



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN
PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL
SORUNLAR VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansel DAMAR KISAKÜREK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mart 2024
İSTANBUL**



**T. C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN
PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL
SORUNLAR VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Cansel DAMAR KISAKÜREK

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Mart 2024
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr.Cansel DAMAR KISAKÜREK'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

İMZA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı)
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Üyeler

Prof. Dr. Hüsnü Fahri OVALI
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
(İstanbul Medeniyet Üniversitesi)

(imza)

Prof. Dr. Çağatay NUHOĞLU
(Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
(Sağlık Bilimleri Üniversitesi)

(imza)

Tarih: __/03/2024

YAZAR BİLDİRİMİ

“32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Cansel DAMAR KISAKÜREK

- 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.

Mart, 2024

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Cansel DAMAR KISAKÜREK



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitim ve öğrenme sürecime katkıda bulunan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Fahri OVALI başta olmak üzere kliniğimizin tüm değerli hocalarına,

Bu tezin oluşum sürecinde her aşamada beni yönlendiren; değerli vaktini ve desteğini benden esirgemeyen tez danışman hocam Sn. Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN'e,

Her zaman birbirimizin destekçisi olduğumuz, hayatımın geri kalanında birer meslektaştan ziyade hep dostum olarak kalacak olan canım eşkıdemlerime,

Asistanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen, keyifli ve huzurlu bir ortamda çalışmamı sağlayan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve sağlık personellerimize,

Yaşamım boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan, tüm başarılarımın asıl sahipleri canım ailem; annem, babam ve ablalarıma,

Beni her zaman yürekten destekleyen, yorulduğumda yola devam etme gücü veren, sevgi ve şefkatini her an hissettiğim şansım sevgili eşim Berkay'a,

Aynı bedende benimle bu süreci yaşayan, daha şimdiden içimi mutlulukla dolduran canım kızıma,

Son olarak bir Cumhuriyet kadını olarak toplumda her alanda var olmamı sağlayan, ilke ve devrimlerinin ışığında yürümekten onur duyduğum Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cansel DAMAR KISAKÜREK

İÇİNDEKİLER

YAZAR BİLDİRİMİ	iii
BİLGİLENDİRME	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PREMATÜRİTE.....	3
2.2. PREMATÜRE BEBEKLERİN ERKEN DÖNEM SORUNLARI.....	3
2.2.1. Respiratuvar distres sendromu (RDS)	3
2.2.2. Patent duktus arteriyozus (PDA)	4
2.2.3. Sepsis	5
2.2.4. Bronkopulmoner displazi (BPD)	6
2.2.5. Prematüre retinopatisi (ROP).....	7
2.2.6. Nekrotizan enterokolit (NEK)	8
2.2.7. İntraventriküler kanama (İVK)	9
2.3. PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM NÖROGELİŞİMSEL SORUNLARI	10
2.3.1. Serebral palsy.....	11
2.3.2. Kognitif sorunlar.....	12
2.3.3. Dil ve iletişim sorunları	12
2.3.4. Görme ile ilgili sorunlar.....	13
2.3.5. İşitme ile ilgili sorunlar.....	13
2.3.6. Minör nörogelişimsel sorunlar.....	13
2.4. PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ	14
2.5. NÖROGELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME	14
2.5.1. Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği (Bayley Scales of Infant and Toddler Development)	15

3. GEREÇ ve YÖNTEM	17
4. BULGULAR.....	21
5. TARTIŞMA	38
5.1. NÖROGELİŞİMSEL GECİKME İNSİDANSI.....	38
5.2. NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARI ETKİLEYEN PRENATAL FAKTÖRLER...	40
5.3. NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARI ETKİLEYEN NATAL FAKTÖRLER.....	44
5.4. NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARI ETKİLEYEN POSTNATAL FAKTÖRLER	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	57
KAYNAKLAR	58
EKLER	
EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU	
EK 2: 32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRE BEBEK NÖROLOJİK TAKİP FORMU	
EK 3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	
EK 4: İNTİHAL RAPORU	

KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi/ American Academy of Pediatrics
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CRP	: C Reaktif Protein
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EMR	: Erken Membran Ruptürü
GMK	: Germinal Matriks Kanaması
IQ	: Intelligence Quotient
IUGR	: Intrauterin Growth Restriction
İVK	: İntraventriküler Kanama
LISA	: Less Invasive Surfactant Administration
nCPAP	: Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
NIH	: National Institute of Child Health and Human Development Workshop
NIPPV	: Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
PEEP	: Positive End Expiratory Pressure
PVHI	: Periventriküler Hemorajik İnfarkt
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	: Retinopathy of Prematurity
SD	: Standart Sapma
TND	: Türk Neonatoloji Derneği
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.....	6
Tablo 4.1. Prenatal özellikler dağılım tablosu.....	22
Tablo 4.2. Neonatal özellikler dağılım tablosu.	23
Tablo 4.3. Postnatal özellikler dağılım tablosu-1.....	24
Tablo 4.4. Olguların antropometrik ölçüm özellikleri.	25
Tablo 4.5. Takipte olguların muayene özellikleri.	25
Tablo 4.6. Olguların gelişimsel gecikme oranları.	26
Tablo 4.7. Prenatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.....	26
Tablo 4.8. Natal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.	27
Tablo 4.9. Postnatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.	28
Tablo 4.10. Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.	30
Tablo 4.11. Prenatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.	30
Tablo 4.12. Natal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.	31
Tablo 4.13. Postnatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.	32
Tablo 4.14. Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.	33
Tablo 4.15. Prenatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.....	34
Tablo 4.16. Natal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.	35
Tablo 4.17. Postnatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.	36
Tablo 4.18. Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. Çalışma diyagramı.....	21
-----------------------------------	----



ÖZET

32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR VE ETKİ EDEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Son yıllarda yaşanan perinatal ve neonatal tıbbi bakımdaki ilerlemeler 32 gebelik haftasından önce doğan bebeklerin sağkalım oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Bununla birlikte bu bebekler uzun dönemde nörogelişimsel sorunlar açısından daha yüksek risk altındadır. Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin başarı ölçütünün bebeklerin nörogelişimsel sonuçları olduğu kabul edilmektedir. Prematüre bebekler motor gerilik, serebral palsy, bilişsel bozukluklar, düşük zeka testi skorları, işitme- görme sorunları gibi duyuşsal problemler, dil gelişim sorunları, akademik başarıda düşüklük, psikolojik ve fonksiyonel bir çok nörogelişimsel sorunla karşı karşıya kalmaktadır.

Prenatal, natal ve postnatal komorbiditeler, sosyoekonomik ve demografik faktörler, erken preterm bebeklerde nörogelişimi etkileyen majör risk faktörleri olarak gösterilmiştir. Nörogelişimsel plastisitenin yaşamın erken döneminde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle nörogelişimsel sorunlara neden olabilecek sorunların engellenmesi, erken tanınması ve uygun rehabilitasyon programlarının uygulanması sekel oranını düşürmektedir.

Çalışmamızda 32 gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde nörolojik gelişimi değerlendirmek ve bu amaçla altın standart kabul edilen Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği- III kullanmak, erken tanı imkanı sağlayarak ihtiyaç duyan çocuklara özel eğitim ve rehabilitasyon alanlarında destek için yönlendirmek, nörogelişimsel prognozu etkileyen risk faktörlerini ortaya koymak amaçlanmıştır.

Bu çalışma Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniği Riskli Bebek İzlem Birimi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Ekim 2019 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında doğan ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen gestasyon haftası ≤ 32 hafta, düzeltilmiş yaşı 12 ile 42 ay arasında olan 81 prematüre bebek alındı.

Olgular ile ilgili maternal faktörler, doğum bilgileri, yenidoğan dönemindeki morbidite verileri hastanemiz elektronik kayıt sisteminden, hasta dosyalarından ve ailelelerinden alındı. Olguların genel fizik muayene, nörolojik muayene, işitme ve görme değerlendirmesi yapıldı. Tüm olgulara Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği kullanılarak nörogelişimsel değerlendirme yapıldı. Herhangi bir alanda kompozit Bayley- III skorunun < 85 olması hafif gelişimsel gecikme, < 70 olması ise anlamlı gelişimsel gecikme olarak tanımlandı.

Çalışmaya 37 (%45,7) kız, 44 (%54,3) erkek toplam 81 bebek alındı. Çalışma grubunun ortalama gebelik haftası 29,0 (minimum 24,2 - maksimum 31,6) haftaydı. Nörogelişimsel değerlendirme esnasında ortalama düzeltilmiş yaşları 22,0 (minimum 12- maksimum 40,0) haftaydı.

Bilişsel gerilik için risk faktörleri düşük anne eğitim düzeyi (p:0,021), koryoamniyonit (p:0,045), uzamış noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (p:0,042), periventriküler lökomalazi (p:0,020), konvülziyon (p:0,030), erken sepsis (p:0,007), nekrotizan enterokolit cerrahisi (p:0,030), eritrosit süspansiyonu transfüzyonu (p:0,021), bronkopulmoner displazi (p:0,031), yüksek remifentanil dozu (p:0,037) olarak saptandı. Dil gelişiminde gerilik risk faktörleri erken sepsis (p:0,002), nekrotizan enterokolit cerrahisi (p:0,012) olarak saptandı. Motor gerilik risk faktörleri preeklampsi (p:0,07), sürfaktan tedavisi (p:0,017), respiratuvar distres sendromu (p:0,030), invaziv mekanik ventilasyon tedavisi (p:0,008), uzamış noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (p:0,004), uzamış oksijen destek tedavisi süresi (p:0,010), periventriküler lökomalazi (p:0,031), patent duktus arteriyozus (p:0,001), patent duktus arteriyozus medikal tedavisi (p:0,023), bronkopulmoner displazi (p:0,003), prematüre retinopatisi (p:0,036), hastane yatış süresi (p:0,013) olarak saptandı. Ayrıca motor geriliği olanlarda vücut ağırlığı (p:0,016), boy (p:0,026) ve baş çevresi (p:0,049) normal motor gelişimi olanlardan anlamlı olarak daha düşük idi.

Hastalarda ayrıca strabismus %2.5, kırma kusuru %6.2, görme kaybı %2.5, işitme sorunları %6.2, nörolojik muayenede patoloji %29.6, serebral palsi %11.1 oranında saptandı.

