



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTENATAL
STEROİD TEDAVİSİNİN NÖROGELİŞİMSEL
SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ecem ÖSKEN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ekim, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN ŞEHİR
HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTENATAL
STEROİD TEDAVİSİNİN NÖROGELİŞİMSEL
SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ecem ÖSKEN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN

İSTANBUL
Ekim, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Ecem ÖSKEN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTENATAL STEROİD TEDAVİSİNİN NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Nuran ÜSTÜN
İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTENATAL STEROID TEDAVİSİNİN NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ecem ÖSKEN

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2021

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında Dr. Ecem Ösken ve Dr. Öğr. Üyesi Nuran Üstün dışında katkısı olan yoktur.

Dr. Ecem ÖSKEN



Uzmanlık eğitimim sırasındaki kıymetli katkı ve desteklerinden dolayı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere Çocuk Hastalıkları Kliniği'nin tüm değerli hocalarına,

Çalışmamızın fikir aşamasından sunum aşamasına kadar her anında beni yüreklendiren, yol gösteren ve benim için bir hocadan çok daha fazlası olan değerli danışman hocam Dr. Nuran ÜSTÜN'e,

Bu hastanede çalıştığım ilk günden son güne kadar desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen, pediatriist olma yolunda kendilerinden çok şey öğrendiğim, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde çalışmış ve halen çalışmakta olan; Eğitim görevlilerine, Baş Asistan ve Uzmanlarına,

Çalışmamız süresince sabırla, ilgiyle ve severek her bir hastası ile ilgilenen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli Çocuk Gelişimi Uzmanı Şükrüye DIRMAN'a,

Her daim yanımda ve sevgileri en büyük desteğim olan, iyi bir insan ve pediatriist olma yolumdaki her adımın gerçek sahibi, emeklerini asla ödeyemeyeceğim ve değerlerini ifade etmeye kelimelerimin yetmeyeceği canım annem Saime ÖSKEN, canım babam Metin ÖSKEN, bir tanecik kardeşlerim Sinem ÖSKEN ve Mehmet BİLGİN'e,

Eğitim hayatım boyunca öğrenmenin güzelliğini anlatan, yapabileceklerimi ve kendimi bulmamı sağlayan tüm öğretmenlerime,

Beraber iyi ve kötü her anı paylaştığımız, birbirimize çalışma arkadaşından çok kardeş olduğumuz sevgili eşkıdemlerime,

Teşekkür ederim.

*Dr. Ecem ÖSKEN
osken1992@hotmail.com*

Özet

GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERDE ANTENATAL STEROİD TEDAVİSİNİN NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Geç preterm bebekler, tüm preterm bebeklerin $\frac{3}{4}$ ünü oluşturur ve term bebeklerle karşılaştırıldığında neonatal dönem morbiditeleri ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar açısından daha yüksek risk taşırlar.

Antenatal steroid (ANS) tedavisi neonatal morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azaltması nedeniyle 24-34 gebelik haftaları arasındaki preterm doğum riski taşıyan gebelerde standart bir uygulamadır. Son yıllarda, ANS tedavisi geç preterm dönemde doğum riski taşıyan gebelere de önerilmektedir. Ancak ANS tedavisinin uzun dönem nörogelişimsel sonuçlara etkileri ile ilgili veriler çelişkilidir. Çalışmamızda geç preterm bebeklerde ANS tedavisinin düzeltilmiş 12-24 aylardaki bilişsel, dil, motor ve genel gelişimleri üzerindeki etkisini değerlendirmeyi, nörogelişimsel prognoza etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Riskli Bebek İzlem Birimi'nde Eylül 2020-Mart 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Hastanemizde Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında 34^{0/7}-36^{6/7} hafta arasında doğan tüm bebekler doğumhane kayıtlarından belirlendi. Bu bebekler, ANS (+): 34 gebelik haftası ve sonrasında antenatal betametazon uygulanan ve ANS (-) : antenatal betametazon uygulanmayan olmak üzere iki gruba ayrıldı. ANS (+) grubunda 50, ANS (-) grubunda 30 geç preterm bebek olmak üzere toplam 80 bebek çalışmaya dahil edildi.

Tüm olgulara düzeltilmiş 18-24. ayda Bayley III gelişim testi kullanılarak nörogelişimsel değerlendirme yapıldı. Sonuçlar gruplar arasında lojistik ve doğrusal regresyon analizleri ile potansiyel risk faktörlerine göre kontrol edilerek karşılaştırıldı. Ayrıca, ANS tedavisinin Bayley puanlarına etkisi cinsiyete göre karşılaştırıldı. Potansiyel risk faktörleri olarak düşük sosyo-ekonomik seviye, hipoglisemi ve hiperbilirubinemi alındı.

Bulgular: Gruplar arasında gelişim gecikmesi sıklığı bilişsel ($p=0,875$), dil ($p=0,944$) ve motor ($p=0,624$) alanlarda benzer idi.

Gruplar arasında bilişsel ($p=0,742$) ve dil ($p=0,652$) alan puanlarında anlamlı bir fark saptanmadı. İstatistiksel anlamlı olmamakla birlikte, ANS (+) grubunun motor alan puan ortalaması ANS (-) grubuna göre daha düşük idi ($p=0,068$).

Cinsiyete göre değerlendirildiğinde, erkeklerde ANS alan ve almayanların bilişsel ($p=0,439$) ve dil ($p=0,885$) alan puanları benzer iken, ANS alanların motor alan puanları ANS almayanlara göre anlamlı olarak daha düşük idi ($p=0,046$). Kızlarda ANS alan ve almayanların bilişsel ($p=0,653$), dil ($p=0,313$) ve motor ($P=0,776$) alan puanları açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Sonuç: Bu çalışmada, geç preterm bebeklerde ANS tedavisinin düzeltilmiş 12-24 aylardaki bilişsel ve dil gelişimi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı, bununla birlikte erkek bebeklerde motor gelişimi olumsuz etkileyebileceği görüldü. Bu sonuçlar steroidlerin gebelik haftası ve cinsiyete göre farklı nörolojik ve sistemik etkileri ile açıklanabilir. Literatürde bu konudaki çalışmalar kısıtlıdır. Geç preterm dönem ANS uygulamasının yaygınlaştığı göz önüne alındığında uzun dönem nörogelişimsel etkileri üzerinde çok merkezli daha geniş bir grupta çalışmalar yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Geç preterm, antenatal steroid, nörogelişim, Bayley III

Abstract

EVALUATION OF THE EFFECT OF ANTENATAL STEROID TREATMENT ON NEURODEVELOPMENTAL OUTCOMES IN LATE PRETERM INFANTS

Introduction and Aim: Late preterm infants constitute $\frac{3}{4}$ of all preterm infants and have a higher risk of neonatal morbidity and long-term neurodevelopmental problems compared to term infants.

Antenatal steroid (ANS) therapy is a standard practice in pregnant women between 24-34 weeks of gestation at risk of preterm birth, as it has been shown to significantly reduce neonatal morbidity and mortality. In recent years, ANS treatment is also recommended for pregnant women who are at risk of delivery in the late preterm period. However, data on the effects of ANS treatment on long-term neurodevelopmental outcomes are conflicting. In this study, we aimed to evaluate the effect of ANS treatment on cognitive, language, motor skills and to explore the factors affecting the neurodevelopment in late preterm infants at corrected age of 12-24 months.

Method: This study was conducted in Istanbul Medeniyet University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, High Risk Infant Follow-up Unit between September 2020 and March 2021.

Infants born at 34^{0/7} to 36^{6/7} weeks' gestation between January 2019 and December 2019 were recruited from the delivery room records. These infants were divided into two groups as ANS (+): received antenatal betamethasone at 34 weeks' gestation or later and ANS (-) : received no antenatal betamethasone. A total of 80 infants, 50 in the ANS (+) group and 30 infants in the ANS (-) group, were included in the study.

Neurodevelopmental assessment was performed using the Bayley III developmental test at corrected age of 12-24 months. Outcomes were compared between groups by using logistic and linear regression analyzes with controlling for potential risk factors. In addition, the effect of ANS treatment on Bayley scores was compared according to sex. Low

socio-economic status, hypoglycemia and hyperbilirubinemia were included as potential risk factors.

Results: The rate of developmental delay was similar between the groups in cognitive ($p=0,875$), language ($p=0,944$) and motor ($p=0,624$) domains.

There was no significant difference between the groups in cognitive ($p=0,742$) and language ($p=0,652$) domain scores. Although not significant, the mean motor scores of the ANS (+) group was lower than the ANS (-) group ($p=0,068$).

When evaluated according to sex, cognitive ($p=0,439$) and language ($p=0,885$) domain scores were similar in males with and without ANS, while motor domain scores of those with ANS were significantly lower than those without ANS ($p=0,046$). There was no significant difference in cognitive ($p=0,653$), language ($p=0,313$) and motor ($P=0,776$) domain scores in girls with and without ANS.

Conclusion: In this study, we observed that ANS treatment in late preterm infants did not have a significant effect on cognitive and language development at corrected age of 12-24 months, however, it may negatively affect motor development in male infants. These results can be attributed to the different neurological and systemic effects of steroids according to gestational age and sex. Studies on this subject are limited in the literature. Considering the widespread use of ANS in the late preterm period, we think that multicenter studies with larger groups should be conducted on its long-term neurodevelopmental effects.

Keyword: Late preterm, antenatal steroid, neurodevelopment, Bayley III

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 GEÇ PRETERM TANIMI.....	3
2.2 GEÇ PRETERM DOĞUM SIKLIĞINI ARTIRAN RISK FAKTÖRLERİ	3
2.3 GEÇ PRETERM BEBEKLERİN SORUNLARI.....	4
2.3.1 Hipotermi	4
2.3.2 Hipoglisemi.....	5
2.3.3 Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YDGT)	5
2.3.4 Neonatal Pnömoni.....	6
2.3.5 Respiratuar Distres Sendromu (RDS).....	7
2.3.6 Apne.....	8
2.3.7 Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT)	8
2.3.8 Hiperbilirubinemi	9
2.3.9 Beslenme Güçlüğü.....	11
2.3.10 Yoğun Bakım İhtiyacı ve Hastaneye Tekrar Başvuru.....	11
2.3.11 Neonatal Sepsis	12
2.4 GEÇ PRETERM BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR ...	13
2.4.1 Gelişim Sorunları.....	14
2.4.2 Motor Fonksiyon Problemleri	14
2.4.3 Konuşma ve Dilde Gecikme	14
2.4.4 Okul Performansı.....	15
2.4.3 Zeka Katsayısı (IQ).....	15
2.4.3 Dil Becerileri	15
2.4.4 Sosyal ve Davranışsal Sorunlar	16
2.5 GEÇ PRETERM BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL GERİLİK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER.....	16
2.6 ANTENATAL STEROİD (ANS) TEDAVİSİ	17
2.6.1 Geç Preterm Dönemde ANS Tedavisi	18
2.6.2 ANS Tedavisinin Nörogelişimsel Etkileri	18
2.7 NÖROGELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME.....	19
2.8 BAYLEY-III TESTİ.....	21

3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	36
5.1 TARTIŞMA.....	36
5.2 SONUÇLAR.....	45
Kaynaklar	47
Ek A. Çalışma Vaka Kayıt Formu	67
Ek B. Sosyo-Ekonomik Düzey Ölçeği	69
Ek C. Etik Kurul Onay Formu	71



Tablo Listesi

4.1:	Grupların demografik özellikleri.....	27
4.2:	Grupların neonatal dönem ve taburculuk sonrası özellikleri	29
4.3:	Olguların muayene özellikleri	30
4.4:	Gruplar arasında gelişimsel gecikme oranlarının karşılaştırılması ..	31
4.5:	Gruplar arasında Bayley puanlarının karşılaştırılması	32
4.6:	Erkek bebeklerde ANS tedavisine göre Bayley puanlarının karşılaştırılması.....	33
4.7:	Kız bebeklerde ANS tedavisine göre Bayley puanlarının karşılaştırılması.....	34
4.8:	Demografik ve klinik özelliklere göre Bayley puanlarının karşılaştırılması.....	35

Şekil Listesi

2.1:	Bilirubin nomogramı.....	10
4.1:	Çalışmaya katılanların akış şeması.....	26



ACOG	Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği
AGTE	Ankara Gelişim ve Tarama Envanteri
ALPS	Antenatal Steroid Alan Geç Preterm Çalışması
ANS	Antenatal Steroid
APA.....	Amerikan Pediatri Akademisi
ASQ	Yaş ve Aşamaları Anketi
ASTEC	Antenal Steroid Alan Term Elektif Sezaryen Çalışması
BG	Bende-Gestalt Testi
BISD.....	Bayley Bebek Gelişim Skalası
BPD	Bronkopulmoner Displazi
CBCL.....	Achenbach Çocuk Davranış Ölçeği
cm	Santim
CPAP.....	Sürekli Pozitif Hava Basıncı
CS.....	Sezaryen
DEHB	Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
DOC.....	Gelişim Saptama Kartı
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
EKMO.....	Ekstrakorporal Membran Oksijenasyonu
EMR	Erken Membran Rüptürü
g	Gram
GIRD.....	Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi
GİS	Gastrointestinal sistem
GKB.....	Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu
HPA	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Aks
HSD-2.....	Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 2
IUBG.....	İntrauterin büyüme Geriliği
IVK	İntraventriküler Kanama
MR.....	Manyetik Rezonans
NEK	Nekrozitan Enterokolit
NICHD	Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Uluslararası Enstitüsü
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Konseyi
NSVY	Normal Spontan Vajinal Yol
PaCO2.....	Parsiyel karbondioksit

PLS-5.....	Okul Öncesi Dil Ölçeği
PPHT.....	Persistan Pulmoner Hipertansiyon
PVL.....	Periventriküler Lökmalazi
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
SES	Sosyo-Ekonomik Seviye
TEDİL	Türkçe Erken Dil Gelişim Testi
VA.....	Vücut Ağırlığı
WISC-R.....	Weschler'in Revize Edilmiş Zeka Ölçeği
WRAT.....	Geniş Kapsamlı Başarı Testi
YDGT.....	Yeni Doğanın Geçici Takipnesi
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ ve AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) preterm doğumu gebeliğin 37. haftası tamamlanmadan ya da annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 259 gün tamamlanmadan gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır (1). 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu [National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)] ve daha sonra 2007'de Amerika Pediatri Akademisi (APA) 34^{0/7}-36^{6/7} hafta arasındaki doğumları geç preterm; 32^{0/7}-33^{6/7} hafta arasındaki doğumları orta derecede preterm; 32^{0/7} altındaki doğumları ise ileri preterm olarak tanımlamıştır (2).

Geç preterm bebekler, tüm preterm doğumların yaklaşık %60-70'ini oluşturur ve yenidoğanın en hızlı artan alt grubudur (3). Geç preterm doğumlarda maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabet, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, intrauterin büyüme geriliği gibi riskli gebelikler term doğumlardan daha sık görülür (4).

Geç preterm bebekler term bebeklerle karşılaştırıldığında neonatal dönem morbiditeleri, doğum sonrası hastaneye yatış ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar açısından daha yüksek risk taşırlar (5). Demografik faktörler, neonatal komplikasyonlar ve ailenin sosyoekonomik seviyesi geç preterm bebeklerde nörolojik gelişimi etkileyen risk faktörleri olarak gösterilmiştir (6).

Antenatal steroid (ANS) tedavisinin başta solunum sıkıntısı sendromu olmak üzere neonatal morbidite ve mortaliteyi önemli oranda azalttığına gösterilmesi nedeniyle 1994 yılından beri 24-34 gebelik haftaları arasındaki preterm doğum riski taşıyan gebelere uygulanması önerilmektedir (7,8).

Son yıllarda geç preterm dönemde ANS tedavisinin yenidoğanda solunum morbiditesini azalttığı gösterilmiştir (9). 2017 yılında Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Birliği (ACOG) tarafından geç preterm dönemde erken doğum riski taşıyan gebelere ANS tedavisi verilmesi önerilmiştir (10). Bununla birlikte ANS maruziyetinden sonra uzun dönem sonuçların izlenmesi gerekliliği vurgulanmıştır.

Literatürde ANS tedavisinin preterm bebeklerin nörogelişimi üzerindeki etkileri ile ilgili çalışmaların sonuçları doz ve gebelik haftasına göre değişiklik göstermektedir. Bir sistematik analizde gebelik haftası <34 olan bebeklerde ANS tedavisinin serebral palsy ve ağır gelişim geriliği riskini azalttığı sonucuna varılmıştır (11). Bununla birlikte term doğan bebeklerde ANS tedavisin, olumsuz nörogelişimsel sonuç, özellikle de nöro-duyusal engellilik riskini artırabileceğine dair veriler mevcuttur (12). Ancak literatürde geç preterm dönemde ANS tedavisi uygulanmış bebeklerin nörolojik gelişimlerini değerlendiren bir çalışma yoktur.

Bebeklerin ve çocukların nörogelişimsel değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılan test Bayley gelişim testidir. 1993 yılında revize edilerek Bayley-II testi geliştirilmiştir (13). Son olarak da zihinsel gelişim, alıcı dil, ifade edici dil, ince motor ve kaba motor alanlarındaki değerlendirmeleri içerecek şekilde düzenlenip Bayley-III testi adını almıştır (14).

Çalışmamızda ANS tedavisinin geç preterm bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarına etkisini ortaya koymayı ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlara yol açabilecek risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile ANS tedavisinin göre geç preterm bebeklerin uzun dönem nörolojik gelişimlerine etkisini Bayley-III testi ile değerlendiren ilk klinik çalışmadır.

GENEL BİLGİLER

2.1 GEÇ PRETERM TANIMI

Genel anlamda prematüre bebek 37 gebelik haftasını tamamlanmadan doğan bebek olarak kabul edilse de tanım aralığının genişliği bu bebeklerde yaşanabilecek sorunların farklılığını belirlemede yetersiz kalabileceği düşünülmüş ve prematüreler için alt grupların tanımlanması gerekli olmuştur. Gebeliğin 34^{0/7}-36^{6/7} haftaları arasında doğan bebekler için “sınırdaki term” kavramı kullanılmakta idi. Ancak bu bebeklerin fizyolojik ve metabolik olarak term bebeklerden daha immatür olduğu ve morbidite ve mortalite açısından daha yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (15). Bu nedenle 2005 Temmuz Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu (National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) tarafından düzenlenen panelde 34^{0/7}-36^{6/7} haftalık doğumlara geç preterm terimi kullanılması kararlaştırılmıştır (16).

