klinik uyarıcı bulgulardır. Uygun ve hedefe yönelik resüsitasyonun, erken enteral beslemenin, altta yatan nedenin tedavisinin, barsak kontrolünün desteklenmesinin, erken dönemde ve uygun antibiyotik tedavisi uygulamasının, kan şekeri kontrolünün ve akciğerleri açık tutan ve permisif hiperkapniye olanak sağlayan mekanik ventilasyon uygulamasının ODS'un

önlenmesi, tedavisi ya da en aza indirilmesi için gerekli stratejiler olduğu bildirilmiştir (74, 75).

Prognoz

ÇODS, tutulan organ sayısına göre %30 ile %100 arasında mortalite oranına sahiptir. Tutulan organ sayısı ve tutulum süresi arttıkça mortalite oranı da artmaktadır (2). Erişkinlerde 1, 2, 3, 4 ve 5 organ tutulumunda sırası ile %7, %26, %50, %70 ve %80 mortalite bildirilmiştir (76). Yenidoğanlarda yeni yapılmış bir çalışmada erişkindekilere benzer sonuçlar elde edilmiş, ve ÇODS nedeni ile ölen bebeklerin %54'ünde 2, %31'inde 3 ve %15'inde 4 organ tutulumu mevcut olduğu, tek organ tutulumu olanlarda ölüm saptanmadığı bildirilmiştir (77).

ÇODS Gelişen Hastalarda Kullanılan Skorlama Sistemleri

ÇODS gelişen erişkin hastalarda prognozun ve hastalığın şiddetinin belirlenmesi için Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi) (APACHE), Simplified Acute Physiology Score (Basitleştirilmiş Akut Fizyoloji Skoru) (SAPS) ve Mortality Prediction Model (Mortalite Tahmin Modeli) gibi çeşitli şiddet indeksleri geliştirilmiştir. Bu indeksler ile standart hastane mortalitesinin hesaplanabilmesi sağlansa da, bu prognoz tahmin modellerinde hastanın YBÜ'ndeki kalışı dikkate alınmamakta, bu nedenle de hastalığın seyrinin ön görülmesine olanak sağlamamaktadır (78). Son yıllarda, ÇODS'un şiddetinin belirlenmesi için Multiple Organ Dysfunction Score (Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru), Logistic Organ Dysfunction Score (Lojistik Organ Disfonksiyon Skoru) (LODS) ve Sequential Organ Failure Assessment (Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi) (SOFA) gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir (78). Bu skorlama sistemleri ile Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru dinamik ve devamlı bir fenomen olarak değerlendirilmekte ve organların disfonksiyonu ayrı ayrı belirlenmektedir. Bu

skorlama sistemleri YBÜ'ne yatırılan hastaların tedavisi, klinik çalışmaları ve kalite kontrolünün sağlanmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

YBÜ'ne yatırılan ve ciddi derecede hasta olan çocuklarda mortalite oranları yüksek olduğu için, klinik çalışmalarda kullanılacak skorlama sistemleri geliştirilmiştir. İlk olarak Leteurtre ve ark.(79,80), Glasgow koma skalası skoru/pupiller reaksiyon (nörolojik), kalp atım hızı/kan basıncı (kardiyovasküler), serum kreatinin düzeyi (renal), PaO₂/FiO₂ oranı, PaCO₂, mekanik ventilasyon (solunumsal), beyaz küre ve trombosit sayıları (hematolojik), aspartat transaminaz düzeyi, veya protrombin zamanı (hepatik) gibi fizyolojik değişkenlerin değerlendirildiği PELOD skorunu geliştirmişlerdir. Daha sonra, Graciano ve ark. (81), esas olarak laktik asit (kardiyovasküler), PaO₂/FiO₂ oranı (solunumsal), bilirubin (hepatik), fibrinojen (hematolojik) ve kan üre nitrojen düzeyi (renal) gibi laboratuvar değerlerine dayalı olan pediatrik-MODS skorunu geliştirmişlerdir.

Yenidoğanlarda; hastaneye yatış anında ve kolay uygulanabilecek, farklı hastalıklara sahip bebeklerde prognozun, çeşitli morbiditelerin ve maliyetin belirlenmesine olanak sağlayabilecek skorlama sistemleri geliştirilmiş ve neonatal mortalitenin ön görülebilmesi için çeşitli risk değerlendirme skorları oluşturulmuştur (83). Otuz-iki gestasyonel hafta ve altında doğan prematüre bebeklerde mortalite riskinin belirlenmesinin amaçlandığı Clinical Risk Index For Babies (Bebekler için Klinik Risk İndeksi) (CRIB), daha küçük prematüre bebeklerin değerlendirilmesi için geliştirilen CRIB-II, yenidoğan YBÜ'ne yatırılan prematüre dahil tüm bebeklerde yaşamın ilk 24 saatinde 28 parametrenin değerlendirilmesi ile mortalitenin tahmin edilmeye çalışıldığı Score For Neonatal Acute Physiology (Yenidoğanın Akut Fizyolojik Skoruması) (SNAP), SNAP'ın basitleştirilmesi ile ilk 12 saatte ve 6 madde olarak değerlendirildiği SNAP-II ve buna ek olarak perinatal faktörlerin değerlendirildiği SNAPPE-II, erişkin yoğun bakım skorlama sisteminden geliştirilen National Therapeutic Intervention Scoring System (Ulusal Tedavi amaçlı Girişimsel Skoruması Sistemi) (NTISS), 500-1500 gram arası prematüre bebekler için geliştirilmiş olan National Institute of Child Health and Human Development (Ulusal Çocuk Sağlığı ve Gelişimi

Enstitüsü) skoru, prematüre bebeklerde kullanılan Berlin Skoru, Meksika'da geliştirilmiş Neonatal Mortality Prognosis Index (Neonatal Mortalite Prognoz İndeksi) (NMPI), ÇDDA'lı bebekler için geliştirilmiş olan NEOCOSUR skoru gibi çeşitli skarlama sistemleri bunlara örnek olarak verilebilir (82, 83).

Janota ve ark. (25) ise, ÇDDA'lı yenidoğanlarda yaşamın ilk 28 günü, 24 saat aralıklarla 7 organ sisteminin fonksiyonlarının değerlendirildiği NEOMOD (Neonatal Multiple Organ Dysfunction Score) (Neonatal Çoklu Organ Disfonksiyon Skoru) skarlama sistemini geliştirmişlerdir. Bu skarlama sistemi ile hem mortaliteden sorumlu organ sistem(ler)inin günlük fonksiyonu hakkında bilgi sahibi olunmakta hem de mortalite ve hastalığın şiddetinin tahmin edilebilmektedir. NEOMOD skarlama, 7 organ sisteminin değerlendirilmesine dayanmaktadır. Organ tutulumu kısmen klinik ve laboratuvar sınıflandırma ile direkt olarak, belli organların fonksiyonlarını değerlendiren genel teröpatik işlemlerin uygulanma ihtiyacı ile de indirekt olarak gerçekleştirilmektedir. Bu skarlama sisteminde üç aşamalı bir değerlendirme kullanılmaktadır; 0: organ tutulumu yok; 1: orta derecede disfonksiyon mevcut ve 2: ciddi organ disfonksiyonu mevcut. NEOMOD skarlama SSS, KVS, hemokoagülasyon dengesi, solunum sistemi ve asit-baz dengesini içeren 5 sistem için değerlendirilen gündeki en kötü değer, gastrointestinal ve renal sistemler için ortalama değer kullanılmaktadır. Tablo-3 Janoto ve ark. (25) tarafından geliştirilen NEOMOD skarlama sistemini göstermektedir.

Tablo-3: NEOMOD Skorlama Sistemi.

Tutulan sistem	2 puan	1 puan	0 puan
Santral sinir sistemi	İntraparankimal kanama, hidrosefali, lökomalazi, serabral atrofi	İntraventriküler kanama	Kanama yok/ germinal matriks kanaması
Hemokoagülasyon	PLT <30.000/mm ³	PLT 30-100.000/mm ³	PLT >100.000/mm ³
Solunum sistemi	Mekanik ventilasyon	CPAP veya FiO2 ihtiyacı > %21	Spontan solunum
Gastrointestinal sistem	Nekrotizan enterokolit	TPN ihtiyacı	Oral beslenme
Kardiyovasküler sistem	İlaç desteğine rağmen hipotansiyon	Stabil kan basıncı için sürekli ilaç	Normal kan basıncı
Renal sistem	Diürez <0.2 cc/kg/s	Diürez 0.2-1 cc /kg/ s	Diürez > 1 cc/kg/s
Asit-baz dengesi	BE > 15 mEq/L	7-15 mEq/L	< 7 mEq/L

PLT; Trombosit sayısı, CPAP; devamlı pozitif havayolu basıncı, FiO2; inspire edilen oksijen fraksiyonu, BE; baz fazlalığı; TPN, total parenteral beslenme.

Smith ve ark. (23), ÇODS gelişen bebeklerdeki en önemli bulgunun kapiller kaçak ve ödem olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Avanoğlu ve ark. (24) da mikrovasküler hasar ve ödemin yenidoğan ÇODS vakalarında ikinci sıklıkta geliştiğini bildirmişlerdir. Janota ve ark. (25) tarafından geliştirilen NEOMOD skorlama sisteminde ise mikrovasküler hasar ve ödem varlığı değerlendirilmemiştir.

Bu nedenle, Janota ve ark. (25) tarafından ÇDDA bebekler için geliştirilen ve 7 organ sisteminin değerlendirildiği NEOMOD skorlama sistemine 8. sistem olarak mikrovasküler kaçak ve ödem varlığını ekleyerek tüm prematüre bebeklerde kullanılmak üzere modifiye NEOMOD skorlama sistemini geliştirdik. NEOMOD sisteminde hematolojik olarak sadece trombosit sayısına göre değerlendirme yapılırken, oluşturduğumuz modifiye NEOMOD sisteminde Avanoğlu ve ark.'ının (24) sistemindekine benzer şekilde lökosit sayısı da dahil edilmiştir. Janota ve ark. (25), NEOMOD'da GİS'de sadece nekrotizan enterokolit (NEK) varlığı, total parenteral nütrisyon

ihtiyacı ve oral beslenmeye göre değerlendirme yapmış olsalar da, hem Smith ve ark. (23) hem de Avanoğlu ve ark. (24) tarafından değerlendirilen bilirubin ve alanin transaminaz (ALT) değerleri de disfonksiyonun belirlenmesi amacıyla modifiye NEOMOD skorklama sistemine dahil edilmiştir. Aynı zamanda, NEOMOD skorklama sisteminde (25) olmamasına rağmen diğer 2 skorklama sisteminde (23,24) mevcut olan kalp atım hızı ve serum kreatinin dőzeylerinin değerlendirmesi de modifiye NEOMOD skorklama sistemine katılmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada, mikrovaskőler sistem değerlendirmesinin dahil edildiği ve diğer sistem değerlendirmelerinin genişletildiği modifiye NEOMOD skorklama sisteminin kullanması ile ≤ 37 gestasyonel haftada doğan prematőre bebeklerde ODS gelişim sıklığı, ODS'a bağlı mortalite oranı ve mortaliteden sorumlu organ sistemleri, organ sistemlerinin tutulum sırası ve sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Popülasyonu

Prospektif olarak düzenlenen bu çalışmaya Ocak 2007-Temmuz 2009 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi düzey II-III Yenidoğan YBÜ'ne yatırılarak tedavi edilen ve gestasyon yaşları ≤ 37 hafta olan prematüre bebekler alındı. Çalışma süresince Yenidoğan YBÜ'ne toplam 256 bebek yatırılmış olup, 42 term bebek ile 16 major konjenital anomali/ letal kromozomal anomali veya bilgi eksikliği olan prematüre bebek çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak toplam 198 prematüre bebek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya hem hastanemizde doğan, hem de dış merkezlerden sevk edilen prematüre bebekler alındı ve bebeklerin tümü hastaneden taburcu edilinceye veya ölüncüye kadar takip edildiler. Ancak, ilk 28 günde ÇODS gelişen olgular analize dahil edildiler. Tüm hastaların cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, doğum şekli, maternal özellikleri (anne yaşı, gebelikte hastalık, antenatal steroid kullanımı, resüsitasyon ihtiyacı, yardımcı üreme teknikleri gibi) ve mevcut tanıları kaydedildi. Aynı zamanda tüm hastaların hastanede yatış süreleri, mekanik ventilasyonda kalma süreleri, gelişen morbiditeler ve mortalite günleri kaydedildi.