32 gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde uzun dönem nörogelişimsel sorunlar yaygın ve önemli bir sağlık sorunudur. Bu sorunlar bilişsel, motor, dil gelişimi, işitme, görme gibi birçok alanda görülebilmektedir. Prematüre bebeklerin erken dönem komplikasyonları nörogelişimsel sorunlara etki etmektedir. Bu risklerin tespiti ve iyi yönetilmesi nörogelişimsel prognozun iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, nörogelişim, Bayley III, serebral palsi

ABSTRACT

EVALUATION OF NEURODEVELOPMENTAL PROBLEMS AND AFFECTING FACTORS IN PREMATURE BABIES BORN BEFORE 32 WEEKS OF GESTATION

Advances in perinatal and neonatal medical care in recent years have markedly increased the survival rates of babies born before 32 weeks of gestation. However, these babies are at higher risk for long-term neurodevelopmental problems. Today, it is accepted that the measure of success of neonatal intensive care units is the neurodevelopmental results of babies. Premature babies have motor retardation, cerebral palsy, cognitive disorders, low intelligence test scores, hearing and vision problems.

They face many neurodevelopmental problems such as sensory problems, language development problems, low academic achievement, psychological and functional problems.

Prenatal, natal and postnatal comorbidities, socioeconomic and demographic factors have been shown as major risk factors affecting neurodevelopment in early preterm infants. Neurodevelopmental plasticity has been shown to be high during early life. Therefore, problems that may cause neurodevelopmental problems. Prevention, early diagnosis and implementation of appropriate rehabilitation programs reduce the rate of sequelae.

In our study, we aimed to evaluate neurological development in premature infants born before 32 weeks of gestation and to use the Bayley Developmental Assessment Scale for Infants and Children- III, which is accepted as the gold standard for this purpose, to provide early diagnosis, to direct children in need for support in special education and rehabilitation areas, and to reveal the risk factors affecting neurodevelopmental prognosis.

This study was carried out at the Risky Baby Monitoring Unit of Süleyman Yalçın City Hospital Neonatology Clinic. The study included 81 premature babies with a gestational age of ≤ 32 weeks and a corrected age between 12 and 42 months, who were born between

October 2019 and August 2022 and were followed up in the Neonatal Intensive Care Unit of Istanbul Medeniyet University Prof Dr Süleyman Yalçın City Hospital.

Maternal factors, birth information, and morbidity data in the neonatal period regarding the cases were obtained from our hospital's electronic record system, patient files, and families. General physical examination, neurological examination, hearing and vision evaluation were performed on the cases. All cases underwent neurodevelopmental evaluation using the Bayley Developmental Assessment Scale for Infants and Children. A composite Bayley-III score of < 85 in any domain was defined as mild developmental delay, and a score of < 70 was defined as significant developmental delay.

A total of 81 babies, 37 (45.7%) girls and 44 (54.3%) boys, were included in the study. The average gestational age of the study group was 29.0 weeks (minimum 24.2 - maximum 31.6). Their mean corrected age at the time of neurodevelopmental evaluation was 22.0 (minimum 12-maximum 40.0) weeks.

Risk factors for cognitive retardation were detected as low maternal education level (p:0.021), chorioamnionitis (p:0.045), prolonged noninvasive mechanical ventilation duration (p:0.042), periventricular leukomalacia (p:0.020), convulsion (p:0.030), early sepsis. (p:0.007), necrotizing enterocolitis surgery (p:0.030), erythrocyte suspension transfusion (p:0.021), bronchopulmonary dysplasia (p:0.031), high remifentanil dose (p:0.037). Risk factors for delay in language development were detected as early sepsis (p:0.002) and necrotizing enterocolitis surgery (p:0.012). Motor retardation risk factors were detected as preeclampsia (p:0.07), surfactant treatment (p:0.017), respiratory distress syndrome (p:0.030), invasive mechanical ventilation therapy (p:0.008), prolonged noninvasive mechanical ventilation duration (p:0.004), prolonged duration of oxygen support therapy (p:0.010), periventricular leukomalacia (p:0.031), patent ductus arteriosus (p:0.001), patent ductus arteriosus medical treatment (p:0.023), bronchopulmonary dysplasia (p:0.003), retinopathy of prematurity (p:0.036) and hospital stay (p:0.013). Additionally, body weight (p: 0.016), height (p: 0.026) and head circumference (p: 0.049) in those with motor retardation were significantly lower than those with normal motor development.

In patients, strabismus was also detected as 2.5%, refractive error as 6.2%, vision loss as 2.5%, hearing problems as 6.2%, pathology in neurological examination as 29.6%, and cerebral palsy as 11.1%.

Keywords: Premature, neurodevelopment, Bayley III, cerebral palsy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

37. gebelik haftasından önce ya da annenin son adet tarihinden itibaren 259 gün tamamlanmadan olan doğumlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından prematüre doğum olarak tanımlanmıştır(1). Her yıl dünyada yaklaşık 15 milyon prematüre doğum meydana gelmektedir. 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolu [National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)] ve daha sonra 2007'de Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) 32. gestasyon haftası altındaki doğumları erken preterm olarak adlandırmıştır(2).

Ülkemizde 2021'de yayınlanan Sağlık Bakanlığı yıllık istatistik verilerine göre 2021 yılında 127.687 bebek prematüre dünyaya gelmiştir. Prematüre doğumlar toplam doğumların %12,2'sini oluşturmaktadır. Prematüre doğumların %88,5'i 32-36 haftalık iken, %11,5'i 32 haftanın altında dünyaya gelmiştir(3).

Son yıllarda yaşanan perinatal ve neonatal tıbbi bakımdaki ilerlemeler prematüre bebeklerin sağkalım oranlarını belirgin olarak artırmıştır. Bununla birlikte bu bebekler uzun dönemde nörogelişimsel sorunlar açısından daha yüksek risk altındadır.

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin başarı ölçütünün bebeklerin nörogelişimsel sonuçları olduğu kabul edilmektedir(4). Prematüre bebekler motor gerilik, serebral palsy, bilişsel bozukluklar, düşük zeka testi skorları, işitme- görme sorunları gibi duyuşsal problemler, dil gelişim sorunları, akademik başarıda düşüklük, psikolojik ve fonksiyonel bir çok nörogelişimsel sorunla karşı karşıya kalmaktadır(5,6).

Prenatal, natal ve postnatal komorbiditeler, sosyoekonomik ve demografik faktörler, erken preterm bebeklerde nörogelişimi etkileyen majör risk faktörleri olarak gösterilmiştir(7).

Nörogelişimsel plastisitenin yaşamın erken döneminde yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle nörogelişimsel sorunlara neden olabilecek sorunların engellenmesi, erken tanınması ve uygun rehabilitasyon programlarının uygulanması sekel oranını düşürmektedir(8).

Bayley ölçeği bebeklik ve erken çocukluk döneminde nörogelişimsel değerlendirme açısından tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. İlk kez 1969'da geliştirilen ölçek 2006 senesinde revize edilerek bilişsel gelişim, alıcı dil, verici dil, ince motor, kaba motor parametrelerin değerlendirildiği Bayley-III ölçeği halini almıştır(9,10).

Çalışmamızda 32 gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde nörolojik gelişimi değerlendirmek ve bu amaçla altın standart kabul edilen Bayley-III gelişim ölçeğini kullanmak, erken tanı imkanı sağlayarak ihtiyaç duyan çocuklara özel eğitim ve rehabilitasyon alanlarında destek için yönlendirmek, nörogelişimsel prognozu etkileyen risk faktörlerini ortaya koymak amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

Gebelik süresi ile ilgili görüş ilk olarak Nagele tarafından yapılmış ve 1903 basımı Williams Obstetrics kitabından annenin son adet tarihinden başlanarak 280 gün olarak tanımlanmıştır. Prematüre kavramı ilk olarak 1948 yılında Dünya Sağlık Asemblası tarafından 2500 gram altında veya 38. gebelik haftasını doldurmadan gerçekleşen doğum olarak ortaya konulmuştur. DSÖ tanımı ile güncel prematüre tanımı 37 gebelik haftasından önce olan veya son adet tarihinden itibaren 259 gün tamamlanmadan meydana gelen doğum olarak tanımlanmıştır(6).

Neonatal ve perinatal tıbbi bakımdaki gelişmeler doğrultusunda prematüre bebeklerin sağkalım oranları artmıştır. Sağkalım ve sağkalım sonrası ortaya çıkabilecek patolojilerin belirlenmesi, tedavi yönetimindeki farklılıklar nedeniyle geniş aralıktaki prematüre kavramının alt gruplara ayrılması ihtiyacı ortaya çıkmıştır. 2005 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) ve 2007 yılında AAP tarafından gebelik haftasına göre prematürite üç alt gruba ayrılmıştır(2).

Geç Preterm: 34 (0/7) ile 36 (6/7) hafta arası

Orta Derecede Preterm: 32 (0/7) ile 33 (6/7) hafta arası

İleri Preterm: 32 (0/7) hafta altı

2.2. PREMATÜRE BEBEKLERİN ERKEN DÖNEM SORUNLARI

2.2.1. Respiratuvar distres sendromu (RDS)

Respiratuvar distres sendromu (RDS) ilk olarak 1959'da Avery ve Mead tarafından tanımlanmış olup halen preterm bebekler için önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam etmektedir(11). Temel olarak akciğerlerin yapısal immatüritesine eşlik eden alveolar sürfaktan sentez ve fonksiyonlarında yetersizlikten kaynaklanır. 20. gestasyon haftasında tip 2 pnömositler tarafından sürfaktan üretimi başlar. Sürfaktanın görevi alveolar yüzey gerilimini azaltmak, akciğerlerde kollapsa engel olarak atelektaziye engellemek, ventilasyon perfüzyon dengesini sağlamaktır(12,13).

RDS insidansı gestasyonel yaş azaldıkça artar(14). 22- 24. gebelik haftalarında doğan bebeklerin neredeyse tamamı RDS'ye sahipken, doğum ağırlığı 1251 ile 1500 g arasında olan bebeklerde bu oran yaklaşık %25'e düşer(15–17). Türk Neonatoloji Derneği (TND)'nin ülkemizde 2016- 2017 yıllarında yürüttüğü elektronik hasta veri tabanına göre RDS insidansı gebelik haftası 32'den küçük 3490 bebekte %70,3, gebelik haftası 28'den küçük 1539 bebekte %86,5 olarak bulunmuştur(18)

RDS gelişimi riskini artıran faktörler arasında prematürite, erkek cinsiyet, koryoamniyonit, perinatal asfiksi, maternal diyabet, hidrops fetalis, indüklenmiş sezaryen doğum, ailesel ve genetik yatkınlık sayılabilir. RDS gelişimi riskini azaltan faktörler ise uzamış erken membran rüptürü, maternal hipertansiyon, tokolitik ajanlar, antenatal steroid uygulaması, kronik intrauterin stres, intauterin gelişme geriliği (IUGR), narkotik/kokain kullanımıdır(19).