2.2 GEÇ PRETERM DOĞUM SIKLIĞINI ARTIRAN RİSK FAKTÖRLERİ

Prematüre doğum sıklığı yıllar içerisinde artış göstermektedir. 1990'lı yıllardan itibaren 34 gebelik haftasının altındaki doğum artma hızı %10 iken, 34 hafta üstündeki doğumlarda bu oran %25'tir (17). Bu artışın sebepleri tam olarak ortaya konmamıştır. Yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmelerle birlikte çoğul doğumların artması geç preterm doğumların artmasının bir nedeni olarak gösterilebilir (18). Bir başka sebep ise obstetrik izlemdeki gelişmeler sonucu riskli gebeliklerin daha iyi izlemi sayılabilir.

Böylelikle fetal anomali, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), fetal distress gibi durumlar daha erken saptanabilmektedir ve bu durumlarda doğumlar genellikle 34-36 haftalar arasında gerçekleşmektedir. Anne olma yaşının artması preterm doğumu artıran bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir. Bir çalışmada 35 yaş ve üzeri kadınlarda 30-34 yaş arası kadınlara göre preterm doğum sıklığı anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Bununla birlikte 20-24 yaş arası kadınlarda da preterm doğum oranı referans gruba göre yüksek bulunmuştur (19).

Amerika Birleşik Devletleri 2003 doğum verilerini içeren bir çalışmada, sezaryen doğumlarda en yüksek artış 32-36 gebelik haftalarında gözlenmiştir (20). Ayrıca, hekimlerin vajinal doğum riskleri ve malpraktis endişesi nedeniyle sezaryene yönelmesi, kişisel ve sosyal nedenlerle annelerin sezaryan doğum istemeleri gibi durumlar da bu oranı artırmaktadır (21).

2.3 GEÇ PRETERM BEBEKLERİN SORUNLARI

Geç preterm bebeklerde solunum morbiditeleri, hipotermi, beslenme güçlüğü, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, kernikterus ve sepsis gibi yenidoğan dönemi sorunları term bebeklere göre daha sık görülür (22). Yine bu bebeklerde morbidite ve mortalite oranları term bebeklerden daha yüksektir. Ayrıca davranışsal, okul performansı ve sosyal fonksiyonlarda yetersizlik gibi uzun dönem komplikasyonları açısından artmış risk söz konusudur (23).

2.3.1 Hipotermi

Yenidoğanın fizyolojik vücut ısısı 36,6-37,5 °C arasındadır. Hipotermi hafif (36,0-36,5 °C), orta (32,0-35,9 °C) ve ağır (<32 °C) olarak üçe ayrılır (24,25). Ağır hipotermi soğuk stres olarak adlandırılır ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (26).

Geç preterm bebeklerin term bebeklere göre kahverengi yağ dokuları az, vücut yüzey alanı fazla ve arka hipotalamus bölgesindeki ısı merkezinin tam gelişmemesi nedeniyle tiroksin, nörepinefrin gibi termojenik hormon yanıtı zayıftır. İmmatür sinir sisteminin termal regülasyona yeterli cevap

verememesi ile vazokonstrüksiyon sağlanamaz ve hipotermi ortaya çıkar (27).

Hipotermi, respiratuar distres gibi önemli komplikasyonları da beraberinde getirir. Bu nedenle geç preterm bebek doğumdan sonra kurulanmalı, sıcak örtülerle ısıtılmalı ve anne ile ten teması en erken sürede sağlanmalıdır (28).

2.3.2 Hipoglisemi

Doğum sonrası anneden sağlanan glukoz desteğinin kesilmesi ve glukoliz-glukoneogenez yollarındaki immatürite geç preterm bebekleri term bebeklere göre hipoglisemi yönünden daha yüksek riskli hale getirmektedir (29). Bu risk gebelik haftası azaldıkça artar. Yenidoğanlarda semptomatik hipoglisemi insidansı 1000 canlı doğumda 1-3'tür. Bu insidans, prematüre bebeklerde %14'e kadar çıkabilmektedir (30).

Yapılan çalışmalarda 47 mg/dL ve üzeri kan şekeri olan bebeklerde uzun dönemde nörogelişimsel açıdan fark görülmemiştir (31,32). Amerikan Pediatri Akademisinin 2011 rehberinde geç preterm bebekler için asemptomatik hipoglisemi alt sınırı yaşamın ilk 4 saati içinde 25 mg/dL, 4-24 saat arası 35 mg/dL kabul edilmekte ve bebek iki kez enteral beslenmeden sonra hipoglisemi devam ediyorsa intravenöz (iv) glukoz infüzyon tedavisi önerilmektedir (33).

2.3.3 Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YDGT)

Yenidoğanın geçici takipnesi, term ve geç preterm bebeklerde solunum sıkıntısına yol açan en sık nedenlerdendir. Patogenezinde doğum sırasında aktive olması gereken Na kanallarının aktive olmaması ve fetal akciğer sıvısının temizlenememesi yer alır. Hibbard ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 34 gebelik haftalık bebeklerde YDGT sıklığı %6,4 bildirilmiştir (34). Ancak ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %20 civarındadır (35,36). Klinik olarak interkostal-subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu, takipne, desatürasyon, inleme görülebilir. Bulgular postnatal iki saat içerisinde ortaya çıkar ve genellikle 72 saat içinde düzelir. Akciğer grafisinde aşırı havalanma artışı, perihiler damar gölgelerinde belirginlik, hafif kardiyomegali, interlober fissürde sıvı, seyrek olarak plevral effüzyon ve alveolar ödeme bağlı parankimal dansite artışı görülebilir. Kan gazında

genellikle hafif respiratuar asidoz ve hipoksi görülür. Tedavide en önemli nokta yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanmasıdır.

Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) için risk faktörleri erkek cinsiyet, sezaryen doğum, maternal diyabet, makrozomi, çoğul gebelik, 39. gebelik haftasından önce doğum, maternal sedasyon olarak sayılabilir. Doğum eylemi başlamadan 39 haftadan önce elektif sezaryen doğumdan kaçınılması solunum morbititelerini önlemek açısından oldukça önem taşımaktadır (37).

2.3.4 Neonatal Pnömoni

Yenidoğanlar, özellikle preterm bebekler solunum sisteminin anatomik ve fizyolojik yapısı ve bağışıklık sisteminin henüz tam gelişmemiş olması sonucu alt solunum yolu enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır. Respiratuar mukosilyaların ve pulmoner makrofajlardaki fonksiyon yetersizliği sonucu patojenlerin solunum sisteminden tam olarak temizlenemezler (38). Term bebeklere oranla pnömoni 34. gebelik haftasında doğan bebeklerde 15 kat daha fazladır (39).

Yenidoğanlardaki akciğer enfeksiyonları erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Erken başlangıçlı pnömoni, ilk 72 saatte görülür ve çoğunlukla transplental geçiş ve enfekte amniyotik sıvı aspirasyonu sonucu gelişir. Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes simpleks virüsü, Treponema pallidum, Listeria monocytogenes, Adenovirüs gibi patojenler transplasental geçiş sonucu konjenital pnömoniye neden olur (40). Risk faktörleri arasında EMR, koryoamniyonit, prematürite, maternal enfeksiyonlar sayılabilir.

Geç başlangıçlı pnömoni ise ilk 72 saatten sonra ortaya çıkar ve genellikle toplum kaynaklı bulaşlar sonucu gelişir. En sık nedeni S. pneumoniadır. S. aureus, S. pyogenes, atipik H. İnfluenza ve gram negatif enterik bakteriler diğer sık görülen nedenlerdir (40). Mekanik ventilasyon, uzamış hastane yatışı, hava yolu anormallikleri, altta yatan başka hastalıklar risk faktörleri olarak sayılabilir.

Erken neoatal pnömonide doğumdan birkaç saat sonra solunum sıkıntısı ortaya çıkabilir. Apne, laterji, emme güçlüğü, hipotermi, abdominal

distansiyon, dolaşım bozukluğu ve metabolik asidoz diğer klinik bulgulardır. Bu bulgular pnömoniye özgü olmadığı için sepsis ayırıcı tanısı yapılmalı, kan ve beyin omurilik sıvısı kültürü alınarak antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Akciğer grafisinde genellikle diffüz parankimal infiltrasyon, lobar konsolidasyon, hava bronkogramları, atelektazi görülebilir.

Mekanik ventilatöre bağlı bebeklerde oksijen ihtiyacı artma, trakeal aspiratın renginin sarı-yeşile dönmesi, kıvamının koyulaşması gözlenebilir. Tanı klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik olarak konulur. Akciğer grafisi ve trakeal aspirat kültürü tanıda önemlidir. Hastane kaynaklı pnömonilerde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gerekebilir.

2.3.5 Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar distres sendromu, akciğerin yapısal olarak immatüritesi ve sürfaktan eksikliği sonucu gelişir. Sürfaktan eksikliği sonucu alveoler yüzey gerilimi artar, bu da mikroatektaziler, akciğer hacminde azalma ve gaz değişiminde yetersizlik ve solunum yetersizliği ile sonuçlanır. Preterm bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Görülme oranı gebelik haftası ile ters orantılı olarak artar.

Geç prematüre doğan bebeklerin akciğer gelişimi tamamlanmamış olup, sürfaktan ve antioksidan sistemleri tam gelişmediği için RDS gelişebilir (41). Gebelik haftası 22-24 hafta arası bebeklerde %95-98 oranında görülürken, gebelik haftası 34 hafta üzeri olan bebeklerde %5, 37 haftadan büyüklerde ise %1 oranında görülmektedir (42). Yapılan bir çok klinik çalışmanın ortak sonucu olarak geç prematüre bebekler gestasyonel haftasına göre değerlendirildiğinde 34. gebelik haftasında RDS sıklığı %7,4-13,7, 35. gebelik haftasında % 4,5-6,4 ve 36. gebelik haftasında %2,3-3,6 oranında olduğu saptanmıştır (43). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %5,3 olarak bulunmuştur (44).

Klinik olarak doğumdan sonraki ilk saatlerde başlayan takipne, burun kanadı solunumu, inleme, subkostal, interkostal veya suprasternal çekilmeler ve siyanoz ortaya çıkar. Akciğer grafisinde yaygın retikülogranüler infiltrasyonlar ve hiç havalanmayan akciğerde buzlu cam görüntüsü RDS'nin tipik bulgularıdır. Sürfaktan eksikliğine bağlı gelişen

atelektaziler ve pulmoner ödem sonucu olarak akciğer grafisinde hava bronkogramları oluşur (44).

Respiratuar distres sendromu tedavisinde solunum desteği ve gerekirse oksijen tedavisi sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure/CPAP) şeklinde verilebilir. Ekzojen sürfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon kullanılan diğer tedavi seçenekleridir (45).

2.3.6 Apne

Prematüre apnesi, santral solunum kontrolünün henüz yeterince gelişmemiş olması nedeni ile ortaya çıkar. Yirmi saniyeden uzun süren solunum durması olarak tanımlanır. Bradikardi ya da oksijen saturasyonunun düşmesinin eşlik ettiği daha kısa süreli solunum durması da apne olarak tanımlanır. Preterm bebeklerin %30-40'ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir. Periyodik solunum, bradikardi ve siyanoz olmaksızın 5- 10 sn. süren solunum durmasıdır.

Apne epizodlarının görülme sıklığı gebelik haftası ile ters orantılı olarak artar (46). Geç preterm bebeklerde %4-7, term bebeklerde %1-2 oranında görülmektedir (47). Santral sinir sisteminin karbondioksit duyarlılığın az olması, hipoksiye karşı yetersiz solunum cevabı pulmoner irritan reseptörlerin yetersiz olması ve üst havayolu anatomisinin kolaylıkla obstrükte olabilmesi ile ilişkilidir (48).

Geç preterm bebeklerin uykuda term bebeklere göre fazla sayıda hipoksi epizodları olduğu saptanmış ve bu epizotlar bebeklerin uzun dönem nörogelişim sonuçları ile ilişkili bulunmuştur (46).

Tedavide ısı kontrolü, baş boyun pozisyonunun doğru verilmesi, kafein tedavisi ve gerekirse CPAP desteği kullanılabilir (49).

2.3.7 Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT)

Fetal dolaşımın doğumdan sonra neonatal dolaşıma geçişi sürecindeki problemlerin bir sonucudur. Ağır solunum sıkıntısı ve siyanoz bulguları gözlenir. Pulmoner hipoplazi gibi yapısal anomaliler ve mekonyum aspirasyonu, enfeksiyon ve YDGT gibi durumlara sekonder olarak gelişebilir. Pulmoner vasküler direncin artmasına bağlı olarak pulmoner

akım azalır ve sağdan sola şant gelişir. Sistemik hipoksi ve metabolik asidoz görülebilir.

Pulmoner hipertansiyon term ve geç preterm bebeklerin problemidir ve %10-20 oranında mortalite ile ilişkilidir (50). Tedavisinde, uygun ventilasyon desteği ile oksijenizasyonun sağlanması, inhale nitrik oksit, sildenafil gibi ilaç tedavileri kullanılır; ağır vakalarda vücut dışında oksijenizasyon (EKMO) tedavisi gerekebilir (51).

2.3.8 Hiperbilirubinemi

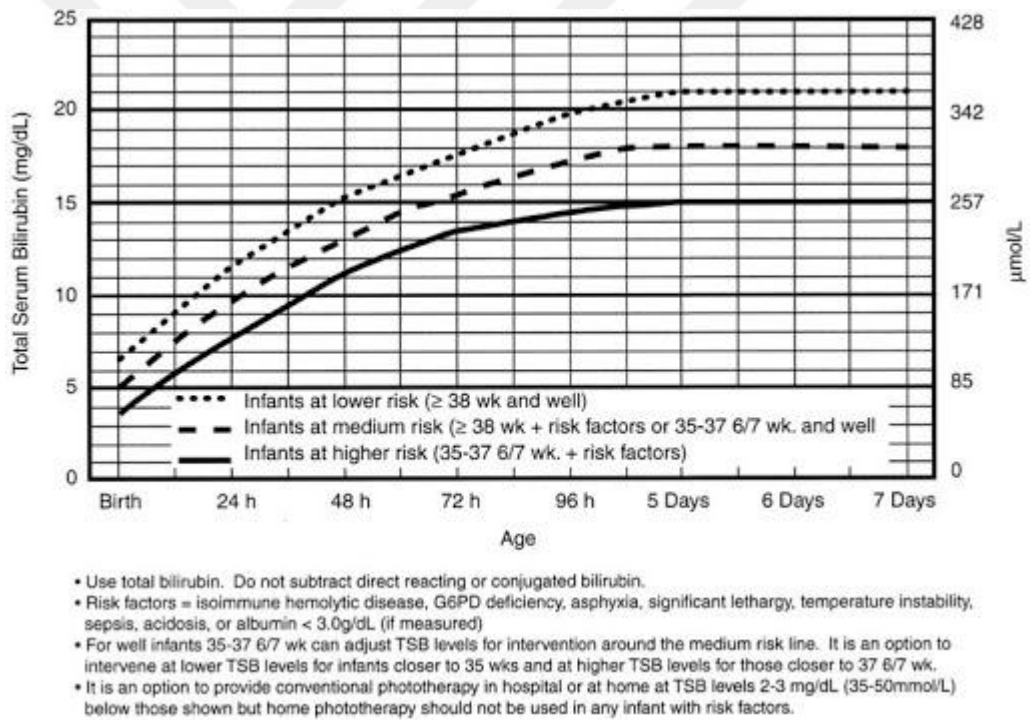
Hiperbilirubinemi total bilirübin düzeyinin yaşa göre 95. persentilden daha yüksek olması olarak tanımlanır ve yenidoğanların yaklaşık % 8-10'unda görülür (52). Hiperbilirubinemi geç preterm bebeklerin tekrarlayan hastane yatışlarının en sık sebebidir (53).

Sarılık, yenidoğan döneminde en sık değerlendirme ve tedavi gerektiren ve yaşamın ilk haftasında en sık hastaneye yeniden başvuru nedeni olan klinik bir durumdur. Total bilirubin değeri 5 mg /dl üzerine çıktığında sarılık gözle görülebilir hale gelir. İlk olarak yüzde ikterik görüntü ortaya çıkar, bilirübin düzeyi yükseldikçe vücut ve ekstremiteler de etkilenir. Yaşamın ilk haftasında sarılık termlerde %60-70, pretermelerde %80 oranında görülmektedir (54).

Geç preterm bebeklerde, immatüriteye bağlı hepatik bilirubin konjugasyonunun yetersizliği, beslenme güçlüğü ve buna bağlı enterohepatik sirkülasyonun gecikmesi nedenlerinden dolayı sarılık ve hiperbilirubinemi term bebeklerden daha sık görülür. Yaklaşık 50 bin geç preterm ve term bebeğin retrospektif olarak incelendiği bir çalışmada, geç preterm bebeklerde term bebeklere göre 20 mg/dL'nin üzerindeki bilirübin düzeyi görülme sıklığı yaklaşık sekiz kat fazla bulunmuştur (55). Ayrıca geç prematürelerde bilirubin nörotoksitesi term bebeklere göre daha erken dönemlerde görülür. Bu bebeklerin henüz tam aydınlatılamamış nedenlerle bilirubin bağımlı beyin hasarına daha yatkın olduğu bildirilmiştir (56). Bu nedenle indirek hiperbilirubinemi tedavi protokolleri, preterm ve geç preterm bebeklerde termlere göre daha düşük serum total bilirubin değerlerinde tedavi önerirler.

Sarılığın en önemli komplikasyonu olan kernikterus, bilirubinin bazal gangliyonlar ve beyin sapı çekirdeklerinde birikmesine bağlı gelişen kronik, kalıcı bilirubin ensefalopatisidir (57). Geç preterm bebeklerde termlere göre daha düşük değerlerde görülebilir. 'Düşük bilirubinli kernikterus' geç preterm bebeklerde <20 mg/dL değeriyle oluşan kernikterus için kullanılan bir terimdir (56). Prematüre bebeklerde çocukluk çağında davranış bozukluğu, öğrenme güçlüğü ve konuşma problemlerinin kernikterus sonucu olarak görülebileceği bildirilmiştir (58).

İndirekt hiperbilirbünenemi fototerapi ile kolayca tedavi edilebilir. Kan değişimi diğer tedavi seçeneğidir. Tedavi sınırları merkezi sinir sistemini koruyacak şekilde belirlenmiş olup Amerikan Pediatri Akademisi'nin yayınladığı bilirubin nomogramına göre yapılır (Şekil 2.1) (59).