Neonatal sepsis tanısı klinik, laboratuvar bulguları ve kan kültürü sonuçları ile birlikte Gitto ve ark.'nın (84) kriterlerine göre konuldu. Respiratuvar distres sendromu (RDS) tanısı klinik (takipne, çekilme, burun kanadı solunumu ve siyanoz) ve radyolojik bulgulara (retikülogranüler görünüm ya da hava bronkogramları) göre konuldu (85). Bebeklerde gelişen bronkopulmoner displazi (BPD), prematüre retinopatisi (ROP), NEK ve intraventriküler hemoraji (İVH) gibi morbiditeler kaydedildi. BPD, <32 gestasyonel haftada doğanlarda postmenstrüel 36. haftada ve >32 gestasyonel haftada doğanlarda da doğumdan sonraki 28. günde oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlandı ve hafif, orta ve ağır olarak

gruplandırıldı (86). İVH, aynı pediatrik radyolog tarafından kranial ultrasonografi ile değerlendirildi ve Papile sınıflamasına göre gruplandırıldı (87). ROP, uluslararası ROP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı (88). NEK tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile birlikte Bell kriterlerine göre konuldu (89). Bebeklerin gestasyon haftaları ise annenin son adet tarihine ve modifiye Ballard değerlendirmesine göre belirlendi (90).

Hastalar yoğun bakım ünitesine yatıktıkları günden taburcu olana veya kaybedilene kadar günlük olarak aynı uzman hekim tarafından her bir organ sistemine ait bulguların varlığına dayanılarak hazırlanan skorumaya sistemine göre değerlendirildi. En az iki organ sistem tutulumu ve her sisteme ait en az bir bulgusu olan hastalar ÇODS olarak kabul edildi. Tüm olguların yatışı boyunca en yüksek puanı modifiye NEOMOD_{maksimum} skoru olarak kabul edildi. Tüm hastalarda ÇODS gelişme zamanı ve süresi, tutulan organ ve sistemler ile sistemlerin tutulum sıraları, mortalite oranları ve mortalite zamanı, maksimum skorları ve yaşayan hastalarda organ fonksiyonlarının düzelme sıraları değerlendirildi. Ayrıca gestasyonel yaşları <32 hafta olan bebekler CRIB ve daha küçük bebekler de CRIB-II skorları ile değerlendirildi (83).

Modifiye NEOMOD Skoru

Bu skorumaya sisteminde SSS, GİS, KVS, hematolojik sistem, solunum sistemi ve renal fonksiyonlarla birlikte asit-baz metabolizması ve mikrovasküler tutulum hastanın yatışından itibaren 24 saat arayla yatışı süresince değerlendirildi. Her bir organ sistem disfonksiyonunun derecesi, normal (0 puan), orta disfonksiyon (1 puan) ve ağır disfonksiyon (2 puan) olarak belirlendi.

SSS'de intraparakimial kanama, hidrosefali, lökomalazi ve serebral atrofi bulgularından herhangi birinin varlığı 2 puan, intraventriküler kanama varlığı 1 puan, kanama yok veya sadece germinal matriks kanaması ise 0 puan olarak değerlendirildi. Hematolojik sistemde trombosit (PLT) sayısı <30.000/mm³ veya beyaz küre (BK) <3000/mm³ olması 2 puan, PLT= 30-

100.000/mm³ veya BK=3000-5000/mm³ ise 1 puan, BK ve PLT sayıları normal sınırlarda ise 0 puan verildi. Solunum sisteminde mekanik ventilatör tedavisi ihtiyacı olması 2 puan, devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) veya inspire edilen oksijen fraksiyonu (FiO₂) >%21 olması 1 puan, herhangi bir solunum sıkıntısının olmaması 0 puan olarak değerlendirildi. Gastrointestinal sistem bulgularından NEK varlığı, ALT değerinin 2 kattan fazla artmış olması veya total bilirubin değerinin >6 mg/dl olması 2 puan, total parenteral nütrisyon ihtiyacı, total bilirubin=4-6 mg/dL veya ALT'de 2 kata kadar artış 1 puan, oral beslenme, total bilirubin <4 mg/dl veya ALT normal ise 0 puan verildi. Kardiovasküler sisteminde ilaç desteğine rağmen hipotansiyonun devam etmesi, taşikardi (Kalp tepe atımı (KTA) > 180/dk) veya bradikardi (KTA<100/dk) varlığı 2 puan, ilaç tedavisi ile tansiyon değerleri normal sınırlarda ise 1 puan, bu anormalliklerin hiçbiri yoksa 0 puan verildi. Renal sistem bulgularından idrar çıkışı <0.2 cc/kg/saat veya serum kreatinin >2 mg/dL ise 2 puan, idrar çıkışı 0.2-1 cc/kg/s, serum kreatinin 1-2 mg/dL ise 1 puan, diürez >1cc/kg/saat ve kreatinin<1 mg/dL ise 0 puan olarak değerlendirildi. Asit-baz sisteminde baz fazlalığı (BE)>15 mEq/L, 2 puan, 7-15 mEq/L 1 puan, <7 mEq/L ise 0 puan verildi. Son olarak mikrovasküler sistem değerlendirildi ve yaygın ödem varlığı veya albümin değerinin <2.5 mg/dL olması 2 puan, subkutan ödem veya albumin değerinin 2.5-3 mg/dL olması 1 puan, ödem yok ve albümin değeri normal sınırlarda ise 0 puan olarak değerlendirildi. Tablo-4, modifiye NEOMOD skora sistemi göstermektedir.

Tablo- 4: Modifiye NEOMOD Skorlama Sistemi.

SİSTEMLER	2 puan	1puan	0 puan
Santral sinir sistemi	İntraparankimal kanama, hidrosefali, lökomalazi, serabral atrofi	İntraventriküler kanama	Kanama yok/ germinal matrikste var
Hematolojik sistem	PLT<30.000/mm ³ BK<3000/mm ³	PLT 30-100.000/mm ³ BK 3000-5000/mm ³	PLT>100.000/mm ³ BK 5000 -20000/mm ³
Solunum sistem	Mekanik ventilasyon	CPAP veya FiO ₂ > %21	Spontan solunum
Gastrointestinal sistem	Nekrotizan enterokolit Total Bil>6 mg/dL ALT'de >2 kat artış	TPN ihtiyacı Total Bil 4-6 mg/dL ALT<2 kat artış	Oral beslenme Total Bil<4mg/dL ALT: Normal
Kardiyovasküler sistem	İlaç desteğine rağmen hipotansiyon KTA>180/dk veya<100/dk	Stabil kan basıncı için sürekli ilaç	Normal kan basıncı KTA: Normal sınırlarda
Renal sistem	Diürez <0.2 cc/kg/s Serum Cr >2 mg/dL	Diürez 0.2-1 cc/kg/s Serum Cr=1-2 mg/dL	Diürez>1cc/kg/s Serum Cr <1 mg/ dL
Asit-baz dengesi	BE > 15 mEq/L	7-15 mEq/L	< 7 mEq/L
Mikrovasküler sistem	Yaygın ödem Albumin<2.5 gr/dl	Subkutan ödem Albumin 2.5-3 gr/dl	Ödem yok Albumin >3gr/dl

PLT; Trombosit sayısı, BK; beyaz küre sayısı, CPAP; devamlı pozitif havayolu basıncı, FiO₂; inspire edilen oksijen fraksiyonu, KTA; kalp tepe atımı, BE; baz fazlalığı, Bil; bilirübin, ALT;alanin aminotransferaz, TPN; total parenteral beslenme.

SSS, KVS, hemokoagülasyon dengesi, solunum sistemi, asit-baz ve mikrovasküler sistem dengesini içeren 6 sistem için değerlendirilen gündeki en kötü değerler kullanılırken, GİS ve renal sistem için o günkü ortalama değerler kullanıldı. IVH, ilk olarak doğumdan sonraki 24 saat içinde, sonrasında 72. saatte ve daha sonrasında 7. günde değerlendirilmiş olup, bundan sonraki dönemde de haftada 2 kez olarak tekrarlanırken, gereğinde hastanın klinik ve laboratuvar bulgularına göre IVH düşünülen durumlarda da tekrarlanmıştır.

Hastaların tam kan sayımı Abbott Cell-dyne 3700 (Abbott Diagnostic Division, USA) optik cihazında, serum kreatinin, ALT, bilirübin ve albümin

değerleri ise kolorimetrik sistem kullanılarak Abbott aeroset sistemi (Abbott Diagnostic Division, USA) ile çalışıldı.

Çalışma, 2007-13/21 karar numarası ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya alınan bebeklerin ailelerden onam alındı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistik analizi SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans tabloları ve çapraz tablolar; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum şeklinde verildi. Gruplar arası anlamlılıklar kategorik değişkenlerde Pearson ki-kare ve Fisher testleri kullanılarak, sayısal değişkenlerde normal dağılım koşulunun sağlanmaması nedeniyle Mann-Whitney U testi kullanılarak araştırıldı. Modifiye NEOMOD skorunun mortaliteyi tahmin edebilirliğini göstermek ve bir cut-off düzeyi değerini tespit etmek üzere ROC Analizi kullanıldı. Sistem tutulumlarının mortaliteye etkisi univariate ve multivariate cox regresyon analizi yapılarak araştırıldı. Modifiye NEOMOD cut-off değerine göre oluşturulan gruplara göre sağkalım analizi Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. İstatistiksel analizlerle anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 114 erkek (%57.6), 84 kız (%42.4) olmak üzere toplam 198 prematüre bebek alındı. Hastaların ortalama gestasyonel yaşları 31.7±3.3 hafta, ortalama doğum ağırlıkları 1555±604 g, ortalama 1. ve 5. dakika Apgar skorları sırasıyla 4.8±2.2 ve 6.9±1.86 idi. Tüm olguların karakteristik özellikleri ve primer tanıları ve izlemde gelişen morbiditeler Tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: Olguların karakteristik özellikleri, yatış tanıları ve gelişen morbiditeler.

KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLER	
Gestasyonel yaş (hafta), ort±SD	31.7±3.3
Doğum ağırlığı (gram), ort±SD	1555±604
Erkek cinsiyet, n (%)	114 (57.6)
Sezeryan doğum, n(%)	147 (74.2)
Anne yaşı, ort±SD	28±5.5
Apgar skoru ¹ , ort±SD	4.8±2.2
Apgar skoru ⁵ , ort±SD	6.9±1.8
İnvitro fertilizasyon, n(%)	48 (29.2)
Annede preeklampsi, n(%)	87 (43.9)
Maternal diyabet, n(%)	14 (7)
Erken membran ruptürü, n(%)	28 (14.1)
Koryoamniyonit, n(%)	9 (4.5)
Düşük doğum ağırlığı (<1500 g)	42 (21.2)
TANILAR, n(%)	
Respiratuar distres sendromu	84 (42.2)
Neonatal sepsis	53 (26.75)
Hipoksik iskemik ensefalopati	3 (1.5)
NEONATAL MORBİDİTELER, n(%)	
Bronkopulmoner displazi	50 (25.3)
Nekrotizan enterokolit	28 (14.1)
Prematüre retinopatisi	28 (14.1)
İntraventriküler hemoraji	35 (17.6)
Patent duktus arteriosus	26 (13.1)

ort±SD: ortalama±standart deviasyon.

Toplam 160 bebekte (%80.8) ÇODS geliştiği görüldü. ÇODS gelişen bebeklerin ortalama gestasyon yaşları 31.1±3.3 hafta, ÇODS gelişmeyenlerin 34.2±1.9 hafta olup, aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05). ÇODS gelişen ve gelişmeyen olguların ortalama doğum ağırlıkları sırası ile 1463±600 g ve 1942±449 g olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu. ÇODS gelişen olguların 1. ve 5. dakika Apgar skorları da, ÇODS gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo-5).

RDS tip 1'i olan 84 olgunun hepsinde izlemde ÇODS geliştiği görüldü. ÇODS gelişen bebeklerdeki NEK, IVH, BPD, ROP ve PDA gibi neonatal morbidite sıklığı da, ÇODS gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha fazla idi. ÇODS gelişen ve gelişmeyen bebekler arasında cinsiyet, EMR, koryoamniyonit ve neonatal sepsis varlığı açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo-5).

Tablo-5: ÇODS gelişen ve gelişmeyen olguların karakteristik özellikler ve neonatal morbiditeler açısından karşılaştırılması.

Karakteristik özellikler	ÇODS gelişen	ÇODS gelişmeyen	p değeri
Erkek cinsiyet, n (%)	95 (83.3)	19 (16.7)	0.29
Gestasyonel yaş (hafta), ort±SD	31.1±3.3	34.2 ±1.9	<0.001
Doğum ağırlığı (g), ort±SD	1463.4±600	1942 ±449	<0.001
Persantil, n(%)			
AGA	125 (81.2)	29 (18.9)	0.81
SGA	33 (78)	9 (21.9)	0.72
LGA	2 (100)	0 (0.00)	
Gebelikte hastalık, n(%)			
Preeklampsi	76 (47.5)	11 (28.9)	0.016
Diyabet	12 (7.5)	11 (5.3)	0.98
Sezeryan doğum, n(%)	120 (81.6)	27 (18.4)	0.55
Apgar skoru¹, ort±SD	4.4±2.0	6.8±1.9	<0.001
Apgar skoru⁵, ort±SD	6.5±1.8	8.5±1.2	<0.001
Tanımlar, n(%)			
Respiratuar distres sendromu	84 (100)	0 (0.0)	<0.001
Erken membran rüptürü	20 (71.4)	8 (28.6)	0.17
Koriyoamniyonit	8 (88.9)	1 (11.1)	1.00
Neonatal sepsis	44 (83)	9 (16.9)	0.63
Neonatal morbiditeler, n(%)			
Nekrotizan enterokolit	28 (100)	0 (0.0)	0.005
İntraventricüler hemoraji	34 (97.1)	1 (2.86)	0.007
Bronkopulmoner displazi	50 (100)	0 (0.0)	<0.001
Prematüre retinopatisi	28 (100)	0 (0.0)	0.005
Patent duktus arteriosus	25 (96.2)	1 (3.9)	0.033

ort±SD: ortalama±standart deviasyon, AGA: gestasyon yaşına ağırlığı uygun, SGA: gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı, LGA: gestasyon yaşına göre büyük doğum ağırlığı.

ÇODS gelişen hastaların tümünde (n=160) GİS, 141'inde (%88.1) solunum sistemi, ve 94'ünde (% 58.8) hematolojik sistemin tutulduğu görüldü (Tablo-6).

Tablo-6: ÇODS gelişen hastalardaki sistem tutumlarının dağılımı.

Tutulan sistem	Hasta	%
Gastrointestinal	160	100
Solunum	141	88.1
Hematolojik	94	58.8
Renal	78	48.8
Asit-baz	72	45
Kardiyovasküler	49	30.6
Mikrovasküler	48	30
Santral sinir sistemi	28	17.5

Hastalarda ortalama ÇODS gelişme zamanı 1.4 ± 1.8 gün (sınır, 1-20 gün) idi. ÇODS gelişen 160 hastanın 159'ünde (%99.4) GİS, 138'inde (%86.3) solunum sistemi ve 42 olguda (%26.3) asit-baz dengesi ilk olarak tutulmuştu. Tablo-7 ÇODS gelişen hastalarda ilk tutulan sistem dağılımını göstermektedir.

Tablo-7: ÇODS olan hastalarda ilk tutulan sistemlerin dağılımı.

Tutulan sistem	Hasta	%
Gastrointestinal	159	99.4
Solunum	138	86.2
Asit-baz	42	26.2
Renal	34	21.2
Kardiyovasküler	25	15.6
Hematolojik	21	13.1
Mikrovasküler	2	1.2
Santral sinir sistemi	1	0.6

Birinci organdan sonra ikinci olarak en sık hematolojik (%46) ve renal (%21.2) tutulum tespit edildi. Tablo-8 ÇODS gelişen hastalarda ikinci sırada tutulan sistemleri göstermektedir.

Tablo-8: ÇODS olan hastalarda ikinci sırada tutulan sistemlerin dağılımı.

Tutulan sistem	Hasta	%
Hematolojik	52	46.0
Renal	24	21.2
Mikrovasküler	22	19.4
Kardiyovasküler	16	14.1
Asit-baz	15	13.2
Santral sinir sistemi	12	10.6
Solunum	1	0.8

Organ sistem tutulum sıralarına göre 3. sırada da yine en sık hematolojik ve renal sistemlerin olduğu görüldü (Tablo-9).

Tablo-9: ÇODS olan hastalarda üçüncü sırada tutulan sistemlerin dağılımı.

Tutulan sistem	Hasta	%
Hematolojik	17	28.3
Renal	15	25
Mikrovasküler	13	21.6
Asit-baz	8	13.3
Santral sinir sistemi	6	10
Kardiyovasküler	5	8.3
Solunum	1	1.6

En son tutulan sistemlerin %28.1 oranında asit-baz ve %25 oranında mikrovasküler sistem olduğu saptandı. Tablo-10, son sırada tutulan sistemleri göstermektedir.

Tablo-10: ÇODS olan hastalarda en son tutulan sistemlerin dağılımı.

Tutulan sistem	Hasta	%
Asit-baz	9	28.1
Santral sinir sistemi	9	28.1
Mikrovasküler	8	25
Renal	5	15.6
Hematolojik	3	9.3
Kardiyovasküler	3	9.3

ÇODS başlangıcında hastaların %46.9'unda (n=75) iki sistem, %25'inde (n=40) dört sistem, %21.3'ünde (n=34) üç sistemin birlikte tutulduğu görüldü. İzlemede başlangıçtaki sistem tutulumlarına hastaların %42.9'unda (n=85) bir sistem tutulumunun, %13.7'sinde (n=27) iki sistem tutulumunun eklendiği gözlemlendi (Tablo-11).

Tablo-11: Eş zamanlı sistem tutulumlarının dağılımı.

Sistem sayı	1. tutulma		2. tutulma		3. tutulma		4.tutulma	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tek sistem	49	24.7	85	75.2	56	93.3	27	84.3
2 sistem	75	37.8	27	23.8	3	5.0	5	15.6
3 sistem	34	17.1	1	0.8	1	1.6	0	0.00
4 sistem	40	20.2	0	0.0	0	0.0	0	0.00
Toplam	198	100	113	100	60	100	32	100

ÇODS başlangıcında birlikte tutulan sistemlerin dağılımına bakıldığında en sık birlikteliğin GIS+solunum sistemi tutulumu şeklinde olduğu görüldü (Tablo-12).

Tablo-12: ÇODS başlangıcında birlikte tutulan sistemler.

Tutulan sistemler	Hasta sayısı	%
Gastrointestinal +solunum	137	85.6
Gastrointestinal+ asit-baz	42	26.2
Solunum+ asit-baz	42	26.2
Gastrointestinal+ renal	33	20.6
Solunum+ renal	28	17.5
Gastrointestinal+kardiyovasküler	25	15.6
Solunum +kardiyovasküler	25	15.6
Gastrointestinal+ hematolojik	21	13.1
Renal+asit-baz	15	9.3
Hematoloji+solunum	14	8.7
Asit-baz +kardiyovasküler	14	8.7
Toplam hasta	160	100

ÇODS gelişen olgularda organ disfonksiyonunun ortalama süresi 11.1±9.0 gün (sınır, 1-28 gün) idi. Ortalama modifiye NEOMOD skoru 6.2±3.0 puan (sınır 2-15) idi.

Orta derece disfonksiyon 1 puan, ciddi derece disfonksiyon 2 puan olarak değerlendirildiğinde, GİS, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve mikrovasküler sistem tutulumu olan olguların büyük çoğunluğunda ciddi disfonksiyon saptandı (Tablo-13).

Tablo-13: Tutulan sistemlerde organ disfonksiyonunun derecesi.

TUTULAN SİSTEM	DİSFONKSİYON DERECEŚİ (1 puan=orta disfonksiyon, 2 puan= ciddi disfonksiyon)	
	1 puan n(%)	2 puan n(%)
Gastrointestinal, n=160	11 (6.8)	149 (93.2)
Solunum, n=141	17 (12)	124 (88)
Kardiyovasküler, n=49	9 (18.4)	40 (81.6)
Mikrovasküler, n=48	15 (31)	33 (69)
Asit-baz, n=72	41 (57)	31 (43)
Santral sinir sistemi, n=28	17 (60)	11 (40)
Renal, n=78	56 (71.7)	22 (28.3)
Hematolojik, n=94	77 (82)	17 (18)

ÇODS olan 160 hastanın 44'ü izlemde kaybedildi ve mortalite oranı %27.5 olarak saptandı. Bu hastaların 36'sı (%22.5) ilk 28 gün içinde kaybedildi.