Klinik olarak doğum sonrası erken dönemde başlayan takipne, inleme, burun kanadı solunumu, retraksiyon ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkar. Solunum yetmezliği kan gazında hipoksi ve hiperkarbi ile tespit edilebilir. Akciğer grafisinde yaygın retikülogranüler görünüm ve buzlu cam görünümü tanıyı destekler.

2.2.2. Patent duktus arteriyozus (PDA)

Patent duktus arteriyozus (PDA) intrauterin hayatta ana pulmoner arter ve inen aorta arasındaki geçişi sağlayan duktus arteriyozusun doğumdan sonra kapanmamasıdır. Duktus arteriyozusun kapanması fonksiyonel ve anatomik kapanma olarak iki safhada gerçekleşir. Prematürelerde duktus arteriyozusun kapanması daha zordur. Bunun nedeni prematürelerde daha ince olan duktus arteriyozusun vazovazorumlara ihtiyacının az olması nedeniyle anatomik kapanma için gerekli olan hipoksik ortamın sağlanamaması ve duktus arteriyozusun prostaglandinlere ve nitrik oksite duyarlılığının matür bebeklere oranla daha fazla olması nedeni ile fonksiyonel kapanmanın daha geç gerçekleşmesidir(20).

PDA için erken gebelik haftası ve düşük doğum ağırlığı bilinen en önemli iki risk faktörüdür(21). Haftalara göre bakıldığında 28 gestasyon haftasının altındaki prematürelerde %60-70 oran bulunurken; 32 hafta üzeri prematürelerde bu oran %20 olarak saptanmaktadır. Doğum ağırlığına göre bakıldığında ise 1000 gr altı bebeklerde PDA sıklığı %40-55 iken, 1500 gr üzeri bebeklerde bu oran %30 olarak bildirilmektedir. Duktus arteriozus, 28 haftanın altındaki prematürelerin sadece %10-15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise postnatal 7. günde kapanır(20).

PDA riskini artırdığı bilinen ya da düşünülen diğer risk faktörleri yüksek rakımda doğma, asfiksi, prematüre bebeklerde antenatal steroid uygulaması yapılmamış olması, RDS, koryoamniyonit, sepsis, IUGR, yüksek miktarda sıvı uygulamaları (>170 ml/kg), ilaçlar (örneğin furosemid), genetik faktörlerdir(22–25).

.Klinikte postnatal 5-10. günler arasında RDS kliniğinde iyileşme olmaması veya mekanik ventilatör desteği alırken oksijen ihtiyacında artma olması, pulmoner odakta sistolik veya sürekli üfürüm duyulması ve sıçrayıcı periferik nabız varlığı tipiktir(26). Kesin tanı ekokardiyografi ile konulmaktadır(26).

Tedavide medikal ve cerrahi olarak duktusun kapatılması amaçlanır. Medikal tedavide indometazin, ibuprofen, parasetamol kullanılabilir. Medikal tedaviye dirençli olgularda cerrahi ligasyon tedavisi uygulanabilmektedir(27).

2.2.3. Sepsis

Yenidoğan sepsisi, yaşamın ilk 28 gününde enfeksiyona ait sistemik bulguların görüldüğü ve kan kültüründe spesifik etkenin üretildiği klinik sendromdur(28) Yenidoğan alanında yaşanan gelişmelere karşın düşük ve orta gelirli ülkeler başta olmak üzere önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Yenidoğan döneminde sepsise ait spesifik klinik bulguların olmaması nedeniyle tanısı güçtür. Postnatal ilk 3 günde görülen sepsis erken başlangıçlı sepsis, postnatal 4-30. günler arasında görülen sepsis geç başlangıçlı sepsis, postnatal 30. günden taburcu olana kadar geçen sürede tanı konulan sepsis çok geç başlangıçlı sepsis olarak adlandırılmaktadır(29). Görülme sıklığı term bebeklerde 1000 canlı doğumda 1-2, geç preterm bebeklerde 4,3-6,3 iken, 25 gebelik haftasının altında 41'e kadar yükselmektedir(30,31).

Klinik bulgular müphem bulgulardan septik şok gibi ağır klinik bulgulara kadar geniş bir spektrumda ortaya çıkabilir. Erken başlangıçlı sepsiste belirti ve bulgular çoğunlukla ilk 24-48 saatte ortaya çıkar ve genellikle fulminan seyirli multisistem tutulum görülür. Geç başlangıçlı sepsiste ise çoklu sistem tutulumu veya tek organ tutulumu olabilmektedir(32).

Tanıda altın standart kan kültüründe etkenin üretilmesidir. Sepsis şüphesinde tam kan sayımı, periferik yayma, C reaktif protein (CRP), prokalsitonin, kan kültürü, beyin omurilik sıvısı; geç başlangıçlı sepsiste ayrıca idrar kültürü alınmalıdır. Solunum sıkıntısı mevcut ise akciğer grafisi çekilmeli ve uygun antibiyoterapi başlanmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulgularının seyri sepsis ile uyumlu ya da alınan kültürlerde üreme varsa antibiyoterapi 7-10 güne, menenjit varlığında 14-21 güne tamamlanmalıdır(33).

2.2.4. Bronkopulmoner displazi (BPD)

Yenidoğanın kronik akciğer hastalığı olarak da bilinen bronkopulmoner displazi, sıklıkla bozulmuş pulmoner gelişim ve küçük hava yollarının fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği alveoler hipoplazi ile karakterize hastalıktır(34) 1967’de Northway ve arkadaşları mekanik ventilasyon ve oksijen gereksinimi olan prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı geliştiğini gözlemleyerek bronkopulmoner displaziyi tanımlamış; RDS, rejenerasyon, kronik hastalığa geçiş ve kronik akciğer hastalığı olarak 4 evrede sınıflamıştır(34). Ancak yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmeler ile BPD tanımında da revizyona ihtiyaç duyulmuş ve 2001 yılında NICHHD tarafından yeni BPD tanı kriterleri (Tablo 2.1) tanımlanmıştır(35).

Tablo 2.1. Bronkopulmoner displazi tanı kriterleri.

Değerlendirme Zamanı	Gebelik yaşı <32 hafta	Gebelik yaşı ≥32 hafta
	Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	>28 gün- <56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün $\geq$ %21 O ₂ gereksinimi + Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	Postmenstrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) < %30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	Postmentrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) $\geq$ %30 O ₂ gereksinimi veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

PBV:Pozitif basınçlı ventilasyon

nCPAP: Nazal sürekli hava yolu basıncı

Çoğu hastada PDA veya RDS tedavisi için uygulanan mekanik ventilasyon öyküsü mevcuttur(36) Gestasyon yaşı 24-26 hafta olan prematürelerin %50’si düzeltilmiş 36 haftalık iken oksijen ihtiyacı devam etmektedir (37).

BPD etyopatogenezi multifaktöriyeldir. Son yıllarda solunum desteği yöntemleri ve oksijen satürasyonu hedeflerinin aşağı çekilmiş olması gibi neonatoloji alanındaki gelişmelerle bağlantılı olarak BPD’nin patogenezinde major etkenler olarak kabul edilen barotravma ve oksijen toksisitesi arka plana geçmiştir. Bunların yerini önemli iki faktör, prematürite ve enflamasyon almıştır(38).

2.2.5. Prematüre retinopatisi (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP), prematürelerin immatür retinal damarlarının çeşitli risk faktörleri nedeniyle anormal nörovasküler proliferasyonu ile karakterize ve etyopatogenezi tam olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmelere rağmen ROP hala çocukluk çağı körlüklerinin nedenleri arasında 3. sıradadır(39).

1983'te Campbell ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletleri'nde yürüttükleri çalışmada yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen 2484 bebekten 72 tanesinde ROP geliştiğini (%2.9) saptamıştır, ROP gelişen 72 bebekten 60'ı (%83) 1500 gram altındadır(40). Ülkemizde TND tarafından 2016-2017 tarihleri arasında 69 yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 6115 yenidoğanın dahil edildiği çok merkezli çalışmada 32 haftadan küçük olan bebeklerin %32.9'unda, 29 hafta ve 32 hafta arasında doğan bebeklerin %19.4'ünde, 28 hafta veya daha erken doğan bebeklerin %62.9'unda ROP geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca doğum ağırlıklarına göre bakıldığında 1000 gr ve altında doğan bebeklerde %68, 1001-1250 gram arasında doğan bebeklerde %40, 1251-1500 gr arasında doğan bebeklerde %20.8 olarak bildirilmiştir(41).

ROP gelişimi için en önemli risk faktörleri gebelik yaşı ve doğum ağırlığının düşük olmasıdır. Anneye ait maternal hastalıklar, annenin sigara kullanımı, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, düşük APGAR skoru, oksijen tedavisi, hemodinamik stabiliteyi bozan kardiyak ve solunumsal problemler, hipoksi veya hiperoksi, hipokapni veya hiperkapni, asfiksi, hipotermi, metabolik asidoz, bir haftadan uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi, BPD varlığı, sepsis, intrakraniyal kanama gelişimi, sık kan transfüzyonu, kan değişimi, hiperglisemi ve insülin kullanımı, uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN) kullanımı, anne sütü alamama diğer risk faktörleri arasında sayılabilir(42–45).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve AAP'nin 2018 yılı önerilerine göre gestasyonel haftası 30 ve altında olan veya doğum kilosu 1500 gr ve altında olan yenidoğanlar prematüre retinopatisi açısından taranmalı, doğum kilosu 1500-2000 gr arasında ve gestasyonel haftası 30 haftanın üzerinde olan kardiyopulmoner destek gereken yenidoğanlar da ROP açısından taranmalıdır(46). TND ve Türk Oftalmoloji Derneği tarafından kabul edilen ortak görüşe göre gestasyonel yaşı <34 hafta veya doğum ağırlığı ≤ 1700 gram olan tüm bebeklerin gestasyonel yaşı ≥ 34 veya doğum ağırlığı > 1700 gram olup kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya bebeği takip eden klinisyenin ROP gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebeklerin taranması önermektedir. Hastaların ilk muayenesi gestasyonel yaşı 27

haftanın altında olanlarda postmenstrüel 31. haftada, gestasyonel yaşı 27 hafta ve üzerinde olan bebeklerde ise postnatal 4. haftada yapılmalıdır(47).