Şekil 2.1: Bilirubin nomogramı

Geç preterm bebekler beslenme ve sarılık yönünden yakından izlenmelidir. Hiperbilirubinemiye bağlı morbiditenin azaltılabilmesi için hastanede yatış sırasında emzirme desteklenmeli, aileye beslenme eğitimi verilmeli, taburculuk öncesi mutlaka sarılık açısından değerlendirme yapılmalı ve taburculuk sonrası erken dönemde kontrole çağırılarak beslenme, kilo takibi ve sarılık açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır (60).

2.3.9 Beslenme Güçlüğü

Geç preterm bebeklerde erken dönem emzirme genellikle başarılı olmasına rağmen term bebekler ile kıyaslandığında anlamlı olarak emzirme güçlüğü görülmektedir. Bir çalışmada, geç preterm bebeklerin %27'sinde, term bebeklerin ise yalnızca %5'inde beslenme problemi ve hipoglisemi nedeniyle intravenöz sıvı alımı gösterilmiştir (61).

Beslenme güçlüğü'nün sebebi geç preterm bebeklerin uyku süresinin terme göre uzun olması, olgunlaşmamış kas-iskelet sistemi nedeniyle emerken daha çabuk yorulmaları, oro-bukkal koordinasyon ve yutma mekanizmalarının daha immatür olmasıdır. Genellikle tek emme seansında bir memeyi boşaltamazlar ve bu durum laktogenezin baskılanmasına neden olur (62).

Erken dönemde emzirmenin başlanması, uzun süre emzirme seansı sağlanması ve emzirme süresini olabildiğince efektif kullanabilme konusunda anne eğitimi verilmesi, gerekirse emzirme için başlık gibi yardımcı aparatların kullanılması, bebek tarafından boşaltılamayan sütün mutlaka pompa yardımı ile sağlanması laktogenezi arttırmak için dikkat edilmesi gereken faktörlerdir. Bunlara rağmen postnatal yaşına göre beklenenden fazla tartı kaybı olan, dehidratasyon bulguları olan, idrar ve gaita çıkışında azalma olan bebeklerde donör anne sütü ve/veya formül mamalar ile enteral beslenmeye takviye yapılmalıdır (63).

2.3.10 Yoğun Bakım İhtiyacı ve Hastaneye Tekrar Başvuru

Tüm yenidoğanlar içinde YYBÜ hizmetlerinden sayıca en çok faydalanan grubu geç pretermier oluşturur (64). Bir kohort çalışmasında YYBÜ yatış oranının 34. gebelik haftasında doğan bebeklerde %88, 35. gebelik haftasında doğanlarda %54, 36. gebelik haftasında doğanlarda %25, 37. gebelik haftasında doğanlarda %12, 38-40 gebelik haftaları arasında doğanlarda ise %2,6 olduğu saptanmıştır (65).

Yenidoğanlarda hastaneye tekrar yatış en sık YYBÜ yatış süresi kısa olan geç preterm bebeklerde görülür. Çok merkezli bir çalışmada, 33-36 gebelik haftaları arasında doğan ve hastanede yatış süresi <4 gün olan bebeklerin tekrar hastaneye yatış sıklığının tüm bebeklerden daha fazla olduğu

gösterilmiştir. En sık tekrar yatış nedenleri sarılık (%71), sepsis (%20) ve beslenme problemleri (%16) olarak saptanmıştır (66).

YYBÜ ihtiyacı olmadan taburcu olan geç preterm bebeklerin tekrar hastaneye yatış oranı term bebeklerden daha fazladır. Bhutani ve arkadaşları, YYBÜ ihtiyacı olmayan geç preterm bebeklerde term bebeklere göre hiperbilirubinemi nedeni ile hastaneye tekrar yatış oranının 2-3 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (67).

Tekrar hastane yatışlarını azaltmak için geç preterm bebeklerin taburculuk öncesi özellikle beslenme açısından ayrıntılı değerlendirilmesi gerekir. Annelerin emzirme eğitimi ve postnatal 4-5. günlerde hiperbilirubinemi riski nedeni ile erken dönemde kontrole çağırmak tekrar hastane yatışını önlemek açısından önemlidir (68).

2.3.11 Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis tüm yenidoğan bebekler için önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Erken (ilk 72 saati içerisinde) ve geç (72 saat sonra) başlangıçlı sepsis olarak ikiye ayrılır. Erken neonatal sepsisin etyolojisinde en sık etkenler grup B Streptokoklar ve gram (-) enterik basiller (E. Coli) iken; geç neonatal sepsiste koagülaz (-) stafilokoklar, S. aureus, kandida türleri ve gram (-) enterik basiller sayılabilir (69).

İmmün sistemin daha az gelişmiş olması, hastane yatış ihtiyacının daha fazla ve daha uzun süreli olması, enteral beslenme güçlüğüne nedeniyle parenteral yola ihtiyaç duyulması gibi nedenlerden dolayı gebelik haftası azaldıkça sepsis riski artmaktadır. Prematüre bebeklerde risk term bebeklere göre 3 ile 10 kat arasında değişmektedir. Bunun dışında EMR, koryoamniyonit, maternal bakteri kolonizasyonu, düşük APGAR skoru, invaziv girişimler de sepsis riskini arttıran faktörlerdendir (70).

Klinik olarak erken başlangıçlı sepsis daha silik başlangıçlı olup çoklu sistem tutulumu ile gider. Huzursuzluk, emmeme, zayıf ağlama, taşikardi/bradikardi, ısı düzensizliği, apne, solunum sıkıntısı, GİS (gastrointestinal sistem) intöleransı, ciltte sarılık ya da cutis gibi bulguların bir ya da birden fazlası görülebilir. Geç başlangıçlı sepsiste ise tutulum yaygın olabildiği gibi pnömoni, osteomyelit gibi bölgesel de olabilir (71).

Sepsis şüphesinde tam kan sayımı, akut faz reaktanları, kültürleri alınarak uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Tetkiklerinde patolojik özellik olmayan hastanın sepsis ihtimali düşük olduğundan tedavi 48. saatte kesilebilir ancak pozitif bulgu varlığında 7-10 gün, merkezi sinir sistemi tutulumu varsa 14-21 güne kadar devam edilir (70).

2.4 GEÇ PRETERM BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR

Nörogelişimsel sonuçlar üzerindeki çalışmalar çoğunlukla erken preterm grubuna yöneliktir. Son yıllarda geç preterm bebeklerin beyin hasarı ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından risk altında olduğunu gösteren veriler artmaktadır (72,73).

Beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemin gebeliğin son trimesteri ve erken yenidoğan dönemi olduğu bilinmektedir. Gebeliğin 34 ile 40. haftaları arasında serebral korteks hacmini %50 arttırır ve beyin gelişiminin yaklaşık %25'i bu dönemde tamamlanmış olur. Gebelik haftası 35 gestasyon haftasında doğan bir bebeğin term doğan bir bebeğe göre beyin hacminin %65'lik kısmına ulaşabildiği ve beyin sulkuslarının belirgin olarak daha az olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (74). Büyümenin bu kadar belirgin olduğu ve gri-beyaz maddenin belirginleşip oranı arttığı bu dönem oldukça kritiktir. Ortamda bulunan sitokin, glutamat ve serbest radikaller beyaz madde hasarına neden olabilir; antioksidan mekanizmaların gelişiminin tamamlanmamış olması bu etkilenmeyi artırabilir (71).

Geç preterm bebeklerin beyin gelişimi tamamlanmadığı için hipoksi, hiperbilirübinemi, hipoglisemi, intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL) ve enfeksiyon gibi birçok faktörün olumsuz nörolojik etkilerine daha duyarlıdır (71).

Ayrıca, geç preterm doğumlarda preeklampsi, diyabet, koryoamniyonit, IUBG ve fetal konjenital anomali gibi yüksek riskli gebelikler daha fazladır (75). Bu faktörler de uzun dönem davranış ve nörogelişimsel sonuçları etkileyebilir.

Geç preterm bebeklerin nörogelişim sonuçları ile ilgili çalışmalarda, gelişimsel yetersizlik, okul başarısızlığı, davranış sorunları, sosyal işlev yetersizlikleri ve ölüm riskinin arttığı saptanmıştır.

2.4.1 Gelişim Sorunları

2001 yılında doğan geç preterm ve term bebekleri içeren bir kohort çalışmasında Woythaler ve arkadaşları geç pretermilerin 24 aylıkken Bayley Bebek Gelişimi Kısa Formu'nda ortalama puanlarının daha düşük olduğunu bildirmiştir (76). Bu gerilik hem Zihinsel Gelişim İndeksi hem de Psikomotor Gelişim İndeksi'nde gözlenmiştir. Bayley-III'ün kullanıldığı başka bir gelişimsel takip çalışmasında, 198 geç preterm ve 183 term bebek, düzeltilmiş 2 yaşına kadar takip edilmiş ve term olanlarla karşılaştırıldığında, geç pretermelerde dil alanında belirgin olmak üzere bilişsel, dil ve motor alanlarda daha kötü performans saptanmıştır. Ayrıca geç preterm bebeklerde daha zayıf sosyal-duygusal yeterlilik bildirilmiştir (77).

2.4.2 Motor Fonksiyon Problemleri

Motor koordinasyonda yetersizlik gelişimsel koordinasyon bozukluğu (GKB) olarak tanımlanmıştır (78). Serebral palsi ve nörolojik hastalık bu tanımlamanın dışında tutulmuştur (79). Arnaud ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 33-34 hafta arası doğan bebeklerde %30,8 hafif GKB, %0,5 orta GKB, 39-40 hafta arasında doğan bebeklerde ise %22 hafif GKB, %0,7 orta GKB geliştiği saptanmıştır (80). Teune ve arkadaşlarının yaptığı sistematik analizde geç preterm bebeklerde term bebeklere göre ilk 1 yaş içinde daha fazla ölüm ve serebral palsi riski olduğu sonucuna varılmıştır (81).

2.4.3 Konuşma ve Dilde Gecikme

Bazı analizler geç preterm bebeklerde konuşma/dil sorunlarına odaklanmıştır. Bir kohort çalışmasında, geç pretermilerin konuşma ve dil gecikmesi açısından term bebeklerden daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (82). Norveçte yapılan, 18 ve 36. ayda iletişim bozuklukları riski üzerine yapılan bir çalışmada, geç preterm bebekler her iki zaman

noktasında da artan bir iletişim bozukluğu oranına sahip bulunmuştur (83).

2.4.4 Okul Performansı

Morse ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, okul çağındaki geç pretermilerin term bebeklere göre anaokulunda uzaklaştırma riskinin %19 daha yüksek olduğu saptanmıştır. Anaokulu öncesi 3 ve 4 yaşlarında engellilik, istisnai öğrenci eğitimi ve anaokulunda kalma %10-13 oranında geç pretermelerde daha yüksek bulunmuştur (84). Chyi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, geç preterm bebeklerin anaokulunda ve birinci sınıfta okumada daha düşük puan aldığı gösterilmiştir. Term bebeklerle karşılaştırıldığında anaokulunda, birinci ve beşinci sınıflarda öğretmen değerlendirmesine göre okumada; anaokulunda ve birinci sınıfta matematikte daha az yetkindiler. Ayrıca bireyselleştirilmiş bir eğitim planı ve özel eğitim için artan ihtiyaçları vardı. Bu, geç preterm bebeklerin ilkökul boyunca devam eden akademik zorluklara sahip olduğunu göstermektedir (85).

2.4.3 Zeka Katsayısı (IQ)

Zeka katsayısı, gelecekteki sosyal, mesleki ve sağlık sonuçlarının bilinen önemli bir belirleyicisidir ve bu da onu nörogelişimsel sonuçların büyük bir öngörücüsü yapar. 6 yaşında IQ puanlarına bakan bir çalışmada, Talge ve arkadaşları term bebeklere göre geç preterm bebeklerin daha düşük bilişsel performans ve daha yüksek davranışsal problem seviyeleri sergilediğini bulmuşlardır. Bu bulgular sosyo-ekonomik faktörlerden ve anne IQ'sundan bağımsızdı (86).

2.4.3 Dil Becerileri

Dil gelişimi, akıcı konuşma becerileri term bebeklere göre zayıftır. Bir grup araştırmacının preterm ve term bebeklerde zaman içinde dil performansını prospektif olarak değerlendirdiği bir çalışmada bebekler çok erken, orta-geç erken (32-36 hafta) ve term olarak ayrıldı ve dil 5 ve 20 aylık, 4, 6 ve 8 yaşlarında değerlendirildi. Beş zaman diliminin 3'ünde, orta-geç preterm çocukların, tam zamanındaki çocuklardan daha düşük, erken doğmuş çocuklardan daha iyi puan aldığı gösterilmiştir (87).

2.4.4 Sosyal ve Davranışsal Sorunlar

Okul performansında davranış ve dikkatin rolü önemlidir. Çünkü davranış ve dikkat sorunları olan çocuklarda, zeka ve işlevsellik normal olsa bile okul sonuçları daha kötü olabilir. Ayrıca daha sonraki psikopatolojik durumlarla ilişkili oldukları giderek daha fazla kabul edilmektedir (88-90).

Araştırmalar, geç preterm çocukların, öğretmen ve ebeveyn derecelendirme ölçeklerinde daha yüksek oranda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve sorunlu davranışlara sahip olduğunu göstermektedir (91). Danimarka'dan bildirilen prospektif kohort bir çalışmada, Çocuk Davranışı Kontrol Listesi ile değerlendirilen davranış ve duygusal problemler açısından geç preterm bebeklerin risk altında olduğu gösterilmiştir (92).

2.5 GEÇ PRETERM BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL GERİLİK İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

Gebelik haftası: Birçok çalışma, nörogelişimsel becerilerin, gebeliğin her haftasında geliştiğini göstermiştir (94). Shapiro-Mendoza ve arkadaşlarının yaptığı bir kohort çalışmasında 38 gebelik haftasından önce doğan bebeklerin erken doğduğu her bir hafta için iki katı artan morbidite riski gösterilmiştir (5).

Annenin eğitim seviyesi: Annenin sosyo-eğitim düzeyinin çocukların nörolojik becerileri üzerindeki etkisi, çok erken doğmuş bebeklerde zaten gösterilmiştir. Dolayısıyla bu faktör, geç pretermilerin nörogelişimsel sonuçlarını bildiren birkaç çalışmada değişken olarak ele alınmıştır. Potijk ve arkadaşları orta ve geç preterm doğan bebeklerde yaptıkları kohort çalışmasında düşük sosyo-ekonomik düzeyi nörogelişim üzerinde bağımsız risk faktörü olarak göstermiştir (95).

Sezaryen doğum: Anne eğitim düzeyinde olduğu gibi, sezaryen de literatürde premature bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarına etki eden bir değişken olarak gösterilmiştir. Sezaryen ile doğan bebeklerde 4 yaşında kaba motor fonksiyon gecikmesi daha sık saptanmıştır (95). Ayrıca maternal anestezinin fatal nörogelişimi olumsuz yönde etkileyebileceğine dair yapılan çalışmalar da mevcuttur (96).

Neonatal dönem sorunları: Yoğun bakım ünitesinde yatışa neden olan morbiditeler, geç pretermilerin nörogelişimsel sonucunu belirleyen önemli bir faktör olarak bildirilmiştir. Yenidoğan döneminde solunum zorluğu, fototerapi ihtiyacı, hemodinamik bozukluklar veya hipoglisemi (< 40 mg/dL) gibi kompleks süreç geçiren geç preterm bebeklerde gelişim geriliği artar (97). Özellikle tekrarlayıcı karakterde hipogliseminin kötü nörogelişimsel sonuç ile ilişkili olduğu bulunmuştur (98). Geç prematürelerde hipoglisemiye ketojenik yanıt yetersiz olduğu için hipoglisemiye bağlı nörolojik hasara açıktır (99).

2.6 ANTENATAL STEROİD (ANS) TEDAVİSİ

İlk defa Liggins ve Howie'nin 1972'de tamamladığı klinik çalışmada doğum öncesi betametazon uygulanan preterm bebeklerin solunum morbidite ve mortalitelerinde anlamlı olarak azalma olduğu gösterilmiştir (100). Bunu takiben yapılan pek çok çalışmanın sonucunda ANS tedavisinin solunum problemlerinin yanısıra IVK, NEK oranında da azalma sağladığı gösterilmiştir (101,102). Antenatal steroidlerin etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte solunum yolu ile ilgili matüriteyi sağlayarak bu etkiyi gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Plesentadan kolayca taşınması bu etkinin görülebilmesinde önemlidir. Antenatal steroidler, alveolar septayı inceltir, alveolar farklılaşma ile tip 2 pnömositlerde sürfaktan üretimini artırır, pulmoner kan akımını artırarak pulmoner adaptasyona katkıda bulunur ve epitelyal sodyum kanallarını aktive ederek postnatal ventilasyon/perfüzyon dengesini bozan interstisyel sıvının temizlenmesini sağlar (103-105).

1994 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Konseyi (National Institute of Health) başta RDS olmak üzere IVK, NEK gibi morbiditeleri ve mortaliteyi belirgin olarak azalttığı için 24-34 gebelik haftalarında preterm doğum riski olan gebelere antenatal steroid uygulanmasını önermiştir (106). Günümüzde 34 gebelik haftası altında preterm doğum riski olan kadınlara ANS uygulaması standart bir yaklaşım haline gelmiştir.

2.6.1 Geç Preterm Dönemde ANS Tedavisi

Son yıllarda ANS tedavisinin 34 gebelik haftasından sonra da kullanılması gündeme gelmiştir. Geç preterm bebeklerde ANS tedavisi etkinliğini değerlendiren en kapsamlı çalışma olan Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS) çalışması 2016 yılında Gyamfi-Bannerman ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (9). Bu çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmada, gebelik yaşı 34-36 hafta olan ve geç preterm doğum riski olan kadınlar seçilmiş ve plasebo ve betametazon olmak üzere iki gruba ayrılarak solunum morbiditeleri karşılaştırılmıştır. İlk 72 saatteki solunum desteği ihtiyacının betametazon grubundaki 1427 yenidoğandan 165'inde (%11,6) ve kontrol grubundaki 1400 yenidoğandan 202'sinde (%14,4) saptanmıştır. Betametazon grubunda ciddi solunum komplikasyonları, YDGT, sürfaktan kullanımı ve bronkopulmonar displazi (BPD) insidansı anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmanın sonuçları, antenatal steroidin postnatal 72 saat süresince neonatal ölümü ve solunum desteği ihtiyacı gerektiren YDGT, BPD gibi prematüre sorunlarında belirgin azalma olduğunu göstermiştir (9).

Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak 2017'de Maternal-Fetal Tıp Derneği ve Amerikan Doğum ve Kadın Hastalıkları Cemiyeti'nin (ACOG) önceden antenatal steroid almamış ve geç preterm döneminde erken doğum riski taşıyan gebelere ANS tedavisi verilmesini önermiştir (10). Bu öneri ile birlikte intrauterin dönemde ANS ye maruz kalan fetus sayısı giderek artmaktadır, bazı merkezlerdeki tüm doğumların yaklaşık %10'unda ANS kullanıldığı bildirilmiştir (107,108).

2.6.2 ANS Tedavisinin Nörogelişimsel Etkileri

Literatürde ANS tedavisinin nörogelişimsel sonuçlara etkisi hakkında yapılmış çalışmaların büyük bir çoğunluğu 34 gebelik haftasından önce doğan bebeklerle ilgilidir. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g) bebeklerde ANS tedavisinin ağır engellilik, önemli bilişsel gerilik (mental gelişim indeksi <70) riskini azalttığı ve sağkalım oranını arttırdığı gösterilmiştir (109). Chawla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, aşırı preterm bebeklerde (gebelik haftası <28) ANS maruziyeti, ölüm veya nörogelişimsel bozukluklara karşı doza bağlı koruyucu bir etki ile ilişkilendirilmiştir (110).

Geç preterm ve term bebeklerde yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında, betametazon maruziyetinin neonatal morbidite veya mortaliteyi iyileştirmeden doza bağlı bir şekilde fetal kilo alımını azalttığı saptanmıştır (111).

Term elektif sezaryende ANS etkinliğini inceleyen ASTEC çalışmasına alınan olguların izleminde ANS ye maruz kalan çocuklarda okul başarısında düşüklük bildirilmiştir (112).

Çocukluk dönemi ile ilgili çalışmalarda, ANS'ye maruz kalan term doğumların, akut psikososyal strese kortizol yanıtında artış gösterilmiştir. Bu ANS'nin hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini üzerinde uzun süreli etkileri olduğunu ve stresle ilişkili fiziksel ve psikiyatrik bozukluklara karşı hassasiyeti artırabileceğini göstermiştir (113).

2.7 NÖROGELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME

Preterm bebekler sadece somatik büyümeyi yakalamada değil nörogelişimin yaşına uygun ilerlemesi açısından da risk altındadırlar. Nörogelişimsel sorunların erken tespiti ve gerekli önlem ve müdahalelerin zamanında yapılması oldukça önemlidir. Bu nedenlerle nörogelişimsel açıdan risk altındaki bebeklerin belirli standartlarla ve multidisipliner bir yaklaşımla izlenmesi gerekmektedir (114).

Prematüre bebek nörogelişimsel izleminde dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır. İzlemde 3 yaşına kadar düzeltilmiş yaşa göre değerlendirme yapılmalıdır. Ayrıca, majör bozuklukların 18-24. aylar arası saptanabileceği, bu süre öncesinde var olan bulguların özellikle de izole bir bozukluksa gerileyebileceği ya da yeni bulgular eklenebileceği unutulmamalıdır. Uzun süre hastane yatışı olan bebeklerde geçici bir hipotoni görülebileceğine dikkat edilmelidir. Bilişsel fonksiyonlar ve dil gelişimi 3 ile 5 yaş arasında daha iyi değerlendirilir. Davranışsal fonksiyon bozuklukları ve okuldaki akademik başarı genellikle 7-10 yaş arasında değerlendirilir.

Büyümenin değerlendirilmesi: Somatik büyümenin yetersiz olması uzun dönemde nörogelişimsel geriliğe ve erişkin dönemde kronik hastalıklara zemin oluşturmaktadır. Bu sebeple baş çevresi, boy, kilo takibi oldukça önemli ve her muayenede değerlendirilmesi gereken parametrelerdir.

Büyüme eğrisi olarak Fenton büyüme eğrisi ya da 2006'da DSÖ'nün standart olarak geliştirdiği, Türk kız ve erkek çocuklar için düzenlenen eğriler kullanılabilir.

Nörolojik muayene: Standart nörolojik muayene taburculuk öncesi ve sonrası izlemde önemlidir. Kaba motor fonksiyon, tonus, refleksler, serebellar fonksiyonlar, kraniyal sinirler ve dil gelişiminin değerlendirmesini içerir. Muayeneye uyum ve iletişim yeteneği de değerlendirmeye dahildir. Postür ve hareket yeteneği değerlendirmesi ile fikir edinilebilir

Gelişimsel değerlendirme: Genel gelişim tarama testleri olarak gelişim gözlem kartları (Development observation card, DOC), Yaşlar ve Aşamalar Anketi (Ages and Stages Questionnaires, ASQ), Denver gelişimsel tarama testi (Denver Developmental Screening Test), Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİRD) sayılabilir. Ülkemizde Denver gelişimsel tarama testinin Türk çocuklarına uyarlanmış şekli olan Ankara Gelişim Tarama Envanteri (AGTE) de gelişimsel geriliği değerlendirmek için sık kullanılmaktadır. İlk 2 yaşta nörogelişimi değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan standart test "Bayley Scale of Infant Development (BSID)" Bayley Scale of Infant and Toddler (Bayley) testidir.

Zeka: Zekâ değerlendirmesi 3 yaşından sonra yapılabilir. Bu dönemde okul çağında en sık kullanılan skala "Weschler's intelligence scale-revised" (WISC-R)'dir (115). Yapılan çalışmalarda 2500 gram altında doğan bebeklerde zekânın zamanında doğan bebeklere göre 5-7 puan daha düşük olduğunu gösterilmiştir. Bununla birlikte sadece zekâ skorunun kullanılmasının sözel anlama, konuşmayı sürdürme gibi becerileri göz ardı edebileceği unutulmamalıdır.

Dil ve konuşma: Dil gelişimi için ülkemizde Türkçe Erken Dil Gelişimi Testi (TEDİL) ve Okul Öncesi Dil Ölçeği (PLS-5) gibi dil gelişim testleri kullanılmaktadır.

Davranış ve görsel motor becerilerin değerlendirilmesi: Gelişimin Değerlendirilmesinde 1,5-5 yaş arasında "Achenbach child behaviour checklist" (CBCL) skalası kullanılabilir.

Okul çağı değerlendirmesi: Bu dönemde fiziksel büyüme, anne-baba-öğretmen anketi, dikkat eksikliği, okul performansı, davranış sorunları,

yaşam kalitesi, kendine güven ve akademik başarı değerlendirmeleri yapılır. Yüksek riskli bebeklerde okul çağında sorunlarla sık karşılaşılır. WISC-R, “Bende-Gestalt” testi (BG), “Wide range achievement test” (WRAT), “Human figure drawing” (insan figürü çizimi) ve okul performansı okul çağı değerlendirmesinde kullanılan ölçütlerdir (116).

2.8 BAYLEY-III TESTİ

Gelişim değerlendirmesinde en yaygın olarak kullanılan test Bayley ölçeğidir (117). İlk olarak 1969 yılında Nancy Bayley tarafından tanımlanmıştır. 1993 yılında yeni düzenlemeler yapılarak Bayley-II oluşturulmuş ve birçok çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı ve ileri preterm gibi riskli grupların nörogelişimsel değerlendirmesinde kullanılmıştır (118-120). Bayley-II testi temel olarak mental ve psikomotor gelişim alanlarında puanlama yapmaktadır. Mental alanda erken bilişsel ve dil gelişimi değerlendirilirken psikomotor alanda ise ince ve kaba motor gelişim değerlendirilmektedir.

2006 yılında güncelleme yapılarak Bayley-III geliştirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır (121). Sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alanları eklenmiş, ölçeğin uygulama maddeleri daha pratik hale getirilmiş ve materyaller yenilenmiştir. Bilişsel, motor ve dil değerlendirmesi çocuk ile interaktif olarak değerlendirilirken, sosyoduygusal ve uyumsal davranış alanları ölçek aracılığı ile çocuğun primer bakıcısına sorular yöneltilerek değerlendirilir.

Bilişsel alan: Bu bölüm 91 maddeden oluşur. Kavram oluşturma, nesne ilgisi, problem çözme, el becerisi, hafıza, ilişki kurabilme gibi alanları değerlendirir.

Dil alanı: Dil skalası alıcı ve ifade edici olmak üzere iki ana bölümde değerlendirilir. Alıcı dil skalası 49 maddeden oluşur. Kelime gelişimi, nesne ve resimleri tanıyabilme, yönergelere uyma, taklit etme, sosyal alışkanlıklar gibi alanları değerlendirir. İfade edici dil skalası ise 48 maddedir. Yaşına göre dıgıldama, nesne resimlerin ismini bilme, duruma uygun jest kullanabilme, kelime sayısı, cümle kurabilme, kelimeye çoğul ekini doğru ekleyebilme gibi alanları değerlendirir.

Motor alan: İnce ve kaba motor alanları olmak üzere iki ana bölümde değerlendirilir. İnce motor skala 66 maddeden oluşur. Motor planlama,

motor hız, motor-duyu dengesi, el-göz koordinasyonu, uzanma, kavrama, yakalama becerilerini değerlendirir. Kaba motor skala ise 72 maddeden oluşur. Gövde ve ekstremiteler hareketlerini değerlendirir. Oturma, ayakta durma, tutunmadan oturup kalkma ve dengede durma gibi alanları değerlendirir.

Sosyal-Duygusal alan: Çocuğun primer bakıcısı tarafından doldurulan bir form ile değerlendirme yapılır. Bebeğin ya da çocuğun belirli yaşlarda edinmesi gereken sosyal ve duygusal aşamaların değerlendirilmesini sağlar. Çocuğun çevreye olan ilgisi, ilişki kurması, davranışlarını oluştururken duygularını kullanabilmesi, jestleri, problem çözme kabiliyeti gibi durumlar hakkında bilgi verir.

Uyumsal davranış alanı: Primer bakıcının doldurduğu bir form ile değerlendirilir. Bebeğin ya da çocuğun günlük fonksiyonel becerileri, yaptığı ve yapabileceği faaliyetleri ölçer. Bu formda iletişim becerileri, harf tanıma, sayı sayma gibi akademik beceriler, yönergeleri uygulama gibi kendini idare etme gibi beceriler, diğer insanlarla iletişim, duyguları anlamlandırma gibi sosyal beceriler, toplum ve ev hayatı aktiviteleri, tehlike varlığında uygun tepki verme, yaşına uygun öz bakımını sağlayabilme ve el becerisi gibi alanlar değerlendirilir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, Riskli Bebek İzlem Polikliniği'nde Eylül 2020-Mart 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki deklarasyonu prensiplerine göre yapıldı.

Hastanemizde Ocak 2019-Aralık 2019 tarihleri arasında 34^{0/7}-36^{6/7} gebelik haftaları arasında doğan yenidoğan yoğun bakım ünitesinden veya annesinin yanından taburcu edilen bebekler yatan hasta ve doğum kayıtlardan belirlendi. Bu bebekler, ANS (+): 34 gebelik haftası sonrasında 1 doz veya 24 saat arayla 2 doz 12 mg betametazon uygulanmış ve ANS (-) : antenatal betametazon uygulanmamış olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Antenatal betametazon tedavisi 34 gebelik haftasından önce uygulananlar, çoğul doğumlar, majör konjenital anomali, ağır asfiksi, gelişimsel geriliğe neden olabilecek altta yatan hastalık (santral sinir sistemi gelişim anomali, hipotiroidi) öyküsü olanlar ile birlikte düzeltilmiş yaşı 12-24 ay dışında kalan, gelişimsel değerlendirme için aranıp ulaşılamayan, hastaneye gelemeyen, muayeneyi tamamlayamayan ve ailesi çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışmanın dışında bırakıldı.

Çalışmamızın kriterlerine uygun olgulara hastanemizin veri tabanından edindiğimiz iletişim bilgileri aracılığı ile ulaşıldı. Hastalar çalışmamızın amacı anlatılarak değerlendirme için davet edildi.

Olgularla ilgili veriler hastanemiz elektronik kayıtlarından, hasta dosyalarından ve ailelerinden alınarak çalışma kayıt formuna kaydedildi (Ek A). Hastaların demografik özellikleri (gebelik haftası, doğum ağırlığı,

cinsiyet, 1 ve 5. dakika Apgar skorları), maternal özellikler (yaş ve gebelik komplikasyonları), neonatal dönem özellikleri (YYBU'ne yatış, solunum problemleri, oksijen tedavisi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, sepsis) ve taburculuk sonrası özellikleri (beslenme özellikleri, kronik hastalık, hastaneye yatış) kaydedildi. Ayrıca ailenin sosyoekonomik seviyesi (SES) not edildi.

Gebelik haftası ilk trimesterdeki ultrason bulguları, son adet tarihi veya Ballard skorlamasına göre değerlendirildi (122). Hipoglisemi kan şekeri <47 mg/dL olarak tanımlandı (33). Hiperbilirubinemi tanı ve tedavisinde Amerikan Pediatri Akademisi kriterleri uygulandı (59). Kronik hastalık, en az 3 ay süren ya da iyileşmesi mümkün olmayan durumlar olarak tanımlandı (123).

Sosyo-ekonomik seviye ölçeğinde ebeveynlerin eğitim seviyesi, aile birey sayısı, oturulan ev ile ilgili özellikler, gelir düzeyi gibi durumlar sorguladı. Anne ve baba öğrenim durumu, 1 puan: okul mezunu değil ve 5 puan: ileri eğitim (master, doktora) mezunu olmak üzere beş kategoride; aile birey sayısı, 1 puan: 8 üzeri ve 4 puan: 3 kişi olmak üzere dört kategoride; oturulan evin ısınma şekli 1 puan: soba ve 3 puan: kalorifer olarak üç kategoride; testi yanıtlayanın kendi görüşü ile ailesinin SES'si, 1 puan: alt ve 5 puan: üst olarak beş kategoride puanlandı. Belirlenen 7 eşyadan sahip olunanlar 1 puan olarak kaydedildi. Puanlama sistemine göre düşük (6-14 puan), orta (15-23 puan), yüksek (24-32 puan) olarak sınıflara ayrıldı (Ek B).

Nörogelişimsel değerlendirmede neonatoloji uzmanı ve pediatri asistanı tarafından antropometrik ölçümler, genel fizik muayene, nörolojik muayene, işitme ve görme değerlendirmesi yapıldı. Antropometrik ölçümlerin z skor değerleri Fenton 2013 büyüme eğrilerini kullanan Peditools.org sitesi üzerinden hesaplandı (124). Görme değerlendirmesinde hastanın yenidoğan döneminde yapılan görme muayenesi, test sırasında bilinen göz hastalığı (kıрма kusuru, gözlük kullanımı, geçirilmiş ameliyat gibi) varlığı, varsa ROP (prematüre retinopatisi) evresi öğrenilerek not alındı. İşitme değerlendirmesinde hastanın yenidoğan döneminde yapılan işitme testi, test sırasında bilinen işitme ile ilgili hastalık (işitme cihazı kullanımı, kulak tüpü varlığı, geçirilmiş ameliyat gibi) varlığı öğrenilerek not edildi.

Gelişim değerlendirmesi için Bayley-III testi tecrübeli bir çocuk gelişim uzmanı tarafından yapıldı. Test uygulanacak hastaların ailelerine Bayley III testi anlatıldı ve onamları alındı. Çocuk gelişim uzmanımız testi uyguladığı hastaların ANS durumu bilgisine sahip değildi.

Bayley-III testi, 1-42 ay arasında olan çocukların psikonöromotor gelişimini değerlendirmede kullanılan, tanısal değeri olan bir gelişim testidir. Test bilişsel, alıcı-ifade edici dil, ince-kaba motor değerlendirilmesi, bunun yanında sosyo-duygusal ve sosyal uyum alanlarında nicel olarak veri sahibi olmamızı sağlar. Bilişsel, dil ve motor gelişimi değerlendirme test materyalleri kullanılarak yapılır. Sosyal-duygusal ve uyumsal davranışları ayrı bir anket formu ile değerlendirilmektedir, bizim çalışmamızda bu form kullanılmamıştır.

Bayley-III testi yönergelerine uygun olarak yapıldı.

Bayley-III yaşa göre standardize edilmiştir ve her bir alan için ortalama $\pm$ standart sapma olarak 100 ± 15 olan yayınlanmış ölçülere sahiptir. Herhangi bir alanda Bayley-III puanının < 84 olması gelişimsel gecikme, < 70 olması ise orta-ağır gelişimsel gecikme olarak tanımlanmıştır (77).

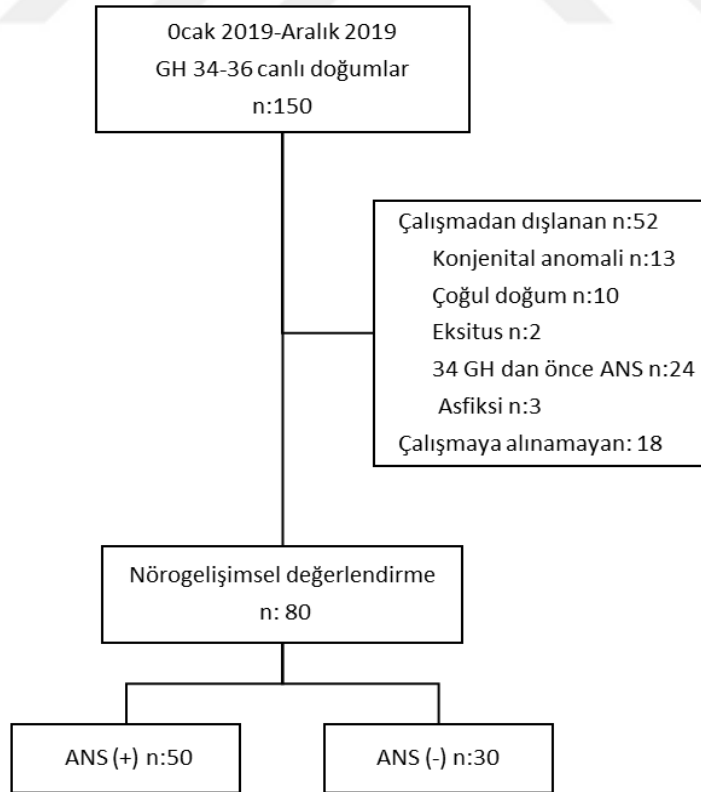
İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 22.0 programı ile gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Sayısal değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile gösterildi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Grupların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırılırken sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Pearson Ki Kare Testi kullanıldı.