ÇODS olan olgularda ilk 28 günde mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar karakteristik özellikler bakımından karşılaştırıldığında mortalite gelişen gruptaki olguların ortalama gestasyon haftası, doğum ağırlıkları ile 1.ve 5. dakika Apgar skorları mortalite gelişmeyen gruba göre anlamlı düşük idi. Cinsiyet ve persentil bakımından ise gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Tablo-14, ilk 28 günde kaybedilen olgular ile yaşayan olguların karşılaştırılmasını göstermektedir.

RDS tanısı olan olgulardaki %34.7'lik mortalite oranı anlamlı derecede daha yüksek iken, sepsis, EMR ve koriyoamniyonit varlığının mortalite oranını arttırmadığı görüldü (Tablo-14).

İlk 28 günde kaybedilen olgulardaki İVH sıklığı yaşayan olgulara göre 2 kat daha fazla olup, bu da istatistiksel olarak anlamlı idi. Sağ kalan ve kaybedilen olgular arasında PDA ve NEK sıklığı açısından anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-14).

ÇODS gelişen ve ilk 28 günde kaybedilen olgular ile yaşayan olgulardaki ÇODS başlangıç zamanı benzer idi. Ancak mortalite gelişen gruptaki ortalama modifiye NEOMOD skorunun sağ kalan olgular ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu ve daha fazla sayıda sistem tutulumlarının olduğu görüldü. Ayrıca ilk 28 günde kaybedilen hastaların yatış anındaki CRIB-II ve CRIB-II skorlarının da anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (Tablo-14).

Tablo-14: ÇODS gelişen ve ilk 28 günde kaybedilen olgular ile ÇODS gelişip ilk 28 günde yaşayan bebeklerin karakteristik özellikler ve neonatal morbiditeler açısından karşılaştırılması.

	Sağ kalan n=124	Kaybedilen n=36	p
Karakteristik özellikler			
Gestasyonel hafta ,ort±SD	31.84±2.88	28.69±3.60	<0.001
Doğum ağırlığı (gram), ort±SD	1581.37±557.31	1057±574.02	<0.001
Erkek cinsiyet, n(%)	70 (73.68)	25 (26.32)	0.162
Düşük doğum ağırlığı, n (%)	21 (65.63)	11 (34.38)	0.139
Sezeryan doğum, n (%)	98 (81.67)	22 (18.33)	0.029
Apgar skoru¹, ort±SD	4.73 ±1.99	3.33±1.67	<0.001
Apgar skoru⁵, ort±SD	6.90±1.71	5.36±1.66	<0.001
Tanımlar, n (%)			
Respiratuvar distres sendromu	53 (63.1)	31 (36.9)	<0.001
Erken membran rüptürü	17 (85)	3 (15)	0.569
Koriyoamniyonit	4 (50)	4 (50)	0.077
Neonatal sepsis	33 (75)	11 (25)	0.641
Neonatal morbiditeler, n (%)			
İntraventricüler hemoraji	21 (61.8)	13 (38.2)	0.013
Nekrotizan enterokolit	24 (85.7)	4 (14.3)	0.252
Patent duktus arteriozus	19 (76)	6 (24)	0.845
Diğer özellikler, ort±SD			
Mekanik ventilasyon süresi (gün)	16.25±35.39	5.72±6.28	0.773
İlk ÇODS gün	1.34 ±1.10	1.61 ±3.17	0.413
Sistem sayısı	3.52 ±1.48	6.36 ±1.17	<0.001
Modifiye NEOMOD_{maksimum}	4.98 ±1.98	10.58 ±2.08	<0.001
CRIB-I	2.20 ±2.76	11.72±6.51	<0.001
CRIB-II	3.31 ±3.37	9.64±5.63	<0.001
ÇODS süre	12.6±9.2	5.94±6.2	<0.001

ort±SD: ortalama±standart deviasyon, ÇODS: çoklu organ disfonksiyon sendromu.

Sistem tutulumları ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde mortalite oranı sırasıyla KVS tutulumu olan olgularda %60.4, mikrovasküler tutulum olan olgularda %54.7, SSS disfonksiyonu saptananlarda %47.6, asit-baz bozukluğu olan olgularda %42.4, renal tutulumu olanlarda %32.8, solunum tutulumu olanlarda %25.7, GİS tutulumu olan olgularda %22.6 ve hematolojik tutulumu olan olgularda %17.4 oranında saptandı. Mortalite

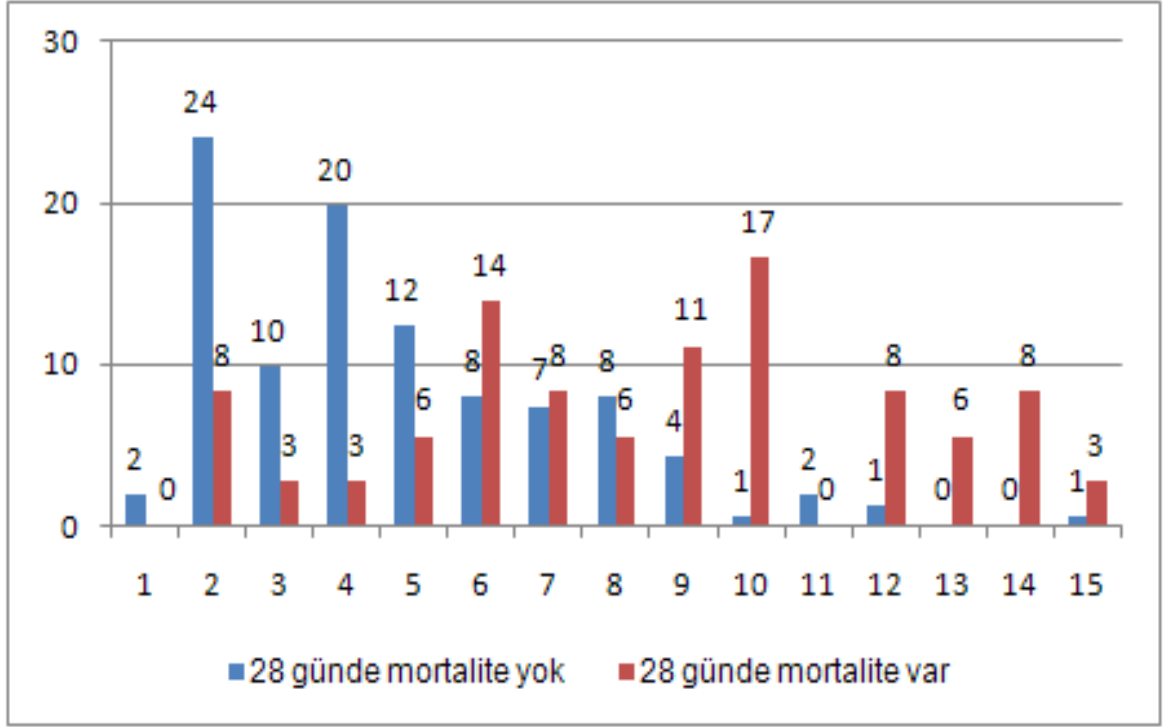
gelişimi ile solunum, renal, asit-baz, mikrovasküler, KVS ve SSS disfonksiyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki olduğu görüldü (Tablo-15).

Tablo-15: Mortalite gelişen ve gelişmeyen bebeklerde sistem tutulumları.

Tutulan sistem, n(%)	Mortalite yok n=124	Mortalite var n=36	p
Gastrointestinal			
Yok n=0	0 (0.00)	0 (0.00)	1.000*
Var n=160	124 (77.36)	36 (22.64)	
Hematolojik			
Yok n=74	53 (71.62)	21 (28.38)	0.099*
Var n=86	71 (82.56)	15 (17.44)	
Solunum			
Yok n=20	20 (100)	0 (0.00)	0.008*
Var n=140	104 (74.29)	36 (25.71)	
Renal			
Yok n=87	75 (86.21)	12 (13.79)	0.004*
Var n= 73	49 (67.12)	24 (32.88)	
Asit-baz			
Yok n=94	86 (91.49)	8 (8.51)	<0.001*
Var n=66	38 (57.58)	28 (42.42)	
Mikrovasküler			
Yok n=118	105 (88.98)	13 (11.02)	<0.001*
Var n=42	19 (45.24)	23 (54.76)	
Kardiyovasküler			
Yok n=127	107 (91.45)	10 (8.55)	<0.001*
Var n=43	17 (39.53)	26 (60.47)	
Santral sinir sistemi			
Yok n=139	113 (81.29)	26 (18.71)	0.009*
Var n=21	11 (52.38)	10 (47.62)	

* p= Sistem tutulumu olan ve olmayan olguların mortalite varlığı bakımından karşılaştırılmasını göstermektedir

Yirmisekiz günde mortalite gelişen 36 hastanın 15'inde (%41.7) ortalama modifiye NEOMOD_{maksimum} skoru 10 ve üzerindiyken, 28 günde mortalite gerçekleşmeyen hastaların sadece %4.3'ünde ortalama modifiye NEOMOD_{maksimum} skoru 10 ve üzerinde idi (Şekil-1).



Şekil-1: Mortalite ve Modifiye NEOMOD_{maksimum} Skoru. X eksenini=hasta sayısı, Y eksenini= modifiye NEOMOD_{maksimum} skoru

Mortaliteye etki eden faktörlerin tek değişken analizlerinde, mortalite öncesi NEOMOD_{maksimum} skoru ile mortalite öncesi tutulan sistem sayısının mortalite için anlamlı risk oluşturduğu görüldü. Ayrıca, renal, asit-baz, mikrovasküler, KVS ve SSS tutulumları ile GİS+solunum, GİS+asit-baz, GİS+KVS, solunum+asit-baz, solunum+KVS ve asit-baz+KVS birlikte tutulumlarının da mortalite üzerine anlamlı etkisinin olduğu görüldü (Tablo 13). GİS-solunum, GİS-asit-baz, GİS-KVS, solunum-asit-baz, solunum-KVS, renal-KVS, ve asit-baz-KVS sistemlerinin birlikte tutulumları ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo-16).

Tablo-16: Mortalitenin açıklanmasında tek değişken analiz sonuçları.