2.2.6. Nekrotizan enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit (NEK) daha çok prematüre bebekleri etkileyen, barsakların tam veya kısmi iskemisi ile karakterize bir gastrointestinal acıdır(48). Gastrointestinal sistemin tüm bölümlerini tutabilmekle birlikte en sık tutulum yeri terminal ileumdur(49). Prematürite ve düşük doğum ağırlığı NEK için ana iki risk faktörüdür. NEK vakalarının %90'dan fazlası 32 gestasyonel hafta altında doğan ve 1500 gram altında doğum ağırlığına sahip bebeklerdir(50–52). Ülkemizde 2016 ve 2017 yılları arasında yürütülen çok merkezli çalışmada 32 hafta altında ve çok düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde NEK insidansı %9,1 olarak saptanmıştır(53). Formula ile beslenme, beslenme hacminin hızlı artırılması, hipertonic formula ile beslenme, intrauterin büyüme gelişme geriliği, asfiksi, sepsis, mikrobiyotanın zayıf olması, siyanotik kalp hastalıkları, PDA, umbilikal kataterizasyon, polisitemi, anemi, trombositoz, bakteriyel kolonizasyon, inflamatuvar mediatörler ve genetik yatkınlık diğer risk faktörleridir(49,54). Antenatal steroid uygulamaları ve anne sütü ile beslenmenin ise NEK gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir(55,56).

Beslenme intoleransı, kusma, abdominal distansiyon, gastrik rezidü, kanlı dışkılama, karın cildinde eritem gibi gastrointestinal sisteme özgü bulgular görülebilmekle birlikte spesifik olmayan bulgular ile de kendini gösterebilir(57). Tanısal kesin bir laboratuvar belirteci yoktur. Klinik bulguları ile NEK düşünülen olgularda hastalığın seyrinin takibi için aralıklı olarak radyolojik görüntülemeler yapılabilir. Radyolojik görüntülemelerde barsaklarda dilatasyon, barsak duvarında kalınlaşma, pnömatozis intestinalis görülür. Bunlardan pnömatozis intestinalis NEK için patognomiktir. İleri evre olgularda intestinal perforasyona sekonder portal vende hava ve pnömoperitoneum görülebilir(57–59).

Modifiye Bell evrelemesi hastalık ciddiyetini intestinal, sistemik, radyolojik ve laboratuvar bulgularına göre sınıflamış ve tedavi yaklaşımını belirtmiştir(60). NEK'ten şüphelenilen her bebek için tedavi ve takibe hemen başlanmalıdır. Enteral beslenme bebeğin klinik durumu düzelene kadar durdurulur, total parenteral beslenmeye geçilir. Aralıklı gastrik dekompresyon, sıvı elektrolit desteği, geniş spektrumlu ampirik antibiyoterapi, desteği sağlanır. Pnömoperitoneum saptanan, barsak perforasyonu gelişen veya uygulanan medikal tedavilere yanıt vermeyen vakalarda cerrahi uygulanır(57,61,62).

2.2.7. İnvavtriküler kanama (İVK)

İnvavtriküler kanama (İVK) yenidoğan döneminde intrakranial kanamaların en sık türüdür. Germinal matriks 26. gebelik haftasında oluşur, 36. gebelik haftasında kaybolur. Bu nedenle İVK en sık 26-32. gebelik haftasında ortaya çıkar(63). İVK insidansı gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır(64). 32. gestasyonel hafta altında doğan 2896 prematüre bebekte yapılan bir çalışmada gestasyon yaşının her 1 hafta artışında İVK görülme oranında %3,5'lik azalma görülmüştür(65). 1500 gram altında doğan bebeklerde İVK insidansı %27'dir(66).

Koryoamniyonit, maternal hipertansiyon, düşük APGAR skoru, doğum sonrası transport, asfiksi, şiddetli RDS, sepsis, PDA, hipoksi, hiperkarbi, inotrop desteği gerektiren hipotansiyon, hipertansiyon, böbrek hasarı, mekanik ventilasyonda yüksek tepe inspiratuvar basıncı, hipoglisemi, anemi, trombositopeni İVK riskini artıran risk faktörlerindendir(67–71). İUGR, antenatal steroid uygulaması, kız cinsiyet, geç kordon klemleme ise riski azaltan faktörlerdir(72,73).

Etkilenen bebeklerin yaklaşık %50'sinde sessiz klinik gözlenir ve seri ultrason veya hematokrit düzeylerinde açıklanamayan düşüş ile tanı konur. Klinik bulgu görülen hastalarda beslenme bozukluğu, bilinç değişikliği, solunum sıkıntısı, hipotonisite, hareketlerde azalma, hipotansiyon, apne, bradikardi, ısı değişiklikleri, metabolik asidoz, nöbet aktivitesi, koma görülebilmektedir(74–77).

Riskli grup olan 32 haftanın altında ve 1500 gram altındaki bebeklerde İVK taraması önerilmektedir. Postnatal 1. ve 4. günde yapılan transfontanel ultrasonografi ile invavtriküler kanamaların %90'ı tespit edilebilmektedir(78). İVK'nın ağırlığı kanamanın yayılımına, beyaz cevher tutulumuna, ventriküler dilatasyon varlığına göre belirlenmektedir(77). Günümüzde Volpe tarafından geliştirilmiş olan sınıflamanın kullanılması önerilmektedir. Bu sınıflama şu şekildedir(77,79).

Evre 1: Sadece germinal matriks kanaması (GMK) veya GMK ilaveten ventrikül alanın %10'undan daha az yer kaplayan kanama

Evre 2: Ventriküler alanın %10- %50'sini kaplayan kanama

Evre 3: GMK ve ventriküler alanın %50'sinden fazlasının içeren invavtriküler kanama (Ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)

Periventriküler hemorajik infarkt: Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (Herhangi bir evreye eşlik edebilir)

2.2.8. Periventriküler lökomalazi (PVL) ve prematüre ensefalopatisi

24. gebelik haftasından itibaren beyin gelişiminde migrasyon azalmaya, nöronal maturasyon ve organizasyon ise hızlanmaya başlar. Aynı zamanda pro-oligodendrositler immatür oligodendroglial hücrelere farklılaşarak miyelinizasyonu başlatır. 28. gebelik haftasında oligodendroglial hücrelerin %90' ını oluşturan pre-oligodendrositler antioksidan sistemlerinin yetersiz olması nedeniyle hipoksi-iskemi sonucu oluşan oksidan hasar ve serbest oksijen, nitrojen radikallerine karşı daha duyarlıdır. Bu nedenle 23-32. gebelik haftaları arası periventriküler hasar için en riskli dönem olarak kabul edilmektedir. Bu dönemde meydana gelen etkiler akson ve dendritlerin gelişimi, nöronal hücre bağlantılarının oluşumu, maturasyon ve miyelinizasyonda bozukluğa yol açar(80).

Periventriküler lökomalazi en ağır formu olan kistik periventriküler lökomalazide makroskobik koagülasyon nekrozu alanları çok sayıda kistler şeklindedir, neonataloji alanındaki gelişmeler sonucu sıklığı azalmıştır. Artık diffüz non-nekrotik beyaz cevher hasarı daha sık görülmektedir. Bu bebeklerin büyük bir kısmı görüntüleme yöntemlerinde majör anomaliler saptanmasa bile uzun dönemde bellek, dikkat ve davranışsal alanlarda sorunlar ortaya çıkmaktadır(81,82).

Preterm doğumun uzun dönem bilişsel ve davranışsal sonuçları kabul gördükçe gri maddeye ve anormal glial maturasyona odaklanan çalışmalar da artmıştır. Uzun dönemde periventriküler beyaz madde azalmasına ek olarak kortikal ve subkortikal gri madde hacminde de azalma olduğu gösterilmiştir(83,84). Prematüre bebeklerde sulcuslarda silikleşme ve buna bağlı olarak kortikal yüzey alanında azalma olduğu gösterilmiştir. Kortikal katlanmadaki bu değişikliklerin mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte preterm beyinde ekstrasellüler matrixte artmış hyaluronik asitin kortikal katlanmaları inhibe edebileceği öne sürülmüştür(85–87). Ayrıca literatürde fonksiyonel kortikotalamik bağlantıların azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(88,89).

Bu değişiklikler dil, görsel uyaranların işlenmesi, bellek ve çözümleme gibi bilişsel bozuklukları açıklayabilir. Dolayısıyla beyaz madde hasarının tetiklediği, prematüre bebeklerde santral sinir sisteminin farklı komponentlerinde meydana gelen bu yaygın dismaturasyon ve etkilenmeyi 'prematüre ensefalopatisi' olarak adlandırmak daha kapsayıcı olacaktır(90).

İkizden ikize transfüzyon, preeklampsi, plasental yetmezlik, oligohidroamniyoz, maternal enfeksiyonlar, EMR, fetal asidoz, hipotansiyon, hipokarbi, PDA, NEK

periventriküler lökomalazi ve prematüre ensefalopatisi ile ilişkilendirilen risk faktörlerindendir(91).

Tanıda kranial ultrasonografi ve manyetik rezonans incelemesi kullanılmaktadır(92,93).

Erken tanı tedavi olanakları ve nörogelişimsel prognoz için önemlidir. Sitokin antagonistleri, internöron tedaviler, kök hücre ve eritropoetin tedavi seçenekleri arasındadır(94–96).

2.3. PREMATÜRE BEBEKLERİN UZUN DÖNEM NÖROGELİŞİMSEL SORUNLARI

Günümüzde yenidoğan yoğun bakım ünitesine ulaşımın kolaylaşmış, deneyimli ve eğitilmiş personel sayısı artmıştır. Kuvöz gibi aletlerin tasarımı ve bu cihazlardaki teknolojik gelişmelerle komplikasyonların sıklığı azalmıştır. Antenatal steroid uygulamasının yaygınlaşması ve mekanik ventilatör alanındaki gelişmeler ile sağkalım oranları belirgin düzeyde artmıştır. Amaç tek başına sağkalımdan çok ağır morbidite ve ağır nörogelişimsel bozukluk olmadan sağkalımı artırmak olmalıdır. Nörogelişimsel sorunların okul çağı ve erişkin dönemde de devam ettiği gösterilmiştir(97). Motor gerilikler (motor kilometre taşlarında gecikme, denge-koordinasyon anormallikleri, el becerisi zorlukları, serebral palsy), bilişsel bozukluklar (hafif bilişsel bozukluklar, düşük zeka skorları, öğrenme güçlükleri), duyuşsal problemler (işitme, görme), dil gelişim bozuklukları, davranışsal sorunlar, psikolojik ve fonksiyonel sorunlar prematüre bebeklerin uzun vadede yaşadığı nörogelişimsel sorunlardandır.