Gruplar arasında gelişimsel gecikme oranlarının karşılaştırılmasında tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Gruplar arasında Bayley puanlarının karşılaştırılmasında her bir alan için tek ve çok değişkenli lineer regresyon modeli kullanıldı. Ayrıca, kız ve erkek bebeklerde ANS tedavisine göre Bayley puanları karşılaştırıldı. Gelişimi etkilediği bilinen hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve düşük SES çok değişkenli regresyon modellerinde potansiyel risk faktörleri olarak alındı. P-değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı sonuç şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Hastanemizde Ocak 2019-Aralık 2019 arasında doğan 150 geç preterm bebek belirlendi. Hastaların 24'ü 34 gebelik haftasından önce betametazon alma, 13'ü konjenital malformasyon, 10' u çoğul doğum, 2'si eksitus, 3'ü asfiksi nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma kriterlerine uyan 98 olgunun 6'sına ulaşılamadı, 5'i çalışmaya katılmak istemedi, 4'ü başka şehirde olduğu için çalışmaya dahil edilemedi. Üç olgu testi tamamlayamadı. Sonuç olarak ANS (+) grubunda 50, ANS (-) grubunda 30 olmak üzere toplam 80 bebek çalışmaya alındı (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Çalışmaya katılanların akış şeması

Çalışmaya katılan 80 bebeğin demografik özellikleri Tablo 4.1’de gösterilmiştir. ANS (+) grubunun ortalama gebelik haftası ANS (-) grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $35,2 \pm 0,9$ hafta / $35,8 \pm 0,8$ hafta, $p=0,004$). Ortalama doğum ağırlığı her iki grupta benzerdi (sırasıyla $2554,1 \pm 512,2$ g / $2594,8 \pm 618,1$ g, $p= 0,976$). Gruplar arasında maternal özellikler, cinsiyet ve APGAR skorları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Olguların gebelik haftasına göre dağılımı 34, 35 ve 36 hafta için sırasıyla %28,8, %30 ve %41,3 idi. Annelerin ortalama yaşı $30,8 \pm 6,6$ idi. En sık gebelik komplikasyonları hipertansiyon (%21,3), poli/oligohidramnion (%18,8) ve gestasyonel diyabet (%11,3) olarak görüldü. Sezaryen doğum sıklığı %60 idi. Olguların 31’i kız, 49’u erkek bebektir. Ortalama gebelik haftası $35,4 \pm 0,9$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $2569 \pm 549,8$ gram idi. Antenatal betametazon tedavisi 31 olguda iki doz, 19 olguda tek doz olmak üzere toplam 50 (%62,5) oranında gözlendi.

Tablo 4.1: Grupların demografik özellikleri

	Toplam (n=80) Ortalama ± SD	ANS (+) (n=50) Ortalama ± SD	ANS (-) (n=30) Ortalama ± SD	P değeri
Anne yaşı (yıl)	30,9±6,7	30,0±6,3	32,5±7,2	0,119
Gravide	2,7±1,7	2,7±1,7	2,8±1,8	0,660
Parite	2,4±1,3	2,3±1,3	2,4±1,4	0,759
Gebelik haftası	35,4±0,9	35,2±0,9	35,8±0,8	0,004
Doğum ağırlığı (g)	2569±549,8	2554,1±512,2	2594,8±618,1	0,976
Doğum ağırlığı z skoru	-0,03±1,19	0,05±1,10	-0,17±1,35	0,312
Baş çevresi (cm)	33,1±1,8	32,9±1,8	33,2±1,8	0,563
Baş çevresi z skoru	0,55±1,13	0,58±1,16	0,51±1,09	0,819
1. dk APGAR skoru	7,4±1,5	7,3±1,3	7,4±1,4	0,683
5. dk APGAR skoru	9,2±1,0	9,1±1,2	9,3±0,7	0,472
Maternal hipertansiyon	17 (21,3)	13 (26)	4 (13,3)	0,180
Gestasyonel diyabet	9 (11,3)	5 (10)	4 (13,3)	0,648
Poli/oligohidramnion	15 (18,8)	11 (22)	4 (13,3)	0,336
Erken membran rüptürü	5 (6,3)	4 (8)	1 (3,3)	0,404
Gebelik haftası				0,016
34	23 (28,8)	19 (38)	4 (13,3)	
35	24 (30)	16 (32)	8 (26,7)	
36	33 (41,3)	15(30)	18 (60)	
Sezaryen doğum	48 (60)	31 (62)	17 (56,7)	0,637
Erkek cinsiyet	49 (61,3)	31 (62)	18 (60)	0,859
Sosyo-ekonomik seviye				0,682
Düşük	20 (25)	11 (22)	9 (30)	
Orta	47 (58,8)	30 (60)	17 (56,7)	
Yüksek	13 (16,3)	9 (18)	4 (13,3)	

Olguların neonatal dönem ve sonrası özellikleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Neonatal dönemde YYBU yatışı %41,3, fototerapi gerektiren hiperbilirubinemi %26,3, hipoglisemi %21,3, oksijen tedavi ihtiyacı %18,8 oranında saptandı. Tekrar hastaneye yatış %16,3, kronik hastalık %8,8 oranında gözlemlendi. Neonatal dönem morbiditeleri ve taburculuk sonrası özellikler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Tablo 4.2: Grupların neonatal dönem ve taburculuk sonrası özellikleri

	Toplam (n=80) N (%)	ANS (+) (n=50) N (%)	ANS (-) (n=30) N (%)	P değeri
YYBU yatış	33 (41,3)	22 (44)	11 (36,7)	0,519
Hiperbilirubinemi	23 (28,8)	16 (32)	7 (23,3)	0,407
Hipoglisemi	17 (21,3)	13 (26)	4 (13,3)	0,180
Oksijen tedavisi	13 (16,3)	8 (16)	5 (16,7)	0,938
YDGT	12 (15)	8 (16)	4 (13,3)	0,746
RDS	3 (3,8)	2 (4)	1 (3,3)	0,596
Sepsis	2 (2,5)	2 (4)	0 (0)	0,267
Tekrar hastane yatışı	13 (16,3)	9 (18)	4 (13,3)	0,584
D vitamini kullanımı	69 (86,3)	45 (90)	24 (80)	0,209
Demir kullanımı	58 (72,5)	39 (78)	19 (63,3)	0,155
Kronik hastalık	7 (8,8)	5 (10)	2 (6,7)	0,609
Anne sütü				0,519
<12 ay	33 (41,3)	22 (44)	11 (36,7)	
>12 ay	47 (58,8)	28 (46)	19 (63,3)	
Oksijen tedavisi (gün)	1,2±2,3	1,4±2,7	0,8±1,1	0,395
YYBU yatış süresi (gün)	9,3±1,3	10,1±6,3	7,5±3,6	0,153
Anne sütü (ay)	12,3±6,5	11,9±6,6	13,0±6,4	0,522
Ek gıda başlama (ay)	6,2±1,1	6,2±1,1	6,1±1,0	0,930
YYBÜ; yenidoğan yoğun bakım ünitesi, YDGT: yenidoğanın geçici takipnesi, RDS; respiratuar distress sendromu				

Gelişim değerlendirmesi sırasındaki genel muayene özellikleri Tablo 4.3' te gösterilmiştir. Ortalama düzeltilmiş yaş 18,4±2,2 ay olup, her iki grubun düzeltilmiş yaşları benzerdi. Antropometrik ölçümler ve nörolojik bulguları gruplar arasında benzer idi. Hiçbir olguda körlük, sağırılık ve işitme cihazı kullanımı yoktu.

Tablo 4.3: Olguların muayene özellikleri

	Toplam (n=80) Ortalama ± SS	ANS (+) (n=50) Ortalama ± SS	ANS (-) (n=30) Ortalama ± SS	P değeri
Takvim yaşı (ay)	19,6±2,2	19,6±2,1	19,6±2,4	0,653
Düzeltilmiş yaş (ay)	18,4±2,2	18,3±2,1	18,5±2,4	0,473
Vücut ağırlığı (kg)	10,9±1,4	11,1±1,4	10,7±1,3	0,157
Vücut ağırlığı z skoru	-0,56±0,9	-0,44±0,9	-0,76±1,0	0,065
Boy (cm)	81,9±5,1	82,5±5,4	80,8±4,0	0,200
Boy z skoru	0,33±1,1	0,42±1,1	0,20±0,9	0,257
Baş çevresi (cm)	47,7±1,4	47,8±1,5	47,5±1,3	0,298
Baş çevresi z skoru	0,41±1,0	0,49±1,0	0,29±1,0	0,361
Görme sorunu	4 (5)	3 (10)	1 (2)	0,112
İşitme sorunu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-
Gelişim basamaklarında gerilik	6 (7,5)	4 (8)	2 (6,7)	0,826

Grupların gelişimsel gecikme oranları Tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır. Tüm olgularda bilişsel gecikme %25, dilde gecikme %28,8 ve motor gecikme %20 idi. Tüm alanlarda gelişimsel gecikme oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Sosyo-ekonomik düzey, hipoglisemi ve hiperbilirubinemi faktörlerine göre kontrol edildiğinde sonuçlar değişmedi.

Tablo 4.4: Gruplar arasında gelişimsel gecikme oranlarının karşılaştırılması

Bayley-III Sınıflandırma	Toplam (n=80) N (%)	ANS (+) (n=50) N (%)	ANS (-) (n=30) N (%)	OR (%95GA)	P	Düzenlenmiş OR (%95GA)*	Düzenlenmiş P*
Bilişsel Gecikme							
< 84	20 (25)	13 (26)	7 (23,3)	1,1 (0,4-3,3)	0,790	1,1 (0,4-3,2)	0,875
< 70	5 (6,3)	3 (6)	2 (6,7)	1,1 (0,1-5,7)	0,905	0,8 (0,1-5,5)	0,844
Dilde Gecikme							
< 84	23 (28,8)	15 (30)	8 (26,7)	1,2 (0,4-3,2)	0,750	1 (0,3-3,0)	0,944
< 70	6 (7,5)	4 (8)	2 (6,7)	1,2 (0,2-7,0)	0,826	1,2 (0,2-7,2)	0,859
Motor Gecikme							
< 84	16 (20)	11 (22)	5 (16,7)	1,4 (0,4-4,5)	0,564	1,4 (0,4-4,7)	0,624
< 70	3 (3,8)	2 (4)	1 (3,3)	1,2 (0,1-13,9)	0,879	1,1 (0,1-12,9)	0,958
*:Düşük sosyoekonomik düzey, hipoglisemi ve hiperbilirubinemiye göre kontrol edilmiş ANS, antenatal steroid; GA, güven aralığı Tekli ve çoklu lojistik regresyon analizi							

Grupların Bayley puanları Tablo 4.5’de karşılaştırılmıştır. Bilişsel ($p=0,734$) ve dil ($p=0,234$) alan puanları gruplar arasında benzerdi. ANS (+) grubunda motor alan puanları ANS (-) grubundan daha düşük olmakla birlikte istatistiksel anlamlı değildi (sırasıyla, $97,2\pm15,8/102,6\pm16,1$, $p=0,149$). Çoklu regresyon analizinde ANS (+) grubunda bileşik motor alan ($p=0,068$), ince motor ($p=0,089$) ve kaba motor ($p=0,182$) puanlarının ANS (-) grubuna kıyasla daha düşük olma eğilimi gözlemlendi.

Tablo 4.5: Gruplar arasında Bayley puanlarının karşılaştırılması

	ANS (+) (n=50) Ort. $\pm$ SS	ANS (-) (n=30) Ort. $\pm$ SS	Ortalama Fark (95% GA)	β	P	Düzenlenmiş Ortalama Fark (95% GA)*	Düzenlenmiş β^*	Düzenlenmiş P*
Bilişsel Bileşik	92,5 $\pm$ 16,1	92,9 $\pm$ 17,9	-0,4 (-8,1 ile 7,3)	-0,01	0,915	-1,2 (-8,5 ile 6,0)	-0,03	0,742
Dil Bileşik	91,3 $\pm$ 12,2	92,5 $\pm$ 18,7	-1,2 (-8,1 ile 6,0)	-0,04	0,721	-1,4 (-7,5 ile 4,7)	-0,05	0,652
Alıcı Dil Ölçek	8,3 $\pm$ 2,0	8,5 $\pm$ 2,9	-0,1 (-1,2 ile 1,1)	-0,03	0,820	-0,1 (-1,2 ile 0,9)	-0,03	0,797
İfade Edici Dil Ölçek	9,0 $\pm$ 2,6	9,1 $\pm$ 3,0	-0,1 (-1,4 ile 1,2)	-0,01	0,901	-0,1 (-1,2 ile 1,1)	-0,02	0,873
Motor Bileşik	97,2 $\pm$ 15,8	102,6 $\pm$ 16,1	-5,4 (-12,7 ile 2,1)	-0,16	0,149	-5,5 (-12,1 ile -0,4)	-0,18	0,068
İnce Motor Ölçek	9,0 $\pm$ 2,7	9,7 $\pm$ 2,7	-0,8 (-2,0 ile 0,4)	-0,14	0,209	-0,9 (-2,1 ile 0,1)	-0,16	0,089
Kaba Motor Ölçek	10,3 $\pm$ 2,9	11,0 $\pm$ 2,8	-0,6 (-1,9 ile 0,7)	-0,11	0,347	-0,8 (-2 ile 0,4)	-0,14	0,182
*: Düşük sosyo-ekonomik düzey, hipoglisemi ve hiperbilirubinemiye göre kontrol edilmiş, ANS, antenatal steroid; GA, güven aralığı								

Erkek bebeklerin ANS tedavisine göre Bayley gelişim puanları Tablo 4.6’da gösterilmiştir. Bilişsel ($P=0,722$), dil ($p=0,879$) ve motor ($p=0,116$) alan puanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Düşük SES, hipoglisemi ve hiperbilirubinemi açısından kontrol edildiğinde, bilişsel ve dil alanında gruplar arasındaki benzerliğin devam ettiği görülürken, motor alan puanı ANS (+) grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,046$).

Tablo 4.6: Erkek bebeklerde ANS tedavisine göre Bayley puanlarının karşılaştırılması

	ANS (+) (n=31) Ort. ± SS	ANS (-) (n=18) Ort. ± SS	Ortalama Fark (95% GA)	β	P	Düzenlenmiş Ortalama Fark (95% GA)*	Düzenlenmiş β*	Düzenlenmiş P*
Bilişsel Bileşik	88,9±14,4	90,7±20,7	-1,7 (-11,8 ile 8,2)	-0,05	0,722	-3,4 (-12,8 ile 5,7)	-0,10	0,439
Dil Bileşik	87,9±11,7	87,2±21,1	0,7 (-8,6 ile 10,1)	0,02	0,879	-0,6 (-9,4 ile 8,2)	-0,02	0,885
Alıcı Dil Ölçek	7,8±2,1	7,8±3,4	0,02 (-1,6 ile 1,5)	-0,004	0,979	-0,2 (-1,7 ile 1,3)	-0,04	0,797
İfade Edici Dil Ölçek	8,2±2,1	8,0±3,1	0,2 (-1,3 ile 1,8)	0,05	0,747	0,1 (-1,4 ile 1,5)	0,02	0,904
Motor** Bileşik	91,9±13,8	99,2±18,1	-7,3 (-16,5 ile 1,7)	-0,22	0,116	-8,8 (-17,4 ile -0,2)	-0,27	0,046
İnce Motor Ölçek	8,3±2,6	9,4±3,0	-1,1 (-2,7 ile 0,5)	-0,20	0,171	-1,3 (-2,9 ile 0,3)	-0,23	0,104
Kaba Motor Ölçek	9,7±2,5	10,8±2,8	-1,1 (-2,7 ile 0,4)	-0,20	0,156	-1,0 (-2,5 ile 0,5)	-0,18	0,183
*: Düşük sosyo-ekonomik düzey, hipoglisemi ve hiperbilirubinemiye göre kontrol edilmiş. GA, güven aralığı								

Kız bebeklerin ANS tedavisine göre Bayley gelişim puanları Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Grupların tüm gelişim alanlarındaki puanları tekli ve çoklu doğrusal regresyon analizlerinde benzerdi.

Tablo 4.7: Kız bebeklerde ANS tedavisine göre Bayley puanlarının karşılaştırılması

	ANS (+) (n=19) Ort. ± SS	ANS (-) (n=12) Ort. ± SS	Ortalama Fark (95% GA)	β	P	Düzenlenmiş Ortalama Fark (95% GA)*	Düzenlenmiş β*	Düzenlenmiş P*
Bilişsel Bileşik	98,9±16,9	96,2±12,7	2,6 (-9,1 ile 14,4)	0,09	0,649	2,6 (-9,3 ile 14,5)	0,09	0,653
Dil Bileşik	97,4±1,6	100,6±11,1	-3,2 (-11,4 ile 5,0)	-0,15	0,433	-3,8 (-11,6 ile 3,8)	-0,18	0,313
Alıcı Dil Ölçek	9,3±1,8	9,4±1,8	-0,1 (-1,4 ile 1,2)	-0,04	0,830	-0,1 (-1,5 ile 1,4)	-0,02	0,922
İfade Edici Dil Ölçek	10,4±2,6	10,7±2,2	-0,4 (-2,2 ile 1,5)	-0,07	0,698	-0,4 (-2,4 ile 1,5)	-0,09	0,647
Motor Bileşik	106,7±15,0	107,7±11,5	-1,0 (-11,5 ile 9,5)	-0,04	0,846	-1,3 (-11,1 ile 8,4)	-0,05	0,776
İnce Motor Ölçek	10,3 ±2,3	10,3±2,0	-0,05 (-1,7 ile 1,6)	-0,01	0,947	-0,1 (-1,7 ile 1,4)	-0,04	0,836
Kaba Motor Ölçek	11,4±3,4	11,2±2,7	0,3 (-2,1 ile 2,7)	0,04	0,814	0,3 (-2,1 ile 2,7)	0,04	0,819
*: Düşük sosyo-ekonomik düzey, hipoglisemi ve hiperbilirubinemiye göre kontrol edilmiş. GA, güven aralığı								

Bebeklerin ANS'den bağımsız olarak, demografik ve klinik özelliklerine göre Bayley III gelişim puanlarının karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Erkek bebeklerin tüm alanlardaki ortalama puanları kız bebeklerden daha düşük saptandı. Düşük SES açısından karşılaştırıldığında benzer bir etki gözlemlendi. Diğer özelliklere göre hiçbir puan türünde anlamlı farklılık gözlemlenmedi.