Risk faktörleri	p değeri	Odds oranı	%95 CI	
			Alt sınır	Üst sınır
Modifiye NEOMOD _{maksimum} skoru	<0.001	1.455	1.322	1.602
Tutulan sistem sayısı	<0.001	1.807	1.514	2.156
Hematolojik	0.591	0.833	0.427	1.624
Renal	0.001	3.239	1.619	6.481
Asit-baz	<0.001	8.015	3.649	17.605
Mikrovasküler	<0.001	7.140	3.610	14.121
Kardiyovasküler	<0.001	11.523	5.540	23.966
Santral sinir sistemi	0.001	3.615	1.740	7.511
GİS+Solunum	0.006	16.217	2.217	118.615
GİS+Asit-baz	<0.001	4.173	2.167	8.036
GİS+KVS	<0.001	4.543	2.298	8.982
Solunum+Asit-baz	<0.001	4.173	2.167	8.036
Solunum+KVS	<0.001	4.543	2.298	8.982
Renal+KVS	0.017	4.235	1.298	13.819
Asit-baz+KVS	<0.001	7.028	3.359	14.702

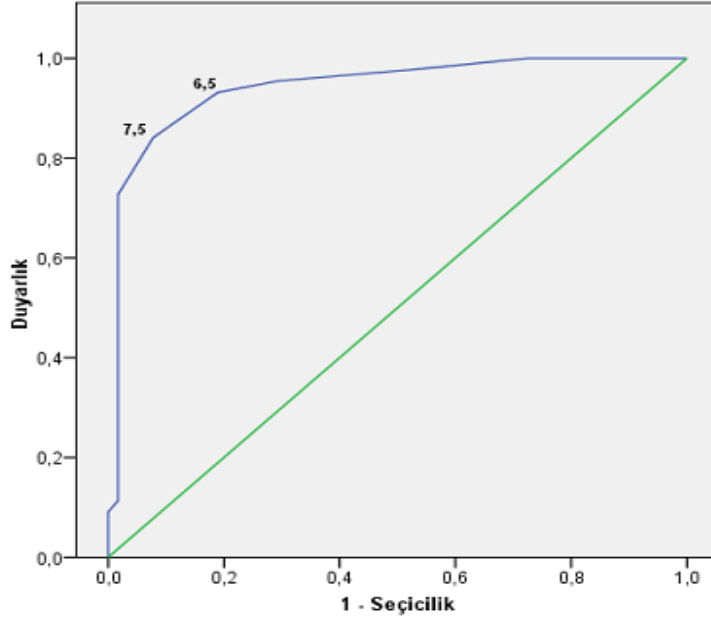
GİS: gastrointestinal sistem; KVS: kardiyovasküler sistem.

Tüm bu risk faktörlerinin birlikte değerlendirildiği çoklu değişken analiz modelinde ise asit-baz ve KVS sistem tutulumlarının mortalitenin açıklanmasında tek başlarına istatistiksel olarak anlamlı faktörler olduğu bulundu (Tablo-17).

Tablo-17: Mortalitenin açıklanmasında sistemlerin etkisi çoklu değişken analiz sonuçları.

Tutulan sistem	p değeri	Odds oranı	%95 CI	
			Alt sınır	Üst sınır
Asit-baz	0.012	3.066	1.273	7.383
Mikrovasküler	0.101	1.942	0.879	4.291
Kardiyovasküler	0.000	4.892	2.037	11.749

Mortaliteyi tahmin etmek üzere modifiye NEOMOD skorunun cut-off değeri %84.1 duyarlık ve %78 seçicilikte 7.5 olarak tespit edildi (alan=0.943, std hata=0.021, $p<0,001$) (Şekil-2).



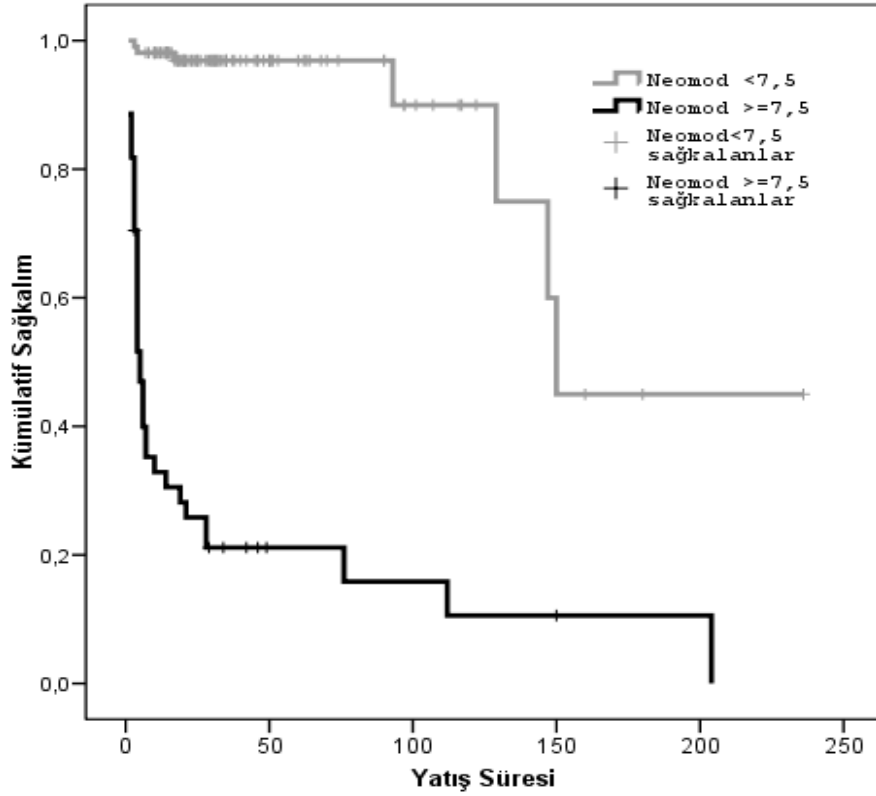
Şekil-2: Modifiye NEOMOD_{maksimum} Skoru ROC Eğrisi.

Çalışma grubunun tahmini yaşam süresi 147 gündü. Sağ kalım oranları bir aylık %73.4, 3 aylık %69.7 ve 6 aylık %37.6 idi. Modifiye NEOMOD skoruna göre tahmini yaşam süresi değerlendirildiğinde modifiye NEOMOD skoru <7.5 olan hastalarda tahmini yaşam süresi 150 gün iken, modifiye NEOMOD skoru ≥ 7.5 olan hastalarda 5 gündü ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

Modifiye NEOMOD skoru <7.5 olan hastalarda aylık sağ kalım oranları ise bir aylık %96.9, 3 aylık %96.9, 6 aylık %45 iken modifiye NEOMOD skoru ≥ 7.5 olan hastalarda bir aylık %21.1, 3 aylık %15.9, 6 aylık %10.6 olup, bu farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo-18 ve Şekil-3).

Tablo-18: NEOMOD skoru ve tahmini yaşam süresi.

Modifiye NEOMOD skoru	Tahmini süre (g)	Std. Sapma	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
< 7.5	150	3.739	142.67	157.33
≥ 7.5	5	0.75	3.54	6.46
Toplam	147	13.35	111.04	182.96



Şekil-3: Sağ Kalım Eğrisi.

Kaybedilen olgularda, ölmeye önceki 24 saat içinde %38.9 oranında eş zamanlı olarak 5 sistemde ciddi disfonksiyon olduğu, yine %36 oranında 6 sistem disfonksiyonu bulunduğu belirlendi (Tablo-19).

Tablo-19: Kaybedilen hastalarda (n=36), ölmeye önceki 24 saat içindeki eşzamanlı ciddi disfonksiyon (2 puan) ve disfonksiyon (1 puan) insidansı.

Sistem sayısı	Ciddi disfonksiyon n (%)	Disfonksiyon n (%)
0 sistem	0 (0.0)	0 (0.0)
1 sistem	0 (0.0)	0 (0.0)
2 sistem	0 (0.0)	0 (0.0)
3 sistem	8 (22.2)	0 (0.0)
4 sistem	4 (11.1)	1 (2.8)
5 sistem	14 (38.9)	8 (22.2)
6 sistem	8 (22.2)	13 (36.1)
7 sistem	1 (2.8)	5 (13.9)
8 sistem	1 (2.8)	9 (25.0)

Hayatta kalan hastalarda organ disfonksiyonlarındaki düzelmenin sıralaması değerlendirildiğinde hastaların %25.2'sinde hematolojik bulguların ilk olarak düzeldiği görüldü. GİS tutulumunun en uzun sürdüğü ve GİS bulgularının %72.6 oranında en son düzeldiği görüldü (Tablo-20 ve 21).

Tablo-20: İlk düzelen sistemlerin dağılımı.

Sistem	Hasta	%
Hematolojik	30	25.2
Solunum	29	24.3
Asit-baz	29	24.3
Renal	26	21.8
Kardiyovasküler	10	8.4
Mikrovasküler	4	3.3

Tablo-21: Son düzelen sistemlerin dağılımı.

Sistem	Hasta	%
Gastrointestinal	61	72.6
Solunum	21	25
Hematolojik	9	10.7
Renal	5	5.9
Santral sinir sistemi	3	3.5
Mikrovasküler	2	2.3
Kardiyovasküler	1	1.1
Asit-baz	1	1.1

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu prospektif çalışmada, ≤ 37 gestasyonel haftada doğan prematüre bebeklerdeki ÇODS gelişim sıklığının, şiddetinin, tutulan organ sistem sayı ve sıklığı ile bunların mortalite üzerine olan etkilerinin belirlenmesi amacı ile geliştirilmiş yeni bir ardışık skorlama sistemi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada kullanılan modifiye NEOMOD günlük ardışık skorlama sistemi ile Yenidoğan YBÜ'lerinde çalışan hekimlerin hastanın klinik durumunu objektif olarak değerlendirmeleri ve mortaliteyi ön görebilmeleri amaçlanmıştır. Geliştirilen bu modifiye NEOMOD skorlama sistemi ile prematüre bebeklerde sağ kalım ve mortalitenin önceden tahmin edilebileceği, aynı zamanda mortalitenin modifiye NEOMOD skoru, tutulan sistem sayısı ve sırası ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Preterm bebeklerdeki mortalite riski doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş gibi faktörlere dayanarak değerlendirilmektedir. Yaşamın ilk günlerinde CRIB, CRIB-II, NBRIS, SNAP ve SNAP-II gibi skorlama sistemlerinin uygulanması ile başlangıçtaki hastalık şiddeti değerlendirilebilmektedir (82). CRIB skoru 31 haftanın altındaki prematüre bebeklerde 6 değişkenin kullanılması ile mortalitenin tahmin edilmesi amacı ile oluşturulmuştur. Bu sistem ile tek başına doğum ağırlığına göre daha fazla ayırt edici özellik mevcuttur ve esas avantajı da bilgi toplama ve hesaplama olaylarının bebek başına 5 dakika sürmesidir. Çünkü başta SNAP olmak üzere diğer daha kompleks skorların tamamlanması 20-30 dakika sürmektedir. Bir diğer avantajı da yaşamın ilk 12 saati içinde gerçekleştirilmesi nedeni ile diğer skorlara göre tedavi etkilerine daha az duyarlı olmasıdır (82). CRIB-II ise CRIB'in geliştirilmiş bir şekli olup, çok prematüre bebekler için tahmin oranını arttırmaktadır. Aynı zamanda bebeğe sağlanan bakımdan etkilenen değişkenler değerlendirmeye dahil edilmemiştir. SNAP skoru her bir vücut sistemi ve seçilmiş kan testi sonuçlarını içeren 28 maddeye dayanarak yaşamın ilk 24 saati içinde hesaplanmaktadır. SNAP'ın tek başına doğum ağırlığına göre daha fazla ayırt edicilik özelliği ve ölüm olasılığını tahmin ettirme olasılığı olsa da,