2.3.1. Serebral palsy

Serebral palsy beyinde ilerleyici olmayan lezyonlara bağlı gelişen hareket ve postür bozukluklarıdır(98). Pretermelerde en sık olarak alt ekstremitelerin daha çok etkilendiği spastik dipleji tipi görülmektedir. Spastik diplejinin daha sık görülmesinin nedeni periventriküler lökomalazi lezyonlarının alt ekstremitayı ilgilendiren inen motor yolları içeren beyaz cevherde meydana gelmesidir(99). Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde serebral palsy sıklığı %9-17 arasında bildirilmiştir(100–102). İVK, parankimal kanama, ventriküler dilatasyon ve PVL serebral palsy için en önemli göstergelerdir(99). Preterm bebekleri değerlendirirken hem geçici hem de kalıcı nöromotor sorunların doğru tanımlanması ve düzenli takip edilmesi gereklidir. Serebral palsili bebeklerde genellikle erken dönemde hipotoni varken, 6-18. aylar arasında spastisite ortaya çıkmaktadır. 3-4.

aylarda spastisite görülmesi kötü prognoz göstergesidir(103). İlkel reflekslerin devam etmesi de serebral palsi için erken işaret olabileceğinden her muayenede dikkatle incelenmelidir. Erken dönemde serebral palsiyi tanımak, çocuk nöroloji ve fizik tedavi uzmanına yönlendirmek önemlidir.

2.3.2. Kognitif sorunlar

Majör motor bozukluk olmadan görülen kognitif sorunlar preterm bebeklerde en sık görülen nörogelişimsel sekeldir(104). Gebelik haftası ve doğum ağırlığı kognitif fonksiyonlarla ilişkilidir(105). Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü (NICHD) verilerine göre kognitif sorunlar gebelik haftası 22-26 olan pretermelerde %37-47, gebelik haftası 27-32 olan pretermelerde %23-30 ve doğum ağırlığı <1000 gram olan pretermelerde %34-37 oranında bildirilmiştir(106,107).

Bilişsel testlerde ortalamanın -2 standart sapma (SD) altında puan almak mental retardasyon olarak tanımlanmaktadır. İzlem çalışmalarının çoğu 6-42 aylar arasında uygulanan Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği'ni kullanmaktadır. Bayley testinde <70 (ortalamanın <2 SD) puan almak anlamlı gelişimsel gecikmeye işaret eder(108). Erken dönemde yapılan bilişsel değerlendirme testlerinin her zaman daha ileri yaşlardaki bilişsel fonksiyonların bir göstergesi olmayabileceği unutulmamalıdır. Hack ve ark. yaptıkları çalışmada düzeltilmiş 20. ayda uygulanan bilişsel değerlendirmenin 8 yaşındaki bilişsel işlevleri göstermediği, normal olarak değerlendirilen çocuklarda da okul çağında sorunlar görülebildiği gösterilmiştir(109).

Okul çağında preterm doğum öykülü çocukların Intelligence Quotient (IQ) değerleri genellikle normal sınırlarda olmakla birlikte term yaşıtlarına göre anlamlı ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir. Azalan her gebelik haftası için IQ testi puanının 1.5-2 puan daha düştüğü gösterilmiştir(97,99). Çok düşük doğum ağırlıklı çocukların %50-70'inde hafif düzeyde kognitif bozukluklar görülür; akademik, hafıza, organizasyon, algı ve matematik konularında sorunlar yaşarlar. %50'si özel eğitim desteğine ihtiyaç duymaktadır(99).

2.3.3. Dil ve iletişim sorunları

İletişim becerileri sözel sembol ve harf sistemini öğrenebilmek, konuşabilmek, akademik öğrenme ve sosyal uyum için gereklidir. Yapılan çalışmalarda pretermelerde 2 yaşa geldiklerinde alıcı ve ifade edici dil alanlarında anlamlı eksiklikler olduğu gösterilmiştir. Genellikle dil gelişimi için en önemli faktör sosyal sınıftır. Bununla birlikte pretermelerde sosyal sınıftan bağımsız olarak da risk mevcuttur. Çoğu preterm dil gelişim basamaklarını geriden takip eder. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı dil gelişimi ile doğrudan ilişkilidir.

Pretermiler anlamada ve ifade etmede, sözcük hazinesi ve sözcük bulmada, artikülasyonda ve akıcı konuşmada daha düşük performans gösterirler(99,110).

2.3.4. Görme ile ilgili sorunlar

Prematüre retinopatisi açısından riskli olan 34 gestasyonel hafta veya 1700 gram altı pretermiler, kardiyak destek tedavisi alan pretermiler veya takip eden klinisyenin prematüre retinopatisi gelişimi açısından riskli gördüğü preterm bebekler retinal vaskülarizasyon tamamlanıncaya kadar tecrübeli pediatrik oftalmologlar tarafından takip edilmelidir(47). Ağır ROP tanılı pretermiler görme kayıpları veya tam körlük için yüksek risklidir. Bunun haricinde ROP tanısı olsun olmasa çok düşük doğum ağırlıklı tüm pretermiler kırma kusurları, şaşılık ve ambliyopi açısından risklidir ve bu açıdan takiplerine devam edilmelidir. Uzun dönem izlemlerde prematüre doğmuş çocukların 5-7 yaşına geldiklerinde %25-30'unda şaşılık, %20-25'inde ambliyopi ve kırma kusuru saptanmıştır(111).

2.3.5. İşitme ile ilgili sorunlar

Prematürite hem sensörinöral hem de iletim tipi işitme kaybı için risk faktörüdür. Ototoksik ilaçlar, enfeksiyonlar, hipoksi, iskemi, hiperbilirubinemi sensörinöral işitme kaybı için risk faktörlerindendir(112). Amerikan Pediatri Akademisi 1500 gram altında doğan prematüre bebeklerin düzeltilmiş 3 ay olmadan önce işitme kaybı açısından taranmasını önermektedir(113). Hafif ve orta işitme kaybının konuşmada gecikmeye ve öğrenme güçlüğüne neden olması nedeni ile erken saptanması ve takibi önemlidir. ÇDDA bebeklerde basit konuşma seslerini ayırt etmelerini zorlaştıran ve işitsel hafızayı sınırlayan santral işitsel işleme bozuklukları olduğu tespit edilmiştir(114). Aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermilerde hafif işitme bozuklukları %28, orta-ağır işitme kaybı %1-9 oranında görülmektedir(99).

2.3.6. Minör nörogelişimsel sorunlar

Çok düşük doğum ağırlıklı çocuklar psikolojik ve davranışsal sorunlar için yüksek riske sahiptir. 1977-1979 yılları arasında 1500 gram arasında doğan bebekler ve normal doğum ağırlıklı kontrol grubunun uzun dönem izlem sonuçlarını gösteren çalışmada 20. yaşlarında davranış sorunları, dikkat problemleri, kaygı ve depresyon bulgularının çok düşük doğum ağırlıklı grupta daha sık olduğu gösterilmiştir(115). ÇDDA doğanlarda ergenlik döneminde psikiyatrik hastalık görülme sıklığı %25-28, kontrol yaşıtlı gruplarında %7-10'dur(116).

Düşük doğum ağırlıklı çocuklarda otizm benzeri bulgular 2-3 kat daha sık görülmektedir(117,118). Bu çocuklar sosyal becerilerde de yetersiz kalmaktadır. %25-50'sinde 12-14 yaşlarında sosyal içe kapanıklık görülmektedir(99).

2.4. PREMATÜRE BEBEKLERDE NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Gestasyonel yaş azaldıkça nörogelişimsel sorunların sıklığında artış görülür(119,120). 28 gestasyon haftasından önce veya 1000 gram altı doğan bebeklerde majör engellilik riski yüksektir(121). Aşırı prematüre bebeklerin düzeltilmiş 18-24 ayda değerlendirildiği bir çalışmada %10-15 önemli bilişsel ve/veya motor bozukluk, %12 serebral palsy, %1-3 amplifikasyon cihazları gerektiren işitme kaybı, %1-2 körlük olmak üzere toplamda %15-25 hastada ağır nörogelişimsel bozukluk saptanmıştır(122). Hack ve Fanaroff ise 24. gebelik haftasında doğanlarda %25-45 oranında ağır nörogelişimsel bozukluk saptamışlardır(109). Gebelik haftası, erkek cinsiyet, intrauterin büyüme geriliği, yetersiz prenatal bakım (antenatal steroid eksikliği), perinatal asfiksi, bronkopulmoner displazi, postnatal kortikosteroid kullanımı, sepsis, menenjit, İVK, PVL, postnatal büyüme geriliği, düşük sosyoekonomik düzey, anne eğitim düzeyi nörogelişimsel sorunlar açısından majör risk faktörleridir(123,124). Ciddi ROP gelişen hastalarda nörogelişimsel problemlerin 3-4 kat fazla görülüyor olması nedeniyle nörogelişimsel morbiditeler açısından bu hastalar yakın takip edilmelidir(125). NEK gelişen hastalarda uzun dönem izlemlerde %40 oranında nörogelişimsel gerilik bildirilmiştir(126).

Preterm bebekler aktif beyin gelişiminin ve maturasyonun olduğu dönemde doğmaktadırlar. Bu nedenle İVK ve PVL'ye neden olan hipoksi, iskemi ve enfeksiyona bağlı beyin hasarı için yüksek risk taşırlar. İVK gelişen hastalarda nörogelişimsel prognoz gebelik haftası, ventriküloperitoneal şant ihtiyacı, İVK evresi ve eşlik eden morbiditeler ile ilişkilidir(127). Evre 1-2 kanamada nörogelişimsel gerilik oranı %20 civarındadır. Evre 3 kanaması olan hastaların %30'unda serebral palsy gelişmektedir(128,129). Periventriküler hemorajik infarktı olan hastaların %40'tan çoğunda hemiparezi gelişir(130).