Tablo 4.8: Demografik ve klinik özelliklere göre Bayley puanlarının karşılaştırılması

		Bilişsel	P	Dil	P	Motor	P
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		Ortalama±SS	
Cinsiyet	Erkek	89,6±1,8	0,065	87,6±15,5	0,001	94,9±15,4	0,001
	Kız	97,8±15,2		98,7±10,7		106,3±14,7	
Doğum şekli	CS	93,3±17,7	0,730	91,3±14,3	0,524	98,4±16,2	0,349
	NSVY	91,6±14,8		92,5±15,9		100,7±15,8	
Hipoglisemi	Var	88±12,6	0,072	89,4±9,9	0,208	94,8±13	0,096
	Yok	94,3±17,6		92,6±16,2		100,8±16,8	
Hiperbilirubinemi	Var	89,6±15,1	0,359	88,6±12,1	0,199	94,4±14,7	0,187
	Yok	93,5±17,0		92,6±15,5		100,6±16,2	
Oksijen tedavisi	Var	90,7±9,5	0,696	90,5±7,2	0,374	98,7±7,2	0,591
	Yok	93,1±17,9		92,1±16,1		99,4±17,5	
Düşük SES	Var	85,4±16,2	0,038	85,3±15,4	0,026	89,6±16,5	0,005
	Yok	95,1±16,1		93,9±14,1		102,4±14,6	
Anne sütü	<12 ay	89,2±16,6	0,180	88,5±15,4	0,216	96,0±17,4	0,283
	>12 ay	94,2±16,5		93,2±14,5		100,6±15,4	
Gebelik haftası	34	89,6±16,2	0,560	88,7±15,9	0,489	97,1±17,4	0,353
	35	92,8±17,1		93,8±15,3		97,1±14,7	
	36	94,6±17,3		92,2±13,8		102,4±16,0	
SES: sosyo-ekonomik seviye							

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Preterm doğmak, çocukluk ve ergenlikteki gelişimsel problemler için tanımlanmış bir risk faktörüdür. Uzun yıllardır araştırmaların odak noktası, erken preterm (gebelik haftası <32) bebeklerin gelişimsel sonuçları olmuştur. Bununla birlikte, son zamanlarda, 34 ila 36 hafta arasında geç preterm olarak doğan çocukların, zamanında doğmuş akranlarına kıyasla gelişimsel problemler açısından daha fazla risk altında olduklarına dair çalışmalar artmaktadır. Geç preterm bebekler en büyük preterm bebek grubunu oluşturduğundan (%70) (125), bu popülasyondaki olumsuz sonuçlar önemli bir halk sağlığı yükü olma potansiyeline sahiptir.

Geç preterm bebeklerde gözlenen gelişim problemlerinin altında yatan nedenler henüz tam olarak anlaşılmamakla birlikte bu bebeklerde beyin gelişim sürecinin bozulması söz konusudur. Beynin büyümesi ve gelişmesi özel bir süreç izleyerek gerçekleşir. Ayrıca farklı gebelik yaşlarında farklı oranlarda meydana gelir ve bu da beyin hücrelerinin hasara duyarlı olduğu kritik gelişim dönemlerini oluşturur. Volumetrik magnetik rezonans (MR) çalışmaları, yaklaşık 30 ila 40 haftalık gebelik yaşı arasında serebral kortikal hacimde dört kat artış göstermiştir. Ek olarak, 35 ila 41 hafta arasında miyelinli beyaz cevher hacminde beş kat artış vardır (126). Beyincik büyümesinin yaklaşık %25'i geç preterm dönem sonrasında meydana gelir (127). Walsh ve arkadaşlarının yaptığı MR çalışmasında 32-36 gebelik haftalık bebeklerde term bebeklere kıyasla daha küçük beyin ölçüleri (biparietal çap, korpus kallozum, derin nükleer gri madde ve

serebellum), daha az olgun beyin (iç kapsülün arka uzuvlarında daha az miyelinleşme ve giral katlanma) ve daha büyük ekstra serebral boşluklar saptanmıştır (128).

Kraniyal görüntüleme ile saptanan beyin gelişimindeki anormalliklerin nörogelişimsel sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışma, <32 gebelik haftasında doğan bebeklerde term eşdeğer yaşta beyin değişikliklerinin varlığını göstermiştir. Yaygın beyaz cevher hasarı ve gri ve beyaz cevher, derin nükleer gri cevher ve serebellum boyutlarında küçülme en sık gözlenen bulgulardır (129). Bu bulgular, “prematüre ensefalopatisi” kavramına yol açan nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilidir. Geç preterm bebeklerde sınırlı sayıda benzer çalışma vardır. Munakata ve arkadaşları, gri made hacminin gebelik haftası ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve geç preterm bebeklerde term olanlardan daha düşük olduğunu göstermiştir (130). Orta ve geç preterm bebeklerden oluşan bir kohortta, daha büyük toplam beyin dokusu ve beyaz cevher hacimleri, düzeltilmiş 2 yaşında daha yüksek bilişsel ve dil puanları ile ilişkilendirilmiştir (131). Rogers ve arkadaşları 6-12 yaşındaki geç preterm çocuklarda sağ temporal lob hacmindeki nispi azalma ile birlikte, daha fazla anksiyete belirtileri bildirmiştir (132).

Preterm bebeklerde gelişimsel gerilik görülme oranı gebelik haftasına göre değişmektedir. Aşırı preterm bebeklerin yaklaşık yarısında 18-24. ayda majör gerilik gözlenmiştir (133). Bir prospektif kohort çalışmasında, gebelik haftası 29-32 hafta arasında olan bebeklerde %36 oranında gelişimsel bozukluk saptanmıştır (134). Term bebeklerde ise % 16 oranında en az bir gelişim alanında gelişim gecikmesi bildirilmiştir (135). Geç preterm bebeklerde yapılan kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur. Kanada’da yapılan bir çalışmada, Ages and Stages testi kullanılarak düzeltilmiş 36. Ayda geç pretermilerin %6,3’ünde iletişim becerilerinde yetersizlik saptanmıştır (83). Bayley-II kullanılarak kronolojik 2 yaşında yapılan bir çalışmada olguların %21,1’ inde mental index <70 saptanmıştır (76). Çalışmamızda tüm olgular için ortalama düzeltilmiş 18. ayda gelişim gecikmesi oranı bilişsel alanda %25, dil alanında %28,7 ve motor alanında %20 idi. Bu konudaki çalışmalarda farklı gelişim testlerinin kullanılması karşılaştırma yapmayı zorlaştırmaktadır.

Preterm doğum riski taşıyan kadınlara 34 haftadan önce uygulandığında neonatal mortaliteyi ve kısa süreli morbiditeyi azalttığı açıkça gösterilen ANS tedavisi yaygın bir obstetrik uygulamadır. Son yıllarda ANS tedavisi geç preterm dönemde de uygulanması gündeme gelmiştir. Bununla birlikte, gelişmekte olan fetal beyinde ANS'ye duyarlı glukokortikoid reseptörlerinin varlığı göz önüne alındığında, ANS'nin uzun vadeli etkileri konusu halen tartışmalıdır (136-138). Ayrıca, geç preterm dönemde ANS tedavisinin uzun dönem nörogelişimsel sonuçları ile ilgili literatürde fazla bilgi yoktur. Bu nedenle çalışmamızda geç preterm bebeklerden ANS tedavisi alan ve almayan iki grup oluşturduk ve bu bebeklere düzeltilmiş 12-24. aylarında Bayley-III gelişim testi uygulayarak nörogelişimsel sonuçlarını karşılaştırdık. ANS tedavisinin kız ve erkek bebeklerin Bayley III puanlarına etkilerini ayrı ayrı inceledik Bununla birlikte, nörogelişimi etkileyebilecek risk faktörlerini araştırdık.

Geç preterm dönemde ANS kullanımı giderek artmaktadır ve bu oran çalışmamızda %63,2 olup literatürle uyumludur (139, 140). Maternal tıbbi özgeçmişin geç preterm doğumla ilişkili olduğu gösterilmiştir (5). Çalışmamızda maternal risk faktörü olan anneler %58 oranında saptanmıştır. En sık görülen risk faktörü hipertansiyon, poli/oligohidroamniyos ve GDM idi. Maternal risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu.

Geç preterm doğumlarda sezaryen doğum oranı yüksek bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada geç preterm bebeklerde sezaryenle doğum %59,7 (25), Dimitriou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise bu oran %63,5'tir (141). Çalışmamızda olguların %60'ı sezaryen ile doğmuş olup, ANS tedavisi alan ve almayan gruplar arasında benzer oranda gözlenmiştir.

Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı geç preterm bebeklerin yaklaşık yarısında bildirilmiştir (64). Çalışmamızda ise bu oran %41,3 olup literatürle uyumludur. En sık YYBU yatış nedenleri hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve solunum komplikasyonlarıdır.

Pettit ve arkadaşları, 6675 orta ve geç preterm bebeğin dahil edildiği kohort çalışmasında, antenatal betametazon uygulanmış bebeklerde hiperbilirubinemi ve hipoglisemi riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir

(142). Bununla birlikte ANS tedavisinin fototerapi ihtiyacını azalttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (143). Çalışmamızda ANS alan bebeklerde hiperbilirubinemi daha fazla gözlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Antenatal betametazon uygulamasının neonatal hipoglisemiye arttırdığına ilişkin birçok çalışma mevcuttur (9,139). Diyabetik olmayan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışma, antenatal betametazon uygulamasından sonra maternal kan glukoz değerlerinin 1. ve 2. günlerde yükseldiğini göstermiştir (144). Birçok yenidoğan ANS uygulamasının ardından günler içinde doğar ve bu nedenle doğumdan hemen önce bu maternal hiperglisemi dönemine maruz kalır. Maternal hiperglisemi fetal hiperinsülinemiye ve ardından neonatal hipoglisemiye yol açabilir (145). Çalışmamızda betametazon uygulanmış bebeklerde hipoglisemi daha fazla gözlenmekle birlikte anlamlı bir fark yoktu. Bu durum küçük örneklem sayısı sonucu olarak açıklanabilir.

Solunum komplikasyonları geç preterm bebeklerin YYBÜ'ne yatış nedenlerinin yaklaşık üçte birini oluşturur (146). Gyamfi-Bannerman ve arkadaşlarının yaptığı ALPS çalışmasında antenatal betametazon tedavisinin geç preterm bebeklerde ilk 72 saatteki solunum destek ihtiyacı ve YDGT oranı üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir (9). Çalışmamızda ANS tedavisinin oksijen desteği, YDGT ve RDS oranı üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmadı. Benzer sonuçlar Porto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bildirilmiştir (143). Bununla birlikte örneklem büyüklüğünün de bu sonuçlarda etkili olabileceğini değerlendirdik.

Steroidlerin gelişmekte olan beyin üzerindeki etkileri, hem maruziyet sırasındaki gelişim aşamasına hem de maruz kalma süresine bağlıdır. Gelişim aşamaları, beyindeki farklı hücresel popülasyonların sistemik fizyolojisini ve yapısını gösterir ve postmenstrüel ve kronolojik yaştan etkilenir (147). Örneğin, koyunlarda antenatal deksametazon tedavisinin gebelik süresinin %60'lık kısmında uygulanması fetal beyindeki serebral su içeriğini azalttığı, gebelik süresinin son dönemlerinde ise değiştirmedikleri gösterilmiştir (148). Benzer etkiler kan-beyin bariyeri geçirgenliği ve fetal serebral korteksteki apoptozis üzerinde de gözlenmiştir (149,150).

Glukokortikoidler, fetal adrenal korteks tarafından, çoğunlukla plasentayı geçen maternal progesteron tarafından sentezlenir (151). İnsanlardaki doğal glukokortikoid kortizoldür. Fetal serum kortizol seviyeleri 15 haftada 8 ng/ml'den 20 haftada 4 ng/ml'ye düşer . Doğum eylemi olmazsa plasental kortikotropin salgılatıcı hormon ve fetal adrenokortikotropinin regülasyonu altında kortizol seviyeleri artarak 36. gebelik haftasında 20 ng/ml'ye ve terme yakın dönemde 45 ng/ml'ye yükselir (152). Hem doğal hem de sentetik steroidler, parankime ulaşmak için kan-beyin bariyerini kolayca geçerler. Bununla birlikte, deksametazon gibi sentetik steroidler, kan-beyin bariyerinde yüksek oranda eksprese edilen çoklu ilaç direnci proteini 1A (mrd1A) P-glikoprotein tarafından aktif olarak beyin dışına pompalanır (153). Bu nedenle, deksametazon, işlevsel bir kan beyin bariyerine sahip beyin bölgelerinde doğal glukokortikoidlerden daha az ve kan beyin bariyerinin yaralandığı bölgelerde daha fazla bir şekilde tutulur. Deksametazon, glukokortikoidlerin hipotalamik-hipofiz adrenal (HPA) eksenini baskıladığı sirkumventriküler organlar gibi kan-beyin bariyerinden yoksun bölgelerde de etkili bir şekilde tutulur (154).

Doğal steroidler, hücre içi bir glukokortikoid metabolize edici enzim, plasental 11b hidroksisteroid dehidrojenaz tip 2 (HSD2) tarafından etkisiz hale getirilir (155). HSD2 ekspresyonu, endojen glukokortikoid üretimi artışıyla eş zamanlı olarak gebelik ilerledikçe azalır (156). Böylelikle, daha olgun postmenstrüel yaşlarda beyne giren endojen kortizol daha büyük bir kısmı, daha fazla reseptöre bağlanmak ve biyolojik etkilerini arttırmak için aktif kalır (157,158). Öte yandan, sentetik glukokortikoidler HSD2 tarafından inaktivasyona dirençlidir. Plasental deaktivasyonunda engellenmesi ile beyindeki biyolojik etkileri artar (154).

Literatürde ANS tedavisinin nörogelişimsel sonuçlara etkisi hakkında yapılmış çalışmaların büyük bir çoğunluğu 34 gebelik haftasından önce doğan bebekleri içermektedir. Prematüre doğan (gebelik haftası <29) 2549 çocuğu kapsayan çok merkezli büyük bir çalışmada, herhangi bir ANS maruziyetinin, hiç ANS maruziyeti olmamasına kıyasla orta derecede serebral palsi için bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (159). Bununla birlikte, 2 ila 3 yaş arası çocuklar için diğer nörogelişimsel sonuçlar önemli ölçüde farklı değildi.

Yakın tarihli geniş bir kohort çalışmasında ANS'e önceden maruz kalan term doğan bebeklerde 5 yaşında daha fazla bilişsel ve duyuşsal problemler nedeniyle hastaneye başvurduğu gösterilmiştir (160). Ayrıca hayvan çalışmaları, ANS maruziyetinin term dönemde optik ve işitme siniri miyelinizasyonunda gecikme, göz büyümesinde azalma, retinal kalınlık ve matürasyonda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (161-163). Ayrıca ANS'e maruz kalan zamanında doğan bebeklerde ve erken çocukluk dönemine kadar devam eden kortikal incelmeye gibi anormal beyin anatomik bulguları saptanmıştır (164).

Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar geç preterm dönemde ANS tedavisinin gelişimsel sonuçlara etkisinin Bayley III testi ile değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bayley-III testi ile çocuğu akranları ile karşılaştırarak, birçok gelişim alanı ile ilgili nicel ve nitel bilgi veri elde edilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda bu bebelere gelişimlerini değerlendirmek amacıyla Bayley-III testi uyguladık.

Çalışmamızda ANS (+) grubunda gelişimsel gecikme sıklığı bilişsel alanda %26, dil alanında %28,8, motor alanda %20 idi. Bu oranlar ANS (-) grubunda sırasıyla %23,3, %26,7 ve %22 idi. Gruplar arasında tüm alanlarda gelişim gecikme sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Çoklu lojistik regresyon analizinde sonuçlar değişmedi.

Yaklaşık 400 orta-geç preterm ve term bebek ile yapılan çok merkezli, prospektif bir kohort çalışmasında, düzeltilmiş 24 ayda Bayley III testi ile bebelere gelişim değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmada term bebelere gelişimsel gecikme sıklığı bilişsel alanda %18,8, dil alanında %19,1, motor alanda 11,3 olarak saptanmıştır (77). Bu sonuçlar geç pretermelerin ANS tedavisinden bağımsız olarak term bebelere kıyasla, gelişimsel gecikme yönünden term bebelere göre risk altında olduğunu düşündürmektedir.

Bayley-III puanları açısından karşılaştırdığımızda, gruplar arasında bilişsel ve dil alan puanları benzer idi. Ancak ANS (+) grubunda motor alan puanları ANS (-) grubundan istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte daha düşük idi. Çoklu doğrusal regresyon analizinde benzer sonuçlar gözlemlendi.

ANS tedavisinin etkilerinin cinsiyete göre değiştiği hayvan ve insan çalışmaları gösterilmiştir (165-167). Cinsiyete bağılı farklılaşma tam

aydınlatılmamakla birlikte; temel sebebin kromozomal farklılık ve trofoblastik evreden itibaren farklı programlanma olduğu düşünülmektedir (168). Trofoblastik dönemde fetüs gibi plasenta da cinsiyete göre farklılaşır. Plasenta fetüsü besleyen, büyüme faktörleri içeren ve koruyan aktif endokrin bir dokudur. Transplasental sinyaller ise fetüsün çevresel faktörlere uyumunu düzenler (168). Bu farklılaşma metabolik, inflamatuvar ve merkezi sinir sistemi yanıtlarında yapısal ve dejeneratif değişiklikler oluşturur (169).

El-Khador ve arkadaşlarının (170) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada cinsiyetler arası farklı nörotransmitter yanıtı ve seviyesi saptanmıştır. Aynı zamanda cinsiyetler arasında Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks ve kardiyovasküler sistemin strese yanıtının farklı olduğu da bildirilmektedir (171). Bir hipoteze göre ise erkek beyninin daha uzun sürede olgunlaştığı, buna bağlı olarak çevresel risklere daha uzun süre açık olduğu düşünülmektedir (168).

Farklı kromozomal yapı, genetik programlanma ve fizyolojik süreçlerin erkek beynini maternal stres, yüksek kortizol seviyeleri ve eksojen kaynaklı glukokortikoidlere karşı daha hassas hale getirdiği çıkarımı yapılabilir.