değerlendirme süresi diğer skorlama sistemlerine göre daha uzun sürmektedir (82). SNAP-II ile SNAPPE-II'de ise bilgi toplama süresi 12 saate indirilirken, değerlendirilen değişken sayısı 6'ya düşürülmüştür. SNAP-II ile SNAPPE-II'nin toplanması da CRIB kadar kolaydır ve her ikisinin mortalitenin değerlendirilmesinde iyi bir kalibrasyon ve ayırt edicilik özellikleri mevcuttur (82). Bunun dışında yenidoğanlarda NTISS, NICHHD, Berlin skoru, NMPI gibi skorlar da kullanılmıştır. Sonuç olarak hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan skorlama sistemleri hekimler için yararlı araçlardır. Burada önemli olan uygun skorlama sisteminin kullanılmasıdır. Bu arada en iyi skorlama sisteminin bile tam anlamıyla doğru ve güvenilir olamayacağı da akılda tutulmalıdır (82). Bireysel olarak morbiditelerin ve sonuçların değerlendirilmesi amacı ile skorların kullanılması zorluklar taşımaktadır. Çünkü her bir sistem farklı klinik yaklaşımların sergilendiği farklı ünitelerde oluşturulmuş olup, etik ve yasal endişeler de mevcuttur.

CRIB ve SNAP'ın tersine, NEOMOD skorlama sisteminde başlangıçtaki hastalık şiddeti ölçülmemektedir. Bu nedenle, mortalitenin belirlenmesinde her ikisi ile eşdeğer güce sahip olsa da, gerçek anlamda bu testlerle karşılaştırılmaz. CRIB ve SNAP skorlama sistemleri ile başlangıç risk faktörleri objektif şekilde değerlendirilse de, bireysel olarak bebeklerde mortalite tahmini için geliştirilmemişlerdir. Ayrıca, bu skorlar erken dönemde ölçüldükleri için, teröpatik yaklaşımlardan veya bebeğin bu teröpatik yaklaşımlara verdiği yanıtlardan etkilenmemektedir. NEOMOD sisteminde çoklu organ sistemlerinde günlük hastalık şiddetinin değerlendirilmesi yolu ile günlük mortalite riski belirlenmiştir. NEOMOD sistemindeki yüksek skorlar yüksek riskli bebeklerdeki tedavilerin etkisiz kaldığını yansıtmaktadır (77).

Yenidoğanlarda ÇODS'da tutulan organ sistemlerinin ve tutulum sıralarının mortalite üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amacıyla çok az skorlama sistemi geliştirilmiş ve kullanılmıştır. Bunlardan iki tanesi retrospektif dosya taramalarına dayalı olarak ve az sayıda hasta grubunda gerçekleştirilmiştir (23, 24). Daha yeni olarak, prospektif şekilde düzenlenen ve ÇDDA'lı bebeklerde kullanılmak üzere geliştirilen NEOMOD skorlama sistemi ÇODS'u tanımlayan erişkin skorlama sistemlerine benzemektedir.

Her bir organ sistemi için disfonksiyonun değerlendirilmesinde teröpatik, laboratuvar ve klinik bilgiler kullanılmıştır (25). Ancak, ilk 2 çalışmada mikrovasküler sistem tutulumunun ve bunun neden olduğu ödemin ÇODS gelişen hastalarda erken dönemde görüldüğü ve mortalite açısından önemli bir belirteç olduğu bildirilmiş olmasına rağmen, NEOMOD skora sisteminde mikrovasküler tutulum yer almamaktadır. Yine, özellikle renal ve gastrointestinal sistem tutulumlarında diğer 2 çalışmanın tersine, çok az sayıdaki kriter değerlendirilmeye dahil edilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı, sadece ÇDDA'lı bebekler değil, Yenidoğan YBÜ'ne yatışlar içindeki en büyük hasta grubu olan tüm prematüre bebeklerde (<37 gestasyonel hafta) mikrovasküler sistem tutulumu ile birlikte toplam 8 organ sistem tutulumunun değerlendirildiği ve tutulum kriterlerinin genişletildiği modifiye NEOMOD skora sisteminin geliştirilerek, bu yeni skora sisteminin ÇODS gelişen vakalarda mortalite tahmini üzerindeki etkisi bu prospektif çalışma ile değerlendirildi.

Bu konudaki ilk çalışmada, Smith ve ark. (23), retrospektif vaka taraması yöntemi ile cerrahi YBÜ'sinde ölen 84 hastanın 10 tanesinde ÇODS geliştiğini bildirmişlerdir. Bu grubun çalışma kohortunun ortalama gestasyonel haftası 33±6 hafta olarak bulunmuştur. Sonrasında, Avanoğlu ve ark. (24) da, retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında 4 yıllık sürede cerrahi YBÜ'de ölen 45 yenidoğan bebeğin 16'sında (%35.5) ÇODS mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Dokuz erkek ve 7 kız bebeği içeren çalışma grubunun ortalama gestasyonel yaşı 36.8 hafta ve ortalama doğum ağırlığı da 2450 gram idi. Janota ve ark. (25) tarafından NEOMOD skora sisteminin geliştirilip, kullanıldığı ilk çalışmada toplam 147 ÇDDA'lı bebek mevcut olup, bunların ortalama doğum ağırlığı 1074±289 g ve gestasyonel yaşları da 28.7±2.3 hafta olarak bildirilmiştir. Aynı grup tarafından son yapılan çalışmaya ise 1500 gramın ve 31 gestasyonel haftanın altındaki 112 hasta dahil edilmiştir (77). Bizim çalışmamıza ise 2.5 yıllık çalışma süresince toplam 198 prematüre bebek (114 erkek, 84 kız) alınmış olup, ortalama gestasyonel yaşları 31.7±3.3 hafta ve ortalama doğum ağırlıkları da 1555±604 g olarak bulunmuştur. Çalışmaların düzenlenme şekli,

düzenlendikleri popülasyonlar ve çalışmaya alınma kriterlerindeki farklılıklar çalışma grupları arasında fark olmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamıza alınan bebeklerin %80'inde ÇODS geliştiği ve ÇODS gelişen olguların ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığının ÇODS gelişmeyenlerden anlamlı şekilde daha düşük olduğu görüldü. Bu da tüm prematüre bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve düşük doğum haftasının ÇODS gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Çalışmamızda preeklampatik annelerden doğan bebeklerin ÇODS gelişimi açısından artmış risk altında olduğu gösterilmiştir. Daha öncesinde yapmış olduğumuz bir çalışmada preeklampatik annelerden doğan prematüre bebeklerde neonatal sepsis gelişme sıklığının arttığını saptamış olmamızdan dolayı (91), sepsisin ÇODS gelişimi açısından bir zemin hazırladığı ön görülebilse de, bunun aydınlatılabilmesi için daha ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada doğumdaki 1. ve 5. dakika Apgar skorunun ÇODS gelişimi açısından risk faktörü olduğu ve Apgar değerleri düşük olan bebeklerde ÇODS gelişme olasılığının arttığı saptanmıştır.

Yine daha önceki çalışmalarda net bir şekilde bildirilmemiş olsa da, çalışmamızda yenidoğan ünitelerine RDS tip 1 tanısı ile yatırılan prematüre bebeklerde ÇODS gelişme olasılığının daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca, ÇODS gelişen bebeklerdeki NEK, IVH, BPD, ROP ve PDA gibi neonatal morbidite sıklığının, ÇODS gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu saptandı. Ancak annedeki koriyoamniyonit varlığı ile bebekteki neonatal sepsis varlığının tek başına ÇODS gelişimi için risk faktörü olmadığı görülse de, tüm bebeklerin başvuru anından itibaren parenteral antibiyotik almalarının ÇODS gelişiminde rol oynayabilecek mevcut olası septik odağı baskılamış olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızda GIS'in %100, solunum sisteminin %88 ve hematolojik sistemin de %58 oranında olacak şekilde en yüksek oranda tutulan sistemler olduğu görüldü. Bu sonuçlar ÇODS gelişen hastalarda GIS ve solunum sisteminin yüksek oranlarda tutulduğunu bildiren Janota ve ark.'nın (77) çalışması ile benzerlikler taşımakta idi.

Çalışmamızda ilk 28 günde ÇODS gelişimi değerlendirilmiş olup, ortalama ÇODS gelişme zamanının 1.4 ± 1.8 (sınır, 1-20) gün olduğu saptandı. Avanoğlu ve ark. (24) hasta gruplarında ortalama ÇODS gelişme zamanının 20 ± 17 gün, Smith ve ark. (23) da 29 ± 36 gün olduğunu belirtmişlerdir. Bu farklılıkların çalışmaların düzenlenme şekli, vaka sayısı ve özellikleri, çalışmada kullanılan ÇODS kriterlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Modifiye NEOMOD skorlama sisteminin etkinliğinin değerlendirildiği bu çalışmada ilk tutulan organ sistemlerinin sırası ile GIS, solunum, asit-baz, renal, kardiyovasküler, hematolojik, mikrovasküler ve SSS olduğu görüldü. Smith ve ark.'nın (23) çalışmasında ilk tutulan organ sistemleri mikrovasküler, renal, karaciğer, hematolojik, solunum ve kardiyovasküler sistem iken, Avanoğlu ve ark. (24) da sırası ile renal, mikrovasküler, hematolojik, karaciğer, solunum ve kardiyak sistemlerin tutulduğunu bildirmişlerdir. Bu iki çalışma, retrospektif olarak düzenlenmiş olup, sadece cerrahi ünitelerinde yatan çok daha az sayıda hastayı içermiştir. Aynı zamanda modifiye NEOMOD skorlama sistemindeki ÇODS kriterleri genişletilmiş olduğu için sonuçlar arasında farklılık olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda renal ve hematolojik sistemlerin ikinci ve üçüncü sıra organ tutulumlarında en fazla oranda etkilendikleri belirlendi.

Çalışmamızda ÇODS'un başlangıcında hastalarda en fazla olarak eş zamanlı 2 sistem tutulumu olduğu, bunu eş zamanlı 4 sistem ve 3 sistem tutulumunun takip ettiği saptandı. ÇODS başlangıcında en fazla oranda GIS+solunum sistemlerinin tutulduğu görüldü. GIS, solunum, kardiyovasküler ve mikrovasküler sistem tutulumu olan olgularda ciddi disfonksiyon varlığı belirlendi. Bu sonuçlar da Janota ve ark.'nın (77) sonuçları ile benzerdi.