2.5. NÖROGELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME

Nörolojik muayene, işitme ve görmenin değerlendirilmesi, 32 haftadan önce ve 1500 gram altında doğan pretermelerde rutin kranial ultrasonografi ve seçilmiş vakalarda kranial manyetik rezonans görüntüleme yapılması, gelişimsel değerlendirme ölçeklerinin uygulanması, 3 yaşından sonra zeka testlerinin uygulanması nörogelişimsel değerlendirmenin yapıtaşlarıdır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermelerin izleminde düzenli

nörolojik muayene ve yaşa uygun gelişimsel ölçeklerin kullanılması önemlidir. En uygun ölçek 1-42. ay arası Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğidir. Denver testi tarama amacı ile kullanılabilir ancak niceliksel sonuç vermediğinden yüksek riskli pretermilerin değerlendirilmesinde güvenilirliği düşüktür. Düzeltilmiş 4. ayda büyümede normali yakalama potansiyeli ve nöromotor gelişim değerlendirilir. Düzeltilmiş 8. aydaki muayene serebral palsi açısından değerlendirme için en uygun zamandır. Bayley ölçeği ile değerlendirme 6-12. ayda yapılır. 18-24. ayda işlevsel yetiler belirlenmiş, nörolojik tablo iyice oturmuş olur. Bu dönemde algılamının da değerlendirilmesi için Bayley ölçeğinin ikinci kez uygulanması önerilir. Zeka ve dil gelişiminin değerlendirilmesi için en uygun zaman 3 yaştır; 4 yaş ve üzerinde minör nöromotor, duyuşal ve davranış bozuklukları değerlendirilebilir(116).

2.5.1. Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği (Bayley Scales of Infant and Toddler Development)

Günümüzde erken çocukluk döneminde nörogelişimsel geriliğın erken tanı ve tedavisinde kullanılan altın standart test Bayley- III ölçeğidir(131). İlk olarak 1969 yılında psikolog Nancy Bayley tarafından geliştirilen test, 1993 ve 2006 senesinde yapılan revizyonlar sonucunda son halini almıştır. 2006 senesindeki güncelleme ile geliştirilen Bayley- III önceki versiyonlardan farklı olarak sosyal- duyuşal ve uyumsal davranış ölçekleri eklenmiş, motor alan ince ve kaba motor, dil alanı alıcı ve verici dil olarak alt gruplara ayrılmıştır(132,133). Bayley- III testi 1-42 ay arasındaki çocuklara uygulanır. Bu test ile yüksek riskli çocukların gelişimsel kapasitelerini yaşlıları ile karşılaştırmak üzere kullanılabilecek nicel ve nitel veriler elde edilebilir(134).

Bayley- III testi ebeveyn ve bebekle yapılan bir görüşme ve uygulama sürecidir. Bilişsel, dil ve motor alanlar davranışsal değerlendirme yoluyla yürütölürken, sosyal-duyuşal ve uyumsal davranışlar ebeveyn raporu aracılığıyla değerlendirmektedir. Böylece profesyoneller ve bakımvereninin gözlemleri birleştirilerek en iyi değerlendirme sağlanmış olur. Orjinal formu İngilizce olan test kullanıldığı ülkenin diline uyarlanır(108).

Bilişsel alan: 91 maddeden oluşur. Düşünme, davranış ve çevreyi algılama şeklini değerlendirmektedir. Sayı saymak, yapboz tamamlamak, renkleri eşleştirmek gibi yaşa uygun aktiviteler aracılığı ile kavram oluşturma, problem çözme yeteneği, nesnelere ilgi, hafıza ve ilişki kurma yeteneği değerlendirilir.

Dil alanı: Alıcı ve ifade edici dil olarak iki grupta incelenir. 49 maddeden oluşan alıcı dil alanında sesleri algılama düzeyi, kelimeleri ve komutları ne düzeyde anladığı

değerlendirilir. 48 maddeden oluşan ifade edici dil alanında ise ses ve kelimeleri ne derece kullandığı, mimik ve jestlerin kullanımı, nesneleri tanımlayabilme, cümle kurabilme becerisi değerlendirilir.

Motor alan: İnce ve kaba motor alan olarak iki grupta incelenir. 66 maddeden oluşan ince motor alanda uzanma, nesneleri kavrama, el ve parmakların kullanımı, göz koordinasyonu, motor planlama ve hız yetileri değerlendirilir. 68 maddeden oluşan kaba motor alanda ise oturma, emekleme, ayakta durma, zıplama, merdiven inip çıkma gibi komutlar ile statik ve dinamik durum değerlendirmesi yapılır.

Sosyal-duygusal alan: Bakım vereninin doldurduğu anket aralığı ile değerlendirilir. Çocuğun kendi yaş grubundan beklenen sosyal ve duygusal becerilere sahip olup olmadığı değerlendirilir. Çevreye olan ilgisi, ilişki kurma becerisi, problem çözme kabiliyeti gibi konularda bilgi verir.

Uyumsal davranış alanı: Bakımverenin doldurduğu anket aracılığı ile değerlendirilir. Günlük yaşamdaki taleplere uyum sağlama becerisi, harf tanıma- sayı sayma gibi akademik kabiliyetler, ev hayatı içindeki aktiviteler, değişen koşullara tepki verme, yaşına uygun öz bakımı sağlayabilme yeteneği değerlendirilir.

Test çocuğun düzeltilmiş yaşına denk gelen maddeden başlanarak uygulanır. Puanlama 1 puan (yaptı) ve 0 puan (yapamadı) olarak yapılır. Çocuğun aldığı puana göre ham puan, skala puanı, bileşik puan, yüzdelik oran ve güven aralığı puanları kaydedilir ve yaş denkliklerine göre yorumlanır. Ölçek puan ham puanların toplamından elde edilir.

Bileşik puan çocuğun akranlarına göre içinde bulunduğu yüzdelik dilimi ve durumu hakkında bilgi verir. Bayley- III bileşik puana karşılık gelen persentil ve gelişimsel yaşı ortaya koyar. Örneğin herhangi bir alanda ölçekte 100 puan alan bir çocuk o alanda 50. persentildedir. 85 puan ve üstü normal gelişim, 85 puan altı (-1 SD) hafif gelişimsel gecikmeyi, < 70 puan (-2 SD) anlamlı gelişimsel gecikmeyi gösterir. İnce motor, kaba motor, alıcı dil ve ifade edici dil alt testlerinde skala puanına göre 7 ve üstü normal gelişim, 4-6 puan hafif- orta gerilik, 4 puan altı ağır gerilik olarak yorumlanır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Neonatoloji Kliniği Riskli Bebek İzlem Birimi'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Ekim 2019 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında doğan ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen gestasyon haftası ≤ 32 hafta, düzeltilmiş yaşı 12 ile 42 ay arasında olan prematüre bebekler alınmıştır.

Major konjenital anomalisi olanlar, düzeltilmiş yaşı 12 aydan küçük veya 42 aydan büyük olanlar, gelişimsel değerlendirme için aranıp ulaşılamayan, hastaneye gelemeyen, muayeneyi tamamlayamayan ve ailesi çalışmayı kabul etmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamıza İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 21.06.2023 tarihinde 2023/0412 karar numarası ile onay verilmiştir. Etik kurul kararı Ek-1'de verilmiştir.

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

Olgular ile ilgili veriler hastanemiz elektronik kayıt sisteminden, hasta dosyalarından ve ailelelerinden alınarak çalışma kayıt formuna kaydedildi. (Ek-2) Hastaların demografik özellikleri (gebelik haftası, doğum ağırlığı, cinsiyet, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, doğum şekli), maternal özellikler (yaş, anne eğitim düzeyi, maternal hastalıklar ve gebelik komplikasyonları), neonatal dönem özellikleri (yoğun bakım ünitesi yatış süresi, solunum problemleri, oksijen tedavisi, hipoglisemi, hiperglisemi, sepsis, hipotansiyon, intraventriküler kanama, konvülsiyon, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, mekanik ventilasyon vb) kaydedildi.

Çalışma grubundaki olgular randevu gününde aileleri ile birlikte görüldü, preterm doğum öyküsüne sahip olmanın getirdiği riskler ve gelişimle ilgili görülebilecek sorunlar hakkında bilgi verildi. Ailelerden yapılacak tüm değerlendirmeler için onam alındı (Ek-3). Ailelere olguların medikal öyküleri, sosyal öyküleri ve aile öyküleri soruldu. Ardından neonatoloji uzmanı ve pediatri asistanı tarafından genel fizik muayene, nörolojik muayene,

işitme ve görme değerlendirmesi yapıldı. Patolojik muayene bulguları için aileler ilgili bilim dallarına yönlendirildi. Antropometrik ölçümlerin z skor değerleri Fenton 2013 büyüme eğrilerini kullanan peditools.org sitesi üzerinden hesaplandı(135).

Görme değerlendirmesinde hastanın prematüre retinopatisi muayenesi ve evresi, test sırasında bilinen göz hastalığı (strabismus, nistagmus, kırma kusuru, görme kaybı) varlığı öğrenilerek not edildi. İşitme değerlendirmesinde hastanın yenidoğan döneminde yapılan işitme testi, test sırasında bilinen işitme ile ilgili hastalık (işitme cihazı kullanımı, kulak tüpü varlığı, geçirilmiş ameliyat vb) varlığı öğrenilerek not edildi.

Gelişim değerlendirmesi için Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği- III tecrübeli çocuk gelişim uzmanı tarafından yapıldı. Test uygulanacak hastaların ailelerine Bayley- III testi anlatıldı ve onamları alındı.

Bayley- III testi, 1-42 ay arasında olan çocukların psikonöromotor gelişimini değerlendirmede kullanılan, objektif değerlendirme ve takip imkanı sunan bir gelişim testidir. Test bilişsel, alıcı-ifade edici dil, ince-kaba motor değerlendirmesi, bunun yanında sosyal-duygusal ve uyum alanlarında nicel veri sahibi olunmasını sağlar. Bayley- III testi yönergelerine uygun olarak sessiz ve koşulları uygun bir odada uygulanmıştır.

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 kompozit Bayley-III skorunun <85 olması hafif gelişimsel gecikme, < 70 olması ise anlamlı gelişimsel gecikme olarak tanımlanmıştır(9).

Tanımlar:

Gestasyon haftası: Gestasyon haftası son adet tarihine ve/ veya ilk trimester ultrasonografi bulgularına göre belirlendi. Uyumsuz olan hastalarda Yeni Ballard Skorlaması baz alındı(136).