Fetüsü yüksek maternal kortizol seviyelerinden koruyan plasental glukokortikoid HSD2 enzimlerindeki farklılıklar da, glukokortikoidlere cinsiyete bağlı tepkilere katkıda bulunabilir. Termde, plasental HSD2 aktivitesi kadınlarda erkeklerden daha yüksektir (172). Antenatal betametazon, fetal glukokortikoid biyoaktivitesini artırır ve HPA eksenine negatif etki nedeniyle fetal kortizol düzeyleri azalır. Stark ve arkadaşları (173) 24-36 gebelik haftası bebeklerde antenatal betametazon sonrası kız bebeklerde plasental HSD2 otoregülasyonu sonucu adrenal baskılanmanın azaltılarak adrenal fonksiyonların korunduğunu ve fizyolojik stabilitenin sağlandığını göstermiştir. Erkek bebeklerdeki HSD2 ve adrenal yanıtı ayarlama eksikliği olumsuz neonatal sonuçlara yol açtığını saptamıştır.

Çalışmamızda ANS tedavisinin Bayley puanlarına etkisini cinsiyete göre değerlendirdiğimizde, erkeklerde ANS tedavisi alanların motor puanlarının ANS almayanlara göre düşük olduğunu saptadık ($p=0,046$). Kızlarda ise ANS tedavisinin Bayley puanları üzerinde anlamlı bir etkisi yoktu. Bu

bulgular, geç preterm dönemde ANS tedavisinin nörogelişimsel sonuçları özellikle erkek bebeklerde olumsuz etkileyebileceğini göstermiştir. Çalışmamızla uyumlu olarak, Palomo-Osuna ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada erken preterm olarak doğan bebeklerde cinsiyete göre Bayley puanlarının kız cinsiyette anlamlı olarak yüksek bulunduğu ve gelişimsel geriliğin özellikle motor alanda görüldüğü bildirilmiştir (174). Steroidlerin gebelik haftasına ve cinsiyete göre değişen nörolojik ve sistemik etkilerinin bu sonuçları açıklayabileceğini değerlendirdik.

Preterm bebeklerin nörolojik gelişimine etki eden maternal ve neonatal birçok faktör tanımlanmıştır. Bunlar arasında gebelik haftası, cinsiyet, neonatal dönem morbiditeleri ve düşük sosyoekonomik düzey mevcuttur (175,176). Geç preterm için bu konudaki veriler oldukça sınırlıdır. Shapiro-Mendoza ve arkadaşları (177), nörogelişimsel becerilerin, gebeliğin her haftasında geliştiğini göstermiştir. Bizim çalışmamızda 34, 35 ve 36 gebelik haftalık bebeklerin gelişimsel puanlarında anlamlı bir farklılık yoktu. Örneklem sayısının küçüklüğünün bu farklılığın nedeni olabileceğini değerlendirdik.

Geç preterm beyin hala olgunlaşmamıştır ve doğumdan sonra solunum morbiditeleri ve oksijen tedavisi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi gibi zararlı uyaranlarla karşılaşma olasılığı daha yüksektir. Hayvan modellerinden elde edilen kanıtlar, bu faktörlerin olgunlaşmamış beyinde nöronal hücre ölümünü destekleyebileceğini veya hızlandırabileceğini ortaya koymaktadır (178). Örneğin, antioksidan enzim ekspresyonu yaşa göre farklılık gösterir ve geç preterm bebekler, hipoksik durumlarda oluşan serbest oksijen radikalleri hasarından korumak için gereken daha az süperoksit dismutaz ekspresyonuna sahiptir (179). Çalışmamızda oksijen tedavisi alan bebeklerin Bayley puanları arasında bir fark saptanmadı. Hipoglisemi geçirmiş bebeklerin gelişim puanları hipoglisemi geçirmemiş bebeklerden düşük olmakla birlikte aralarında anlamlı bir fark saptanmadı.

Erken preterm bebeklerde, erkeklerde serebral palsy ve motor gecikme gibi olumsuz nörogelişimsel sonuçlar kızlardan daha yüksek oranda gözlenmiştir (180,181). Bu sonuçların neonatal faktörlere bağlı olmadığı gösterilmiş ve preterm doğum sonrası “erkek kırılabilirliği” kavramı ile açıklanmıştır. Erkek kırılabilirliği/dezavantajı kavramının temeli kromozomal

farklılığa bağlı testosteron yüksekliği ile ilişkilendirilmiştir. Testosteron; merkezi sinir sistemi üzerinde büyüklük, hücre sayısı, sinaptik bağlantı ve nörotransmitter içeriğinde farklılaşmaya ve maskülenizasyona sebep olur (182). Testosteronun bu etkilerinin, erkeklerde nörogelişimsel gecikme ve nöropsikiyatrik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (168).

Stevenson ve arkadaşlarının (183) yaptığı çalışmada erkek bebeklerde IVK ve uzun süreli morbidite sıklığı artmış olarak bulunurken; Ingemarsson ve arkadaşlarının (184) yaptığı çalışmada erkek bebeklerde asidemi, ensefalopati ve serebral palsi sıklığı daha fazla gösterilmiştir. Elsmen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise erkek bebeklerde minimum PaCO₂ düzeyi ve inotrop ihtiyacı kız bebeklere kıyasla anlamlı olarak artmış olarak bulunmuştur (185). Yapılan bu çalışmalar, erkek cinsiyette saptanan olumsuz nörogelişim sonuçlarını desteklemektedir.

Geç preterm bebeklerde bu konuda veri az olmakla birlikte orta ve geç preterm erkek bebeklerde optik radyasyon, korpus kallozum ve korona radiata dahil olmak üzere birçok bölgede “daha az olgun” bir beyni yansıtan fraksiyonel anizotropi bulguları saptanmıştır (186). Çalışmamızda erkek bebeklerin tüm alanlardaki Bayley III puanları kız bebeklerden daha düşük idi.

Annenin sosyo-eğitim düzeyinin çocukların nörolojik becerileri üzerindeki etkisi, çok erken doğmuş bebeklerde zaten gösterilmiştir (187). Morag ve arkadaşları 34^{0/6}- 41^{6/7} haftaları arasında doğan tüm bebeklerde düşük anne akademik düzeyinin nörogelişim sonuçları üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu bildirmiştir (188). Bu etki özellikle geç preterm grubunda daha belirgindi. Benzer şekilde, Coletti ve arkadaşları 12 aylıkken anne eğitim düzeyindeki artışla bağlantılı olarak bir iletişim indeksi artışı bildirmiştir (189). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak düşük SES’in gelişim puanlarını negatif yönde etkilediği saptandı.

Johnson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada orta-geç preterm bebeklerde taburculukta anne sütü eksikliği orta-ağır bilişsel gerilik açısından risk faktörü olarak saptanmıştır (93). Çalışmamızda anne sütünü <12 ay alanların gelişim puanları, özellikle bilişsel alanda, anne sütünü 12

aydan daha uzun süre alanlara göre daha düşük olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi.

5.2 SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 80 geç preterm bebeğin %62,5'inde ANS tedavisi uygulanmıştı. ANS (+) grup 50 bebekten oluşurken, ANS (-) grup 30 bebekten oluşmaktaydı.
2. ANS (+) grubunun ortalama gebelik haftası ANS (-) grubundan anlamlı olarak düşük idi ($p=0,004$). Ortalama doğum ağırlığı gruplar arasında benzerdi.
3. ANS (+) ve ANS (-) grupları arasında bilişsel, dil ve motor alanlardaki gelişimsel gecikme sıklığı benzer idi.
4. Bayley bilişsel ($p=0,742$) ve dil ($p=0,652$) alan puanları ANS (+) ve ANS (-) grupları arasında benzer idi. ANS (+) grubunun motor alan puanları ANS (-) grubundan istatistiksel anlamlı olmamakla beraber daha düşük bulundu ($p=0,068$).
5. Cinsiyete göre ANS tedavisinin etkisi değerlendirildiğinde, erkek bebeklerde, ANS (+) olanların motor alan puanları ANS (-) olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük saptandı ($P=0,046$). Bilişsel ve dil alan puanları benzer idi.
Kız bebeklerde, ANS (+) ve ANS (-) olanlar arasında Bayley-III puanları tüm gelişim alanlarında benzer idi.
6. Tüm olgularda Bayley puanları cinsiyete göre karşılaştırıldığında erkek bebeklerin özellikle dil ($p=0,001$) ve motor ($p=0,001$) alan puanları kız bebeklerden anlamlı olarak daha düşük idi.
7. Sosyo-ekonomik seviyeye göre Bayley puanları karşılaştırıldığında düşük SES'ye sahip olguların Bayley puanları tüm alanlarda anlamlı olarak daha düşük idi.
8. Hiperbilirubinemi öyküsüne göre karşılaştırıldığında Bayley puanları arasında anlamlı bir fark görülmedi.

9. Hipoglisemi öyküsüne göre karşılaştırıldığında Bayley puanları arasında anlamlı bir fark görülmedi.
10. Steroidlerin gebelik haftasına ve cinsiyete göre değişen nörolojik ve sistemik etkilerinin bu sonuçları açıklayabileceği değerlendirildi. Literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu yüzden geç preterm dönem ANS uygulamasının nörogelişimsel etkilerini belirlemek için daha geniş bir grupta ve çok merkezli çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* (London, England). 2012;379:2162–72.
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006; 118:1207-14.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84
4. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osiovič H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(1):109-13.
5. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M et al. Effect of Late-Preterm Birth and Maternal Medical Conditions on Newborn Morbidity Risk. *Pediatrics*. 2008;121.
6. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011 Jun;127(6):1111-24.
7. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413–8.
8. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454.

9. Gyamfi-Bannerman C. Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS): a randomized trial to reduce neonatal respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214:S2.
10. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstetrics and gynecology*, 2017; 130(2), e102-e109.
11. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S et al. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis *Obstet. Gynecol.* 2015; 125 1385–96
12. Asztalos EV, Murphy KE, Willan AR et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study: outcomes in children at 5 years of age (MACS-5). *JAMA pediatrics.* 2013;167:1102–10.
13. Johnson S, Marlow N. Developmental screen or developmental testing? *Early Hum Dev.* 2006;82(3):173-83.
14. Yi YG, Sung IY, Yuk JS. Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. *Ann Rehabil Med.* 2018;42(2):313-20.
15. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol.* 2006;30(2):61-8.
16. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics* 2006;118:1207–14.
17. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr.* 2007;151.

18. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006;30(1):8-15.
19. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191002
20. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep.* 2005;54(2):1-116.
21. McCourt C, Weaver J, Statham H, Beake S, Gamble J, Creedy DK. Elective cesarean section and decision making: a critical review of the literature. *Birth.* 2007;34(1):65-79.
22. Stewart DL, Barfield WD. Updates on an At-Risk Population: Late-Preterm and Early-Term Infants. *Pediatrics.* 2019;144.
23. Santos IS, Barros FC, Munhoz T et al. Gestational age at birth and behavioral problems from four to 11 years of age: birth cohort study. *BMC Pediatr* 2017;17:184.
24. Mullany LC, Katz J, Khatry SK, Leclercq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM. Incidence and seasonality of hypothermia among newborns in southern Nepal. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(1):71-7.
25. Bulut C, Gürsoy T, Ovalı F. Short-Term Outcomes and Mortality of Late Preterm Infants. *Balkan Med J.* 2016 Mar;33(2):198-203. doi: 10.5152/balkanmedj.2016.16721. Epub 2016 Mar 1. PMID: 27403390; PMCID: PMC4924965.
26. Can G. Yenidoğanda Bakım İlkeleri. Neyzi O, Ertuğrul T (Editörler) 4. Baskı *Pediatric Cilt 1.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 361-366.
27. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics.* 2007 Dec;120(6):1390-401.

28. Lunze K, Yeboah-Antwi K, Marsh DR, Kafwanda SN, Musso A, Semrau K et al. Prevention and management of neonatal hypothermia in rural Zambia. PLoS One. 2014;9(4):e92006.
29. Stanley CA, Pallotto EK. Disorders of carbohydrate metabolism. Avery's Diseases of the Newborn (Eighth Edition): Elsevier; 2005. p. 1410-22.
30. Schwartz RP. Hypoglycemia in infancy and childhood. Indian J Pediatr, 1997; 64(1): 43-55.
31. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. BMJ 1988; 297: 1304-8.
32. McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at two years. NEJM 2015; 373: 1507-18.
33. Adamkin DH, Committee on Fetus and Newborn. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. Pediatrics. 2011 Mar;127(3):575-9
34. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, Consortium on Safe Labor. Respiratory morbidity in late preterm births. JAMA 2010; 304(4):419-25.
35. Kalyoncu O, Aygun C, Cetinoglu E, Kucukoduk S. Neonatal Morbidity and Mortality of Late-Preterm Babies. J Matern Fetal Neonatal Med 2010; 23:607-12.
36. Binarbaşı P, Akın Y, Narter F, Telatar B, Polatoğlu E, Ağzıkuru T. Geç preterm yenidoğanlarda hastalık ve ölüm oranları. Türk Ped Arş 2013; 48:17-22.
37. Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B et al. Severe respiratory disorders in term neonates. Paediatr Perinat Epidemiol. 2008;22(1):22-30.
38. Campbell JR. Neonatal pneumonia. Semin Respir Infect. 1996;11(3):155-62.

39. Sahni R, Polin RA. Physiologic Underpinnings for Clinical Problems in Moderately Preterm and Late Preterm Infants. *Clin Perinatol*, 2013; 40(4):645-663.
40. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP et al. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26
41. Dudell GG, Jain L. Hypoxic respiratory failure in the late preterm infant. *Clin Perinatol* 2006;33(4):803-830.
42. Wambach JA, Hamva A. Respiratory Distress Syndrome in the Neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds.). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. Volume 2, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 1074-1086
43. Ramachandrappa A, Jain L. The Late Preterm Infant. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds.). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. Volume 1, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 577-590
44. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Mar;26(5):459-62.
45. Jackson JC. Respiratory Distress In The Preterm Infant. In: Gleason CA, Devaskar SU (Eds.). *Avery's Diseases Of The Newborn*. 9th ed. Volume 1, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 633-646
46. Eichenwald EC. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137.
47. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol* 2008; 25(2):75-78.
48. De Jong M, Verhoeven M, Van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):163-9.

49. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(10):937-44
50. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev.* 2010;90(4):1291-335.
51. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children (Basel).* 2017;4(8).
52. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics.* 2009;123(2):524-32.
53. Hwang SS, Barfield WD, Smith RA et al. Discharge timing, outpatient follow-up, and home care of late-preterm and early-term infants. *Pediatrics.* 2013;132:101-8.
54. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, PA, USA. 2011; 32(8):341-349.
55. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics.* 1999;104(5 Pt 2):1198-203.
56. Bhutani VK, Johnson L. Kernicterus in late preterm infants cared for as term healthy infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:89-97.
57. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, PA, USA. 2011; 32(8):341-349.
58. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(6): 455-458.
59. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics.* 2004 Jul;114(1):297-316.

60. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68
61. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114: 372-76
62. Kavanaugh K, Meier P, Zimmermann B, Mead L. The rewards outweigh the efforts: breast-feeding outcomes for mothers of preterm infants. *J Hum Lact*. 1997; 13(1): 15-21.
63. Dosani A, Hemraj J, Premji SS, Currie G, Reilly SM, Lodha AK et al. Breastfeeding the late preterm infant: experiences of mothers and perceptions of public health nurses. *Int Breastfeed J*. 2016;12:23.
64. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 488-92
65. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):125-31.
66. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 1999;104(1):e2.
67. Bhutani VK, Johnson LH, Maisels JM, Newman TB, Phibbs C, Stark AR et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol*. 2004;24(10):650-62.
68. Whyte R. Safe discharge of the late preterm infant. *Paediatr Child Health*. 2010;15(10):655-66.
69. Leonard EG, Dobbs K. Postnatal Bacterial Infections. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine*, Tenth Edition. Philadelphia: Mosby; 2015. pp. 734-750
70. Berard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97.

71. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602
72. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clin Perinatol*. 2006;33:947-64.
73. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132:741-51
74. Huppi PS, Warfield S, Kikinis R et al. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol*. 1998;43:224-35.
75. Langenveld J, Ravelli AC, Van Kaam AH, Van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;205(6):540. e1-. e7.
76. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late Preterm Infants Have Worse 24-Month Neurodevelopmental Outcomes Than Term Infants *Pediatrics*.2011;**127** e622-9
77. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC et al. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr* 2017;171:e164805.
78. Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems: World Health Organization; 2004.
79. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: Geneva: World Health Organization; 1992.
80. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the Epipage Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:1053-61.

81. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG et al. A systematic review for severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:374.
82. Rabie NZ, Bird TM, Magann EF, McKelvey SS. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants. *J Perinatol* 2015;35:660–4.
83. Stene-Larsen K, Brandlistuen RE, Lang AM et al. Communication impairments in early term and late preterm children: a prospective cohort study following children to age 36 months. *J Peds* 2014;162:1123–8.
84. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:40:e622–9.
85. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR et al. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32–36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008;153:25
86. Talge NM, Holzman C, Wang J et al. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 2010;126:1124–31.
87. Putnick DL, Bornstein MH, Eryigit-Madzwamuse S, Wolke D. Long-term stability of language performance in very preterm, moderate-late preterm, and term children. *J Pediatr* 2017; 181: 74-9
88. Briggs-Gowan MJ, Carter AS. Social-emotional screening status in early childhood predicts elementary school outcomes. *Pediatrics* 2008;121:957–62.
89. Wu X, Wei L, Wang N et al. Frequency of spontaneous BOLD signal differences between moderate and late preterm newborns and term newborns. *Neurotox Res* 2016;30:539–51.
90. Bosquet M, Egeland B. The development and maintenance of anxiety symptoms from infancy through adolescence in a longitudinal sample. *Dev Psychopathol* 2006;18:517–50.