Çalışmada ÇODS gelişen 160 olgudan 36'sı (%22.5) ilk 28 günde, 8'i de daha sonraki dönemde olmak üzere 44 olgunun kaybedildiği saptanmış olup, toplam mortalite %27.5 olarak hesaplanmıştır. ÇODS gelişen ve ilk 28 günde kaybedilen hastaların, gestasyon haftası, doğum ağırlıkları ile 1.ve 5. dakika Apgar skorlarının hayatta kalan olgulara göre anlamlı düşük olduğu bulundu. NEOMOD'un değerlendirildiği 2 çalışmada ise kaybedilen grupla

sağ kalan grubun doğum ağırlığı ve haftası ile 5. dakika Apgar skorları arasında farklılık saptanmamış olup, mortalite oranları da daha düşük olarak bildirilmiştir. Çalışmalara alınan hasta sayıları ve skora sistemindeki farklılıklar bu sonuçlara neden olmuş olabilir. Sağ kalan olgularla karşılaştırıldığında, kaybedilen yenidoğanlarda RDS tip 1 oranının anlamlı şekilde yüksek olması ve yine bu hastaların ÇODS gelişimi açısından artmış risk altında olmaları önemli bir bulgudur. Bu nedenle, çalışmamızın sonucunda başvuru esnasında RDS tip 1 varlığının hem ÇODS gelişimini, hem de ölüm olasılığını arttırdığı düşünülmektedir. Bu bulgunun bu konuda yapılacak daha ileri ve geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Modifiye NEOMOD skora sistemine göre kaybedilen olgularda sırası ile kardiyovasküler, mikrovasküler ve SSS tutulumunun daha fazla oranda olduğu ve solunum, renal, asit-baz, mikrovasküler, KVS ve SSS disfonksiyonunun mortaliteyi anlamlı oranda arttırdığı, ancak hematolojik ve GIS tutulumunun mortalitenin belirlenmesi üzerine anlamlı etkisi olmadığı saptandı. Janota ve ark. (25, 77) da KVS disfonksiyonunun mortalitenin en yüksek belirleyicisi olduğunu ancak GIS ve solunum sistemi tutulumunun mortalitenin belirlenmesi üzerine anlamlı etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, mikrovasküler sistem tutulumunun mortalitenin belirlenmesinde anlamlı etkisinin olduğunun saptanması, prematüre bebeklerde mortalitenin tahmininde bu sistem tutulumunun değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızda kullanılan modifiye NEOMOD skora sistemine dahil edilen mikrovasküler sistem değerlendirilmesinin bundan sonraki skora sistemlerinde yer alması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ilk 28 günde kaybedilen hastaların %41.7'sinde modifiye NEOMOD_{maksimum} skoru 10 ve üzerideyken, sağ kalan olguların sadece %4.3'ünde modifiye NEOMOD_{maksimum} skoru 10 ve üzeride idi. Daha önce 7 parametrenin değerlendirildiği NEOMOD skorunda da maksimum skorun 8'in üzerinde olduğu vakalarda mortalitenin %78 ve %79 olduğu belirtilmiş olup (77, 25), çalışmalarda yüksek NEOMOD skorlarının artmış mortalite oranı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda tek değişken analizlerinde, mortalite öncesi NEOMOD skoru ile mortalite öncesi tutulan sistem sayısının mortalite için anlamlı risk oluşturduğu görüldü. Aynı zamanda tek başına hematolojik sistem tutulumu dışındaki diğer tüm sistemlerin tekli tutulumunun mortalite ile ilişkisi olduğu saptandı. Çoklu değişken analizinde ise asit-baz ve KVS tutulumlarının mortalite ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptandı.

Modifiye NEOMOD skorunun cut-off değeri 7.5 iken duyarlılığı %84.1 ve özgüllüğü de %78 olup, bu oranlar sırası ile cut-off değerlerinin 7 ve 8 olarak alındığı NEOMOD çalışmalarındaki oranlara benzerdi (25, 77). Janota ve ark. (25) NEOMOD skoru 0 ile 6 arasında olan hastalardaki mortalite oranını %4, NEOMOD skoru ≥ 7 olanlarda %79 olarak bildirmişlerdir. Aynı grup, daha sonraki çalışmalarında NEOMOD skoru 0-5 olanlarda %1, 6-7 olanlarda %29 ve ≥ 8 olanlarda %78 mortalite oranı olduğunu saptamışlardır. Benzer şekilde, çalışmamızda modifiye NEOMOD skoruna göre tahmini yaşam süresi değerlendirildiğinde modifiye NEOMOD skoru < 7.5 olan hastalarda tahmini yaşam süresi 150 gün iken, modifiye NEOMOD skoru ≥ 7.5 olan hastalarda 5 gün olarak saptanmış olup, modifiye NEOMOD skoru < 7.5 olanlarda 1 aylık süredeki sağ kalım %96.9 iken, ≥ 7.5 olanlardaki sağ kalımın %21.1 olduğu gösterilmiştir. Bulgularımız literatürle uyumlu olup, bu da modifiye NEOMOD skorlama sisteminin cut-off değerinin üzerinde skoru olan olgularda mortaliteyi belirlemede anlamlı etkinliğe sahip olduğunu göstermektedir.

NEOMOD skoru yüksek olanların mortalitesinin anlamlı olarak yüksek olduğunun saptandığı çalışmamızda, ilk 28 günde yaşamlarını kaybeden olguların yatış anındaki CRIB-I ve CRIB-II skorlarının da sağ kalanlarınkinden anlamlı şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir. Gagliardi ve ark. (92), İtalya'daki 12 Yenidoğan YBÜ'ne yatırılan 720 ÇDDA'lı prematüre bebeği içeren çalışmalarında, CRIB-I ve CRIB-II skorlarının ölen bebeklerde sağ kalanlarınkinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu da modifiye NEOMODS skorlaması ile birlikte kullanılan CRIB skorlarının mortalite belirlemedeki yararını ve etkinliğini düşündürmektedir.

Janota ve ark. (77), NEOMOD çalışmasında, ilk 28 günde ölen hastaların ölmeden önceki 24 saatleri içinde 3 sistemde eş zamanlı ciddi disfonksiyon ve 4 sistemde de eş zamanlı disfonksiyon saptandığını bildirmişlerdir. Bu çalışma ile uyumlu olacak şekilde, çalışmamızda ilk 28 günde kaybedilen 36 hastanın verileri değerlendirildiğinde, NEOMOD skora göre bu hastalarda ölümden önceki 24 saat içinde 5 organ sisteminde ciddi disfonksiyon, 6 organ sisteminde de disfonksiyon olduğu gösterildi. Bu da modifiye NEOMOD skora göre saptanan eş zamanlı ve birden fazla organ tutulumunun mortaliteyi tahmin ettirme başarısını göstermektedir.

Sonuç olarak, ÇODS Yenidoğan YBÜ'ne yatırılan prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. GİS'in; ilk, en sık ve en uzun süre tutulan organ disfonksiyonu olduğu ve sıklıkla ciddi disfonksiyon şeklinde görüldüğü saptandı. Solunum, KVS ve mikrovasküler sistem tutulumlarının da ciddi disfonksiyon ile seyrettiği belirlendi. Mortalite üzerine en belirgin etkisi olan sistemlerin asit-baz ve KVS olduğu gösterildi. Geliştirilen bu modifiye NEOMOD skora göre ortalama 7.5 olan skorun mortaliteyi belirleme duyarlılığının %84.1 ve seçiciliğinin %70 olduğu saptandı. Modifiye NEOMOD skorunun bu cut-off değerinin altında olmasının sağ kalım oranını anlamlı şekilde arttırdığı gösterildi. Aynı zamanda olguların ölmeden önceki 24 saat içinde 5 veya 6 organ sisteminde ciddi disfonksiyon geliştiği görüldü.

Tüm bu verilerin ışığında, ÇODS gelişebilecek prematüre bebeklerin önceden belirlenebilmesi amacı ile oluşturduğumuz modifiye NEOMOD skora göre sistemi ile bu bebeklerdeki mortalitenin anlamlı ve güvenilir bir şekilde tahmin edilebileceği saptanmıştır. Aynı zamanda, bu çalışmada modifiye NEOMOD skora göre sistemi ile mortalite üzerinde belirgin etkisi olan çeşitli organ sistemlerinin disfonksiyonu hakkında günlük bilgi elde edilebileceği de gösterilmiştir. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre yatış anındaki hastalık şiddetinin değerlendirildiği diğer skora göre sistemleri ile ÇDDA'lı bebeklerdeki organ disfonksiyonunun değerlendirildiği NEOMOD skorlamasının tersine, modifiye NEOMOD skora göre sistemi ile yenidoğan

YBÜ'lerine yatışların büyük çoğunluğunu oluşturan tüm prematüre bebeklerdeki organ disfonksiyonları günlük olarak kayıt altına alınarak, hekimlere ve ailelere bebeğin günlük organ fonksiyonları ve olası mortalitesi hakkında güvenilir bir bilgi sağlanabileceği düşünülmektedir. Bu skortlama sisteminin yaygın bir şekilde kullanıma girmesi ile prematüre bebeklerdeki ÇODS gelişiminin önlenmesi ve uygun tedavinin erken dönemde başlatılması sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Murray MJ, Coursin DB. Multiple organ dysfunction syndrome. *Yale J Biol Med* 1993; 66: 501-10.
2. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. Prognosis in acute organ system failure. *Ann Surg* 1985; 202:685-93.
3. Carrico CJ, Meakins JL, Marshall JC, Fry D, Maier RV. Multiple-organ-failure syndrome. *Arch Surg* 1986; 121:196-202.
4. Fry DE. Multiple system organ failure. *Surg Clin North Am* 1988; 68:107-22.
5. Walz JM, Heard SO. Multiple organ dysfunction syndrome. In: Andrea Gabrielli, A. Joseph Layon, Mihae Yu (eds) .Civetta, Taylor&Kirby's Critical Care. 4th edition. Chapter 54. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. 793-812.
6. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysms: an unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973; 178:117-22.
7. Varon J, Marik PE. Multiple organ dysfunction syndrome. In: Richard S Irwin, James M. Rippe (eds). *Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine* 6th edition. Chapter 164. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 1870-4.
8. Tilney NL, Bailey GL, Morgan AP. Sequential system failure after rupture of abdominal aortic aneurysm. An unsolved problem in postoperative care. *Ann Surg* 1973;178:117-22.
9. Baue AE. Multiple, progressive, or sequential system failure. A syndrome for the 1970's. *Arch Surg* 1975;110:779-81.
10. Eiseman B, Beart R, Norton L. Multiple organ failure. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 144: 323-6.
11. Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr. Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. *Arch Surg* 1980; 115:136-40.
12. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest* 1992; 115: 136-40.
13. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-74.
14. Johnson D, Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review. *Canadian J Anaesth* 2001; 48:502-09.
15. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112:1481-83.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992;101: 1644-55.