Anne eğitim düzeyi: Okuryazar, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu, üniversite mezunu olarak 5 kategoriye ayrıldı; lise ve üniversite mezunu olan grup yüksek eğitim düzeyi olarak kabul edildi.

Gestasyonel diyabet: İlk olarak gebelik seyrinde ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğu olarak kabul edildi.

Preeklampsi: Kan basıncının sistolik 140 mmHg ve/ veya diastolik 90 mmHg ve üzeri olmasına eşlik eden proteinüri ya da hedef organ hasarı varlığı olarak tanımlandı.

Erken membran rüptürü: Erken membran rüptürü amniyonik membranların doğum eylemi başlamadan en az 18 saat önce yırtılması olarak tanımlandı.

Koryoamniyonit: Başka bir enfeksiyon kaynağı olmadan $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş varlığı ve diğer bulgulardan (anne ve/veya bebekte taşikardi, lökositoz, uterin hassasiyet ve kötü kokulu vajinal akıntı) en az bir tanesinin daha eşlik etmesi ile tanımlandı.

Antenatal steroid kullanımı: Anneye doğumdan önce 1 veya 2 doz betametazon tedavisi uygulanmış olması olarak tanımlandı.

Respiratuar distres sendromu (RDS): RDS doğum sonrası ilk 4-6 saatte başlayan takipne, siyanoz, yardımcı solunum kaslarının kullanımı, kan gazında solunumsal asidoz, akciğer grafisinde tipik görünüm olarak kabul edildi(137).

Hipoglisemi: Kan glukoz düzeyinin <47 mg/dL olması olarak tanımlandı(138).

Hiperglisemi: Kan glukoz düzeyinin >150 mg/dL olması olarak tanımlandı(139).

Hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (ha- PDA): Medikal veya cerrahi tedavi verilmiş patent duktus arteriozus olarak kabul edildi.

Hipotansiyon: gebelik haftasına göre sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değerlerinin %95 güven aralığının altında olması olarak tanımlandı(140).

Sepsis: Klinik bulgular ve kültür (kan, beyin omurilik sıvısı) pozitifliği olması veya klinik bulguları olup kültürde etken gösterilememesi olarak tanımlandı. Postnatal ilk 3 günde ortaya çıkan sepsis erken sepsis, postnatal 4-30. günler arasında ortaya çıkan sepsis geç sepsis olarak tanımlandı.

Transfüzyon sınırları: Eritrosit süspansiyonu transfüzyon eşiği; solunum desteği ihtiyacı olmayan yenidoğanda <1 hafta Hb:10 gr/dL, 1-2 hafta Hb <9 gr/dL, 2-3 hafta Hb <8 gr/dL, ≥ 4 hafta Hb <7 gr/dL olması yada solunum desteği olan hastalarda <1 hafta Hb <11.5 gr/dL, 1-2 hafta Hb <10.5 gr/dL, 2-3 hafta Hb <9.5 gr/dL, ≥ 4 hafta Hb <8.5 gr/dL olması olarak Türk Neonatoloji Derneği tarafından tanımlanmıştır. Trombosit süspansiyonu transfüzyon eşiği olarak TND tarafından endikasyonlara göre belirlenmiş eşik değerler kullanılmıştır(141).

Nekrotizan enterokolit (NEK): Modifiye Bell skorlamasına göre $\geq$ evre IIA tanımlandı(142).

İnvaziv mekanik ventilasyon: Endotrakeal tüp veya trakeostomi tüpü gibi yapay hava yolu aracılığı ile mekanik ventilasyon desteğinin sürdürülmesi olarak tanımlandı.

Bronkopulmoner displazi (BPD): Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından belirlenen sınıflama kullanılarak orta- ağır BPD grupları tanımlandı(35).

İntraventriküler kanama (İVK): Olguların kranial ultrasonografi sonuçları taranarak İVK ve PVL varlığı kaydedildi. Ayrıca kranial MR sonuçları PVL varlığı açısından değerlendirildi. İVK varlığı ve evresi kaydedildi, evrelemede Volpe sınıflama sistemi kullanıldı, evre I-II hafif, evre III- PVHI şiddetli İVK olarak kabul edildi(77,79)

Prematüre retinopatisi (ROP): 28. gebelik haftasından önce doğan prematüreler için düzeltilmiş 31. haftada, ≥ 28 . gebelik haftasında doğan prematürelerde postnata 4. haftada yapılan taramada saptanan vazoproliferatif retinal hastalık olarak tanımlandı. Hastaları muayene eden göz hekiminin bulguları esas alındı.

Postnatal steroid tedavisi: BPD nedeniyle intravenöz deksametazon protokol tedavisi alan bebekler dahil edildi(143).

İnotrop tedavisi: Dopamin, dobutamin, milrinon, levosimendan, epinefrin veya nörepinefrin tedavileri uygulanan hastalar dahil edildi.

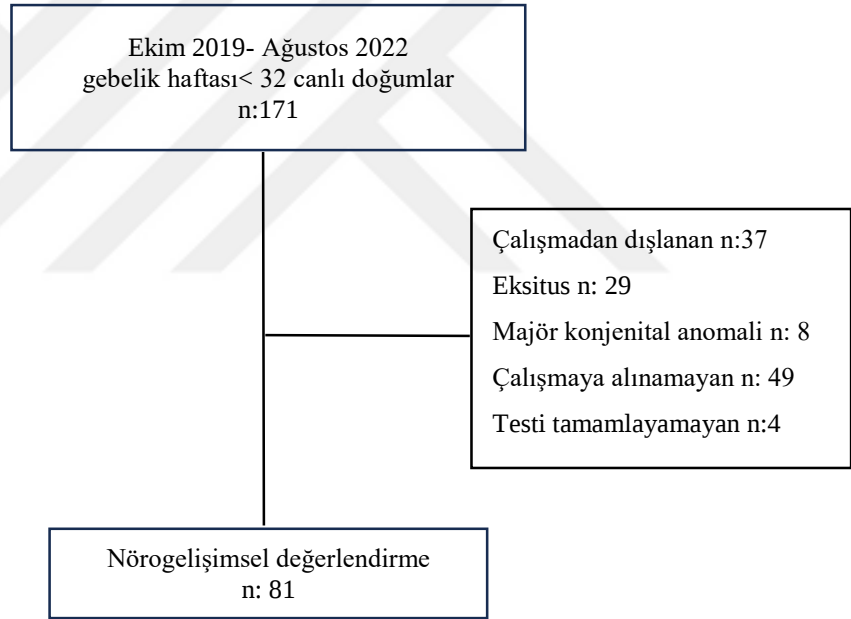
Serebral palsi: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflandırma Sistemi (GMFCS) puanının 2 ve üzeri olması olarak tanımlandı(144).

İstatiksel Analiz

Çalışmada tanımlayıcı veriler sayı ve yüzde ile, ölçümsel veriler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) değerlerinden uygun olanı ile gösterilmiştir. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve Fisher testleri kullanım alanına uygun yerlerde kullanılmıştır. Ölçümlerin normal dağılım varsayımının incelenmesinde Kolmogrov Smirnow testi ve histogram grafikleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T Testi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS 20 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Ekim 2019 ile Ağustos 2022 tarihleri arasında doğan ve İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen gestasyon haftası ≤ 32 hafta olan 171 bebek belirlendi. Hastaların 29'u eksitus, 8'i majör konjenital malformasyon nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma kriterlerine uyan 134 olgunun 21'ine ulaşılamadı, 20'si çalışmaya katılmak istemedi, 8'i başka şehirde olduğu için çalışmaya dahil edilemedi. 4 olgu testi tamamlayamadı. Sonuç olarak toplam 81 bebek çalışmaya alındı. Çalışma diyagramı Şekil 4.1'de verilmiştir.



Şekil 4.1. Çalışma diyagramı.

Çalışmaya katılan 81 bebeğin prenatal özelliklerinin dağılımı tablo 4.1'de gösterilmiştir. Ortalama anne yaşı $31,4 \pm 6,1$ yıldır. Anne eğitim düzeyi incelendiğinde, katılımcıların %1,2'sinin okuryazar, %17,3'ünün ilkokul mezunu, %33,3'ünün ortaokul mezunu, %25,9'unun lise mezunu ve %22,2'sinin üniversite mezunu olduğu görülmektedir. Annelerin %25,9'unun yardımcı üreme tekniklerinin kullandığı belirlenmiştir. Hastaların %82,1'inde antenatal steroid kullanımı, %54,1'inde antenatal magnezyum kullanımı mevcuttu. %28,4'ünde erken membran rüptürü, %13,6'sında plasental bozukluk, %4,9'unda koryoamniyonit mevcuttu. %28,4'ünde annede preeklampsi, %2,5'inde kronik

hipertansiyon görüldü. %13,6'sında gestasyonel diyabet, %4,9'unda intrauterin gelişme geriliği varlığı saptanmıştır.

Tablo 4.1. Prenatal özellikler dağılım tablosu.

		N (%)
Anne yaşı (yıl)*		31,4 ± 6,1
Anne eğitim düzeyi	Okuryazar	1 (1,2)
	İlkokul	14 (17,3)
	Ortaokul	27 (33,3)
	Lise	21 (25,9)
	Üniversite	18 (22,2)
Yardımcı üreme tekniği	Var	21 (25,9)
İntrauterin gelişme geriliği	Var	4 (4,9)
Erken membran rüptürü	Var	23 (28,4)
Koryoamniyonit	Var	4 (4,9)
Antenatal steroid	Var	64 (82,1)
Antenatal magnezyum	Var	40 (54,1)
Preeklampsi	Var	23 (28,4)
Kronik hipertansiyon	Var	2 (2,5)
Gestasyonel diyabet	Var	11 (13,6)
Plasental bozukluk	Var	11 (13,6)

* Ortalama ± standart sapma değerler sunulmuştur

Olguların neonatal dönem özellikleri dağılımı tablo 4.2'de gösterilmiştir. Ortalama gebelik haftası 29,0 (minimum 24,2 - maksimum 31,6) haftadır. Gebelik haftası grupları incelendiğinde hastaların %34,6'sının 28 hafta altında, %65,4'ünün 28 hafta ve üzerinde olduğu belirlenmiştir. Ortalama doğum ağırlığı ise 1178,5 ± 383,9 gram olarak hesaplanmıştır. Hastaların %33,3'ünün 1000 gram altında, %48,1'inin 1000-1499 gram aralığında ve %18,5'inin 1500 gram ve üzeri doğum ağırlığına sahip olduğu belirlenmiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde bebeklerin %45,7'sinin kız, %54,3'ünün erkek bebek olduğu tespit edilmiştir. Sezaryen doğum oranı %92,6 iken normal doğum oranı %7,4 olarak bulunmuştur. 1. dakika ortanca APGAR skoru 5,0 (minimum 0,0 - maksimum 8,0), 5. dakika ortanca APGAR skoru ise 8,0 (minimum 1,0 - maksimum 10,0) olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Neonatal özellikler dağılım tablosu.