91. Lindstrom K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in school children. *Pediatrics* 2011;127:858–65
92. Van Baar AL, Vermaas J, Knots E et al. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32–36 weeks' gestational age. *Pediatrics* 2009;124:251–7.
93. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DJ, Manktelow BN, Marlow N et al. (2015). Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 100(4), F301–F308.
94. Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF et al. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatr*. 2013;163:1289–95
95. Martinez-Nadal S, Demestre X, Schonhaut L et al. Impact of neonatal morbidity on the risk of developmental delay in late preterm infants. *Early Hum Dev* 2018;116:40–6.
96. Palanisamy A. Maternal anesthesia and fetal neurodevelopment. *Int J Obstet Anesth*. 2012;21:152–62.
97. Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF et al. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012;130:e265–72.
98. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P et al. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics* 2014;134:e1584–93.
99. Kaiser JD, Bai S, Gibson N et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency a population-based study. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 913-21
100. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50[4]:515-525

101. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97[1]:11-25
102. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Dec 25;12(12):CD004454.
103. Millage A, Latuga M, Aschner J. Effect of perinatal glucocorticoids on vascular health and disease. *Pediatr Res* 2016;81:4–10.
104. Venkatesh VC, Katzberg HD. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. *Am J Physiol* 1997;273:L227–33.
105. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999;26:585–99.
106. The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consens Statement* 1994 Feb 28-Mar 2;12(2)1-24.
107. Grzeskowiak LE, Grivell RM, Mol BW. Trends in receipt of single and repeat courses of antenatal corticosteroid administration among preterm and term births: a retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:643–50.
108. Razaz N, Skoll A, Fahey J et al. Trends in optimal, suboptimal, and questionably appropriate receipt of antenatal corticosteroid prophylaxis. *Obstetrics & Gynecology* 2015;125:288–96.
109. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, Rickards AL, Lissenden JV, Ryan MM. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1986;108:287–92.
110. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1164–1172

111. Braun T, Sloboda D, Tutschek B et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. *Int J Gynecol Obstet* 2015;130:64–9.
112. Stutchfield PR, Whitaker R, Gliddon AE et al. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98.
113. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:3538–44.
114. Woods S, Riley P. A role for community health care providers in neonatal follow-up. *Paediatr Child Health.* 2006;11(5):301-2.
115. Lyon MA. A comparison between WISC-III and WISC-R scores for learning disabilities reevaluations. *J Learn Disabil.* 1995;28(4):253-5.
116. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Türk Neonatoloji Derneği Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi . 2018.
117. Ballot DE, Ramdin T, Rakotsoane D, Agaba F, Davies VA, Chirwa T et al. Use of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, to Assess Developmental Outcome in Infants and Young Children in an Urban Setting in South Africa. *Int Sch Res Notices.* 2017;2017:1631760.
118. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD, National Institute of Child H et al. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993- 1999. *Pediatrics.* 2005;115(6):1645-51.
119. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(7):725-31.

120. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR et al. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F134-40.
121. Albers CA, Grieve AJ. Test review: Bayley, N. (2006). Bayley scales of infant and toddler development—third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment.* 2007;25(2):180-90
122. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119:417-423.
123. Van der Lee JH, Mokkink LB, Grootenhuis MA, Heymans HS, Offringa M. Definitions and measurement of chronic health conditions in childhood: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2741-51.
124. Chou JH, Roumiantsev S, Singh R. PediTools Electronic Growth Chart Calculators: Applications in Clinical Care, Research, and Quality Improvement. *J Med Internet Res.* 2020 Jan 30;22(1):e16204
125. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clin Perinatol* 2013;40:601–10.
126. Gulhard-Costa AM, Larroch JC. Differential growth between the fetal brain and its infratentorial part. *Early Hum Dev* 1990;23:27–40..
127. Limperopoulos C, Soul JS, Gauvreau K et al. Late gestation cerebellar growth is rapid and impeded by premature birth. *Pediatrics* 2005;115:688–95.
128. Walsh JM, Doyle LW, Anderson PJ, Lee KJ, Cheong JL. Moderate and late preterm birth: effect on brain size and maturation at term-equivalent age. *Radiology.* 2014 Oct;273(1):232-40. doi: 10.1148/radiol.14132410. Epub 2014 Jun 10. PMID: 24914576.

129. Anderson PJ, Cheong JL, Thompson DK. The predictive validity of neonatal MRI for neurodevelopmental outcome in very preterm children. *Semin Perinatol* 2015;39:147–58.
130. Munakata S, Okada T, Okahashi A, Yoshikawa K, Usukura Y, Makimoto M et al. Gray matter volumetric MRI differences late-preterm and term infants. *Brain Dev.* 2013 Jan;35(1):10-6.
131. Cheong JL, Thompson DK, Spittle AJ et al. Brain volumes at term-equivalent age are associated with 2-year neurodevelopment in moderate and late preterm children. *J Pediatr* 2016;174:91–7.
132. Rogers CE, Barch DM, Sylvester CM et al. Altered gray matter volume and school age anxiety in children born late preterm. *J Pediatr* 2014;165:928–35.
133. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C et al.; EPIPAGE-2 writing group. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017 Aug 16;358:j3448. doi: 10.1136/bmj.j3448. PMID: 28814566; PMCID: PMC5558213.
134. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C et al.; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2008 Mar 8;371(9615):813-20. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60380-3. PMID: 18328928.
135. Ballantyne M, Benzies KM, McDonald S et al. Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full term Canadian infants at age 12 months. *Early Hum Dev* 2016;101:27–32.
136. Patel PD, Katz M, Karssen AM et al. Stress-Induced changes in corticosteroid receptor expression in primate hippocampus and prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33:360–7.

137. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:62–74.
138. Sloboda D, Challis J, Moss T et al. Synthetic glucocorticoids: antenatal administration and long-term implications. *Curr Pharm Des* 2005;11:1459–72
139. Uquillas KR, Lee RH, Sardesai S et al. Neonatal hypoglycemia after initiation of late preterm antenatal corticosteroids. *J Perinatol* 40, 1339–1348 (2020)
140. Badreldin N, Willert GG, Henricks AA, Peaceman A, Caldarelli LA, Yee LM. Implementation of an antenatal late-preterm corticosteroid protocol at a high-volume tertiary care center. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Feb;2(1):100076.
141. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Verveniotti A, Papadopoulos VG, Decavalas G et al. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2010 Sep;86(9):587-91. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.07.011. Epub 2010 Aug 21. PMID: 20729014.
142. Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 May;27(7):683-6. doi: 10.3109/14767058.2013.832750. Epub 2013 Sep 5. PMID: 23927067.
143. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Apr 12;342:d1696. doi: 10.1136/bmj.d1696. PMID: 21487057; PMCID: PMC3075234
144. Schumacher A, Sidor J, Böhling KJ. Continuous glucose monitoring using the glucose sensor CGMS in metabolically normal pregnant women during betamethasone therapy for fetal respiratory distress syndrome. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2006;210:184–90

145. Pedersen J: Diabetes and pregnancy. Blood sugar of newborn infants. PhD Thesis. Copenhagen: Danish Science Press; 1952.
146. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010 Jul 28;304(4):419-25.
147. Woythaler M. Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;24(1):54-59.
148. Stonestreet BS, Elitt CM, Markowitz J et al. Effects of antenatal corticosteroids on regional brain and non-neural tissue water content in the ovine fetus. *J Soc Gynecol Investig*. 2003; 10(2):59-66.
149. Sysyn GD, Petersson KH, Patlak CS et al. Effects of postnatal dexamethasone on blood-brain barrier permeability and brain water content in newborn lambs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 280(2):R547-R553.
150. Malaeb SN, Hovanesian V, Sarasin MD et al. Effects of maternal antenatal glucocorticoid treatment on apoptosis in the ovine fetal cerebral cortex. *J Neurosci Res*. 2009; 87(1):179-189.
151. Mastorakos G, Ilias I. Maternal and fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axes during pregnancy and postpartum. *Ann N Y Acad Sci*. 2003; 997:136-149.
152. Murphy BE. Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144(3):276-282
153. Meijer OC, de Lange EC, Breimer DD et al. Penetration of dexamethasone into brain glucocorticoid targets is enhanced in *mdr1A* P-glycoprotein knockout mice. *Endocrinology*. 1998; 139(4):1789-1793
154. Malaeb SN, Stonestreet SB. Steroids and Injury to the Developing Brain: Net Harm or Net Benefit? *Clin Perinatol*. 2014 March ; 41(1): 191-208.

155. Wyrwoll CS, Holmes MC, Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases and the brain: from zero to hero, a decade of progress. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32(3):265–286.
156. Holmes MC, Sangra M, French KL et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 protects the neonatal cerebellum from deleterious effects of glucocorticoids. *Neuroscience.* 2006; 137(3): 865–873.
157. Heine VM, Rowitch DH. Hedgehog signaling has a protective effect in glucocorticoid-induced mouse neonatal brain injury through an 11betaHSD2-dependent mechanism. *J Clin Invest.* 2009; 119(2):267–277
158. Robson AC, Leckie CM, Seckl JR et al. 11 Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in the postnatal and adult rat brain. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998; 61(1–2):1–10.
159. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A et al. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2014;99:F12–F20.
160. Melamed N, Asztalos E, Murphy K et al. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study *BMJ Open* 2019;9:e031197
161. Quinlivan JA, Beazley LD, Evans SF et al. Retinal maturation is delayed by repeated, but not single, maternal injections of betamethasone in sheep. *Eye* 2000;14:93–8.
162. Quinlivan JA, Beazley LD, Braekevelt CR et al. Repeated ultrasound guided fetal injections of corticosteroid alter nervous system maturation in the ovine fetus. *J Perinat Med* 2001;29:112–27.
163. Church MW, Adams BR, Anumba JI et al. Repeated antenatal corticosteroid treatments adversely affect neural transmission time and auditory thresholds in laboratory rats. *Neurotoxicol Teratol* 2012;34:196–205.

164. Davis EP, Sandman CA, Buss C et al. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry* 2013;74:647–55
165. Challis J, Newnham J, Petraglia F, Yeganegi M, Bocking A. Fetal sex and preterm birth. *Placenta* 2013;34(2):95–9.
166. Eriksson JG, Kajantie E, Osmond C, Thornburg K, Barker DJ. Boys live dangerously in the womb. *Am J Hum Biol* 2010;22(3):330–5.
167. Osei-Kumah A, Smith R, Jurisica I, Caniggia I, Clifton VL. Sex-specific differences in placental global gene expression in pregnancies complicated by asthma. *Placenta* 2011;32(8):570–8.
168. Bale TL. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *Dialogues in clinical neuroscience*, (2016). 18(4), 459–464.
169. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD & Nichd Neonatal Research Network. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta paediatrica*, (2006). 95(10), 1239-1248.
170. El-Khodori B, Boksa P. Differential vulnerability of male versus female rats to long-term effects of birth insult on brain catecholamine levels. *Exp Neurol* 2003;182:208–19.
171. Kent AL, Wright IM & Abdel-Latif ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. (2012). *Pediatrics*, 129(1), 124-131.
172. Murphy VE, Gibson PG, Giles WB, Zakar T, Smith R, Bisits AM et al. Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(11):1317–23.
173. Stark MJ, Wright IM, Clifton VL. Sex-specific alterations in placental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009 Aug;297(2):R510-4.

174. Palomo-Osuna J, Lanzarote-Fernández MD, Salazar A & Padilla-Muñoz EM. Çok erken doğmuş bebeklerde değişkenlerin bilişsel, dil ve motor gelişim üzerindeki sosyodemografik etkisi. (2021). *Pediatric Hemşireliği Dergisi* .
175. Favrais G, Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Arch Pediatr*. 2019 Nov;26(8):492-496.
176. Cheong JLY, Thompson DK, Olsen JE, Spittle AJ. Late preterm births: New insights from neonatal neuroimaging and neurobehaviour. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Feb;24(1):60-65.
177. Shapiro-Mendoza C, Kotelchuck M, Barfield W et al. Enrollment in early intervention programs among infants born late preterm, early term, and term. *Pediatrics* 2013;132:e61–9.
178. Bhutta AT, Anand KJ. Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes. *Trends Neurosci* 2001;24:129–130, discussion 131–2.
179. Folkerth RD, Haynes RL, Borenstein N et al. Developmental lag of superoxide dismutases relative to other antioxidant enzymes in premyelinated human telencephalic white matter. *JNeuropathol Exp Neurol* 2004;14:265-74
180. Peacock JL, Marston L, Marlow N, Calvert SA, Greenough A. Neonatal and infant outcome in boys and girls born very prematurely. *Pediatr Res*. 2012 Mar;71(3):305-10. doi: 10.1038/pr.2011.50. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22258087.
181. Rose J, Butler EE, Lamont LE, Barnes PD, Atlas SW, Stevenson DK. Neonatal brain structure on MRI and diffusion tensor imaging, sex, and neurodevelopment in very-low-birthweight preterm children. *Dev Med Child Neurol*. 2009 Jul;51(7):526-35.
182. Chung WC & Auger AP. Gender differences in neurodevelopment and epigenetics. (2013). *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 465(5), 573-584.

183. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. (2000). Archives of disease in childhood-fetal and neonatal edition, 83(3), F182-F185.
184. Ingemarsson I, Herbst A, Thorngren-Jerneck K. Long term outcome after umbilical artery acidaemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. BJOG 1997;104:1123-7
185. Elsmen E, Hansen Pupp I, Hellstrom-Westas L. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. Acta Paediatr 2004;93:529-33.
186. Kelly CE, Cheong JL, Gabra FM L et al. Moderate and late preterm infants exhibit widespread brain white matter microstructure alterations at term-equivalent age relative to term-born controls. Brain Imaging Behav 2016;10:41-9.
187. Linsell L, Malouf R, Morris J et al. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. JAMA Pediatr 2015;169:1162-72.
188. Morag I, Bart O, Raz R et al. Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: a prospective study. Infant Behav Dev 2013;36:451-6
189. Coletti MF, Caravale B, Gasparini C et al. One-year neurodevelopmental outcome of very and late preterm infants: Risk factors and correlation with maternal stress. Infant Behav Dev 2015;39:11-20.

Çalışma Vaka Kayıt Formu			
Hasta No			
Doğum / Yatış tarihi			
Cinsiyet		Neonatal Tanılar	
Anne yaşı			
G/Y/P/A		İHB	
Spontan / IVF Gebelik		Sepsis	
Gebelik hf		TTN	
DM		RDS	
Kronik HT		Konj Pnömoni	
Preeklampsi/Eklampsi		Anemi	
Anne hastalıkları		Kan transfüzyonu	
		Hipotansiyon	
İlaç		Pnömotoraks	
Sigara / Alkol		Diğer:	
Prenatal testler			
USG		MV tedavisi	
Poli / Oligohidramnios		O2 tedavisi	
EMR			
Koryoamnionit		Yatış süresi	
Mekonyum			
		Taramalar	
Doğum yeri		Topuk kanı (2x)	
CS / NSVY		İşitme testi	
APGAR (1/5/10.dk)		Kalça USG	
Resüsitasyon			
Zor/travmatik doğum			
Doğum ağırlığı gr (z)			
Baş çevresi cm (z)			
Kardeş öyküsü			
Akrabalık			
Ailede hastalık öyküsü			
Muayene tarihi		Baş kontrolü	
Takvim yaşı		Destekli oturma	
Düzeltilmiş yaş		Desteksiz oturma	
Beslenme		Sıralama	
Anne sütü süresi		Düzgün Yürüme	

EK A. Çalışma Vaka Kayıt Formu

Mamaya başlama		Merdiven çıkma	
Ek gıda başlama		Koşma	
Aşıları		Agulama	
Vitamin:		Heceleme	
Başlama zamanı:		Kelime	
Adı:		Cümle kurma	
Demir:		Ellerini birleştirme	
Başlama zamanı		Objeleri kavrama	
Adı:		180° izleme	
Başka ilaç (sürekli):		Nesneye uzanma	
Geçirdiği hast./op.		Cismi elden ele geçir.	
		Başp.-diğer p. tutma	
		Kalemle karalama	
		2 küpten kule	
		3 küpten kule	
Gelişim basamakları		5 küpten kule	
Yüze bakma		El çırpma	
Karşılıklı gülme		Ce oyunu	
Oyuncağa uzanma		Baş baş	
Eliyle yeme		Top oynama	
Bardaktan su içme		Bayley III Sonucu	
Evde basit yardım			
Çatal-kaşık kullan.			
El yıkama			
Giyinme		Alenin sosyoekonomik düzeyi	
Gelişimsel endişe:			
FM:			
VA:	z		
Boy:	z		
Baş çevresi:	z		
Ort. kilo alımı			
Ort. Boy artışı			
Ort. BÇ artışı			
FM bulguları			
Görme sorunu:			
İşitme sorunu:			
Diğer bulgular			

	SOSYO—EKONOMİK DÜZEY ÖLÇEĞİ	Doküman No	HHD.FR.06
		Yayın Tarihi	26.02.2018
		Revizyon No	00
		Revizyon Tarihi	-
		Sayfa No	1 / 2

1) Babanızın öğrenim durumu:

1. Hiçbir okul mezunu değil
2. İlkokul mezunu
3. Ortaokul / Lise mezunu
4. Yüksek okul mezunu
5. İleri eğitim görmüş (master, doktora)

2) Annenizin öğrenim durumu:

1. Hiçbir okul mezunu değil
2. İlkokul mezunu
3. Ortaokul / Lise mezunu
4. Yüksek okul mezunu
5. İleri eğitim görmüş (master, doktora)

3) Ailenizin birey sayısı:

1. 8 ve yukarısı
2. 6 - 7 kişi
3. 4 - 5 kişi
4. 3 kişi

4) Oturduğunuz ev kime ait:

1. Kendine ait
2. Kira
3. Lojman

5) Oturduğunuz evin ısınma düzeni:

1. Soba
2. Kat kaloriferi (Kombi)
3. Kalorifer

	SOSYO—EKONOMİK DÜZEY ÖLÇEĞİ	Doküman No	HHD.FR.06
		Yayın Tarihi	26.02.2018
		Revizyon No	00
		Revizyon Tarihi	-
		Sayfa No	2 / 2

6) Toplumun genelini göz önüne aldığımızda ailenizin ekonomik durumunu nasıl görüyorsunuz:

1. Alt
2. Ortanın altı
3. Orta
4. Ortanın üstü
5. Üst

7) Ailenizin sahip olduğu eşyalar (birden fazla işaretleyebilirsiniz. Eğer aynı eşyadan birden fazla sahipseniz, eşyanın yanındaki parantez içinde sayısını belirtiniz.)

- () Çamaşır kurutma makinesi
- () Yazlık ev
- () En çok 5 yaşında araba
- () DVD player
- () ADSL internet bağlantısı
- () Mikrodalga fırın
- () Ev - sinema ses sistemi

Testten alınabilecek en düşük değer : 6
Testten alınabilecek en yüksek değer : 32

DEĞERLENDİRME:

6—14 Düşük SED
15—23 Orta SED
24—32 Yüksek SED

EK C. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.08.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Prematüre Bebeklerde Antenatal Steroidin Nörogelişimsel Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Uzm. Dr. Nuran Üstün			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Neonatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0519	Tarih: 12.08.2020			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

Etik Kurulu Başkanı
Unvanı/Adı: Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: 

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Dr. Şükrü Sadık ÖNER
No: 2001/025

EK C. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 12.08.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geç Prematüre Bebeklerde Antenatal Steroidin Nörogelişimsel Sonuçlara Etkisinin Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
İmza: 
T.C.S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Farmakoloji
No: 2001/025