17. Wilkinson JD, Pollack MM, Ruttimann UE, Glass NL, Yeh TS. Outcome of pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1986; 14:271-4.
18. Wilkinson JD, Pollack MM, Glass NL, et al. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987; 111:324-8.
19. Krafte-Jacobs B, Pollack M. Multiple organ system failure in children. *Crit Care Med* 1994; 22:903-4.
20. Tantalean JA, Leon RJ, Santos AA, Sanchez E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:181-5.
21. Goldenstein B, Giroir B, Randolph A. International Consensus Conference Panel. International pediatric severe sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005;6:2-8.
22. Faix RG, Viscardi RM, DiPietro MA, Nicks JJ. Adult respiratory distress syndrome in full-term newborns. *Pediatrics* 1989; 83: 971-6.
23. Smith SD, Tagge EP, Hannakan C, Rowe MI. Characterization of neonatal multisystem organ failure in the surgical newborn. *J Pediatr Surg* 1991;26:494-9.
24. Avanoğlu A, Ergun O, Bakirtas F, Erdener A. Characteristics of multisystem organ failure in neonates. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7:263-6.
25. Janota J, Stranak Z, Statecna B, et al. Characterization of multiple organ dysfunction syndrome in very low birthweight infants: a new sequential scoring system. *Shock* 2001;15:348-52.
26. Tran DD, Groeneveld ABJ, van der Meulen J. Age, chronic disease, sepsis, organ system failure and mortality in a medical intensive care unit. *Crit Care Med* 1990;18:474-9.
27. Deitch EA. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992; 216:117-34.
28. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-53.
29. Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, et al. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:333-7.
30. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, Lacroix J, Farrell CA. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1025-31.
31. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109:1033-7.
32. Zimmerman JE, Knaus WA, Sun X, Wagner DP. Severity stratification and outcome prediction for multisystem organ failure and dysfunction. *World J Surg* 1996; 20: 401-5.
33. Goh A, Lum L. Sepsis, severe sepsis and septic shock in paediatric multiple organ dysfunction syndrome. *J Paediatr Child Health* 1999; 35: 488-92.
34. Stieh J, Fischer G, Scheewe J, et al. Impact of preoperative treatment strategies on the early perioperative outcome in neonates with

- hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:1122-9.
35. Ben-Abraham R, Efrati O, Mishali D, et al. Predictors for mortality after prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery in children. *J Crit Care* 2002;17:235-9.
 36. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin* 2005;21:177-96.
 37. Kale IT, Kuzu MA, Berkem H, Berkem R, Acar N. The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J Trauma* 1998;44:171-4.
 38. Pastores SM, Katz DP, Kvetan V. Splanchnic ischemia and gut mucosal injury in sepsis and the multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1697-710.
 39. Swank GM, Deitch EA. Role of the gut in multiple organ failure: bacterial translocation and permeability changes. *World J Surg* 1996;20:411-7.
 40. Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, et al. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:444-51.
 41. Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;104:225-9.
 42. Burdon D, Tiedje T, Pfeffer K, Vollmer E, Zabel P. The role of tumor necrosis factor in the development of multiple organ failure in a murine model. *Crit Care Med* 2000;28:1962-7.
 43. Aird WC. Endotelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004;32:271-9.
 44. Hinshaw LB. Sepsis/septic shock. Participation of the microcirculation. *Crit Care Med* 1996; 24:1072-8.
 45. Verrier E. The microvascular cell and ischemia-reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27:26-30.
 46. Cengiz P, Zimmerman JJ. Pediatric multiple organ dysfunction syndrome. In: Fuhrman BP, Zimmerman JJ (eds): *Pediatric Critical Care*. 3rd edition. Philadelphia: Mosby; 2006.1494-507.
 47. Katusic ZS. Superoxide anion and regulation of arterial tone. *Free Radic Biol Med* 1996; 20:443-8.
 48. Wong HR, Carcillo JA, Burckart G, Shah N, Janosky JE. Increased serum nitrite and nitrate concentrations in children with the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1995;23:835-42.
 49. Fink MP. Cytopathic hypoxia in sepsis: a true problem? *Minerva Anestesiol* 2001;67:290-1.
 50. Le Tulzo YL, Pangault C, Gacouin A, et al. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock* 2002;18:487-94.
 51. Doughty L, Clark RS, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo J. sFas and sFas ligand and pediatric sepsis-induced multiple organ failure syndrome. *Pediatr Res* 2002;52:922-7.

52. Zeerleder S, Zwart B, Willemin WA, et al. Elevated nucleosome levels in systemic inflammation and sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:1947-51.
53. Nguyen T, Hall M, Han Y, et al. Microvascular thrombosis in pediatric multiple organ failure: is it a therapeutic target? *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:187-96.
54. Nimah M, Brill R. Coagulation, dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin* 2003;19:441-8.
55. Anisimova IuN, Shvets OL, Guliaev DV, Tsinzerling VA, Belebez'ev GI. Morphological aspects of hemostasis disturbances in meningococemia in children. *Arkh Patol* 1993;55:16-22.
56. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica* 2007;92:121-4.
57. Shime N, Ashida H, Chihara E, et al. Bioelectrical impedance analysis for assessment of illness in pediatric care patients after heart surgery. *Crit Care Med* 2002;30:518-20.
58. Hazelzet JA, de Groot R, van Mierlo G, et al. Complement activation in relation to capillary leakage in children with septic shock and purpura. *Infect Immun* 1998;66:5350-6.
59. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-49.
60. Pugin J, Vergheze G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:304-12.
61. de Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al. Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotropic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Ped Infect Dis J* 2002;21:330-6.
62. Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994;22:1747-53.
63. Wang H, Ma S. The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med* 2008;26: 711-5.
64. Henninger DD, Panes J, Eppihimer M, et al. Cytokine-induced VCAM-1 and ICAM-1 expression in different organs of the mouse. *J Immunol* 1997; 158:1825-32.
65. Bratt J, Palmblad J. Cytokine-induced neutrophil-mediated injury of human endothelial cells. *J Immunol* 1997;159:912-8.
66. Olanders K, Sun Z, Borjesson A, et al. The effect of intestinal ischemia and reperfusion injury on ICAM-1 expression, endothelial barrier function, neutrophil tissue influx, and protease inhibitor levels in rats. *Shock* 2002;18:86-92.
67. Singer M. Management of multiple organ failure: guidelines but no hard-and-fast rules. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41:103-12.
68. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 1994; 330: 1717-22.

69. Gianotti L, Alexander JW, Gennari R, Pyles T, Babcock GF. Oral glutamine decreases bacterial translocation and improves survival in experimental gut-origin sepsis. *JPEN* 1995; 19: 69-74.
70. Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med* 2001;29: 2264-70.
71. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein c for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 244:699-709.
72. Anane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-71.
73. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345: 1359-67.
74. Baue AE. Multiple organ failure, multiple organ dysfunction syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome- where to we stand? *Shock* 1994; 2: 385-97.
75. Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), and multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock* 1998; 10: 79-89.
76. Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995; 23:1638-52.
77. Janota J, Simak J, Stranak Z, et al. Critically ill newborns with multiple organ dysfunction: assesment by NEOMOD score in a tertiary NICU. *Ir J Med Sci* 2008; 177:11-7.
78. Cabre L, Mancebo J, Solsona JF, et al. Multicenter study of the multiple organ dysfunction syndrome in intensive care units: the usefulness of sequential organ failure assesment scores in desicion making. *Intensive Care Med* 2005;31:927-33.
79. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: Use of two strategies. *Med Decis Making* 1999;19:399-410.
80. Leteurtre S, Martinot A, Duhamel A, et al. Validation of the paediatric logistic organ dysfunction score: Prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 2003; 362: 192-7.
81. Graciano AL, Balko JA, Rahn DS, Ahmad N, Giroir P. The Pediatric Multiple Organ Dysfunction Score (P-MODS): Development and validation of an objective scale to measure the severity of multiple organ dysfunction in critically ill children. *Crit Care Med* 2005; 33:1484-91.
82. Dorling JS, Field DJ, Manktelow B. Neonatal disease severity scoring systems. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:11-6.
83. Marshall G, Tapia JL, D'apremont I, et al. A new score for predicting neonatal very low birth weight mortality risk in the NEOCOSUR South American Network. *J Perinat* 2005; 25: 577-82.
84. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr Res* 2001;50:756-60.
85. Walti H, Couchard M, Relier JP. Neonatal diagnosis of respiratory distress syndrome. *Eur Respir J* 1989;2:22-7.

86. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
87. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
88. American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology, Retinopathy of premature infants for retinopathy of prematurity. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus and the American Academy of Ophthalmology. *Pediatrics* 1997;100:273.
89. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986;33:179-201.
90. Ballard JL, Khoury JC, Wedig L, et al. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417-23.
91. Çetinkaya M, Özkan H, Köksal N, Karalı Z, Ozgur T. Neonatal outcomes of premature infants born to preeclamptic mothers. *J Fet Mat Neonat Med* 2009; 7: 1-7.
92. Gagliardi L, Cavazza A, Brunelli A, et al. Assessing mortality risk in very low birthweight infants: a comparison of CRIB, CRIB-II and SNAPPE-II. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89: 419-22.

TEŞEKKÜR

Eđitim ve öğretim hayatımda önemli bir yer tutan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık ve sonrasındaki Neonatoloji yan dal eğitimim süresince bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, beni her zaman destekleyen, her zaman arkamda duran, bana her koşulda güvenen, aynı zamanda hem yurt dışına gitmemde, hem de Fizyoloji Anabilim Dalındaki doktora programım süresince de desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nilgün Köksal'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, yaklaşık 10 yıldır devam eden eden çocuk uzmanlığı ve yenidoğan yan dal uzmanlığı sırasında eğitimime katkı sağlayan, destek ve yardımlarını her zaman hissettiğim başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalığı Anabilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma da teşekkür ediyorum.

Aynı zamanda, yan dal eğitimim boyunca aynı dili konuştuğumuz, işlerimizi paylaştığımız, hemen her zaman büyük bir uyum içinde çalıştığımız, beni her zaman destekleyen, benim hem yurt dışında bulunduğum 3 ay, hem de yaklaşık 3 yıllık doktora programı sırasında klinikteki işlerimi paylaşan ve sabırla bunları bitirmemi bekleyen Neonatoloji Bilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Hilal Özkan'a da çok teşekkür ederim.

Doğduğum günden bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

16 Eylül 1975 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi sırası ile Konya Hazım Uluşahin İlkokulu ve Nazilli Anadolu Lisesinde tamamladım. 1993-1999 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladıktan sonra, 2000-2005 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Eğitimimi tamamladım.

2005 yılından itibaren Uzman Doktor olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Neonatoloji yan dal ihtisasına devam etmekteyim. Fizyoloji Anabilim Dalında 2006 yılında başladığım doktora programımı 25.12.2009 tarihinde tamamladım. Bu arada Nisan 2009 ile Temmuz 2009 tarihleri arasında Vermont Üniversitesi Fletcher Allen Healthcare ve Harvard Üniversitesi Brigham and Women's Hospital Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde observer olarak bulundum.