		N (%)
Gebelik haftası*		29,0 (24,2-31,6)
Gebelik haftası grupları	<28 hafta	28 (34,6)
	≥28 hafta	53 (65,4)
Doğum ağırlığı (gram)**		1178,5 ± 383,9
Doğum ağırlığı grupları	<1000 gr	27 (33,3)
	1000-1499 gr	39 (48,1)
	1500 gr ve üzeri	15 (18,5)
Cinsiyet	Kız	37 (45,7)
	Erkek	44 (54,3)
Doğum şekli	Vajinal doğum	6 (7,4)
	Sezaryen doğum	75 (92,6)
1. Dakika APGAR skoru *		5,0 (0,0-8,0)
5. Dakika APGAR skoru *		8,0 (1,0-10,0)

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur

Postnatal özelliklerin dağılım tablosu Tablo 4.3'te gösterilmiştir. Olguların %70,4'ünde doğumda entübasyon ihtiyacı mevcuttu. Sürfaktan tedavisi alan bebeklerin oranı %80,2 bulunmuştur. Respiratuvar distres sendromu yaşayan bebeklerin oranı %81,5 saptanmıştır. İnvaziv mekanik ventilasyon gereksinimi duyanların oranı %77,8 bulunmuştur. İnvaziv mekanik ventilasyon süresi median değeri 4,0 gün (minimum 1,0 - maksimum 58,0) olarak hesaplanmıştır. Hastaların %97,5'inde weaning amacıyla non-invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi olmuş, median non-invaziv mekanik ventilasyon süresi değeri 19,0 gün (minimum 1,0 - maksimum 126,0) olarak belirlenmiştir. Oksijen ihtiyacı olan bebeklerin oranı %98,8 olup oksijen tedavisi süresi median değeri 31,0 gün (minimum 1,0 - maksimum 165,0) olarak bulunmuştur. Hipotansiyon yaşayan bebek oranı %16,0'dır. Bebeklerin %79,0'unda intraventriküler kanama görülmezken %12,3'ünde evre 1, %4,9'unda evre 2, %2,5'unda evre 3 İVK ve %1,2'sinde PVHİ görülmüştür. Bebeklerde periventriküler lökomalazi %19,8, hidrocefali %1,2, konvülsiyon %7,4 oranında saptanmıştır. Patent duktus arteriozus %44,4 oranında görülmüş olup medikal PDA tedavisi için ibuprofen veya parasetamol uygulanan olgu oranı %27,2 ve PDA ligasyonu uygulanan olgu oranı %1,2 oranında görülmüştür. Bebeklerin %30,9'unda erken sepsis, %53,1'inde geç sepsis görülmüştür. %11,1'inde nekrotizan enterokolit vakası görülürken, %7,4'ünde nekrotizan enterokolit cerrahisi gereksinimi duyulmuştur. Bebeklerin %12,3'ünde hiperglisemi, %4,9'unda hipoglisemi saptanmıştır. Bebeklerin %38,3'ünde eritrosit, %8,6'sında trombosit süspansiyonu transfüzyonu yapılmıştır. Bebeklerin %39,5'i bronkopulmoner displazi tanısı alırken, orta-ağır bronkopulmoner displazi %23,5'inde tespit edilmiş, %23,5'inde intravenöz deksametazon tedavisi uygulanmıştır. Bebeklerin %49,4'ünde prematüre retinopatisi görülmüş, %40,7'sinde evre 1, %3,7'sinde evre 2 ve %4,9'unda evre 3 prematüre retinopatisi görülmüştür. Total parenteral nutrisyon (TPN)

uygulanmaların oranı %96,3 bulunurken median TPN uygulama süresi 13,0 gün (minimum 3,0- maksimum 120,0) bulunmuştur. Bebeklerin %25,9'unun anestezi ajan tedavisi aldığı belirlenmiştir. Anestezi ajan dozları için median değerler sırasıyla fentanil için 120,3 mg/kg (minimum 0,6 - maksimum 240,0), deksmedetomidin için 0,2 mg/kg (minimum 0,1 - maksimum 0,3), remifentanil için 1,5 mg/kg (minimum 0,2 - maksimum 11,7) ve midazolam için 6,2 mg/kg (minimum 1,2 - maksimum 24,7) olarak belirlenmiştir. Yatış süresi median değeri 53,0 gün (minimum 1,0 - maksimum 165,0) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.3. Postnatal özellikler dağılım tablosu-1.

		N (%)
Doğumda entübasyon		57 (70,4)
Süpfaktan tedavisi		65 (80,2)
Respiratuvar distres sendromu		66 (81,5)
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı		63 (77,8)
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		4,0 (1,0-58,0)
Noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı		79 (97,5)
Noninvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		19,0 (1,0-126,0)
Oksijen destek tedavisi ihtiyacı		80 (98,8)
Oksijen tedavisi (gün)*		31,0 (1,0-165,0)
Hipotansiyon		13 (16,0)
İnotrop ihtiyacı		13 (16,0)
İntraventriküler kanama	Yok	64 (79,0)
	Evre 1	10 (12,3)
	Evre 2	4 (4,9)
	Evre 3	2 (2,5)
	PVHI	1 (1,2)
Periventriküler lökomalazi		16 (19,8)
Hidrosefali		1 (1,2)
Konvülsiyon		6 (7,4)
Patent duktus arteriyozus		36 (44,4)
PDA medikal tedavisi		22 (27,2)
PDA ligasyon tedavisi		1 (1,2)
Erken sepsis		25 (30,9)
Geç sepsis		43 (53,1)
Nekrotizan enterokolit		9 (11,1)
NEK cerrahisi		6 (7,4)
Hiperglisemi		10 (12,3)
Hipoglisemi		4 (4,9)
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu		31 (38,3)
Trombosit süspansiyonu transfüzyonu		7 (8,6)
Bronkopulmoner displazi		32 (39,5)
Orta-ağır BPD		19 (23,5)
Steroid tedavisi		19 (23,5)
Prematüre retinopatisi	Yok	41 (50,6)
	Evre 1	33 (40,7)
	Evre 2	3 (3,7)
	Evre 3	4 (4,9)
Total parenteral nutrisyon		78 (96,3)
Total parenteral nutrsiyon süresi (gün)*		13,0 (3,0-120,0)
Anestezi ajan tedavisi		21 (25,9)
Fentanil dozu (mg/kg)*		120,3 (0,6-240,0)
Deksmedetomidin dozu (mg/kg)*		0,2 (0,1-0,3)
Remifentanil dozu (mg/kg)*		1,5 (0,2-11,7)
Midazolam dozu (mg/kg)*		6,2 (1,2-24,7)
Yatış süresi (gün)*		53,0 (1,0-165,0)

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur.

Gelişimsel değerlendirme sırasındaki antropometrik ölçüm özellikleri Tablo 4.4'te gösterilmiştir. Ortalama düzeltilmiş yaş 22,0 aydır.

Tablo 4.4. Olguların antropometrik ölçüm özellikleri.

	Ortalama $\pm$ Std Sapma
Düzeltilmiş yaş (ay)*	22,0 (12,0-40,0)
Vücut ağırlığı (kg)	11,3 $\pm$ 2,3
Vücut ağırlığı z skoru	-0,5 $\pm$ 0,9
Boy (cm)	84,0 $\pm$ 8,9
Boy z skoru*	-0,6 (-2,2-1,2)
Baş çevresi (cm)	47,3 $\pm$ 1,7
Baş çevresi z skoru	-0,6 $\pm$ 0,8

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur

Takipte olguların muayene özellikleri Tablo 4.5'te gösterilmiştir. Olguların %2,5'inde strabismus, %6,2'sinde kırma kusuru, %2,5'inde görme kaybı, %6,2'sinde işitme sorunu saptanmıştır. %29,6'sında serebral palsi veya serebral palsi kriterlerini karşılamayan nörolojik muayene anormalliği saptanmıştır. Serebral palsi teşhisi konulanların oranı ise %11,1'dir. Hiçbir bebekte nistagmus görülmemiştir.

Tablo 4.5. Takipte olguların muayene özellikleri.

	N (%)
Strabismus	2 (2,5)
Nistagmus	0 (0,0)
Kırma kusuru	5 (6,2)
Görme kaybı	2 (2,5)
İşitme sorunu	5 (6,2)
Nörolojik muayenede patoloji	24 (29,6)
Serebral palsi	9 (11,1)

Olguların Bayley III değerlendirme sonuçları Tablo 4.6'da özetlenmiştir. Bilişsel bileşik puan median değeri 90,0 (minimum 55,0 - maksimum 105,0) bulunmuştur. Bayley bilişsel bileşik puan sonuçlarına göre bebeklerin %24,7'sinde herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikme tespit edilirken, %4,9'unda anlamlı düzeyde gelişimsel gecikme ve %19,8'inde hafif düzeyde gelişimsel gecikme tespit edilmiştir. Dil bileşik puan median değeri 89,0 (minimum 47,0 - maksimum 112,0) olarak bulunmuştur. Bayley dil bileşik puan sonuçlarına göre bebeklerin %32,1'inde herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikme tespit edilirken, %14,8'inde anlamlı düzeyde gelişimsel gecikme ve %17,3'ünde hafif düzeyde gelişimsel gecikme belirlenmiştir. Motor bileşik puan median değeri 90,0 (minimum 46,0 - maksimum 112,0) olarak saptanmıştır. Bayley motor bileşik puan sonuçlarına göre bebeklerin %30,9'unda herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikme tespit edilirken,

%6,2'sinde anlamlı düzeyde gelişimsel gecikme ve %24,7'sinde hafif düzeyde gelişimsel gecikme görülmüştür.

Tablo 4.6. Olguların gelişimsel gecikme oranları.

		N (%)
Bayley Bilişsel bileşik puan		90,0 (55,0-105,0)
Bayley bilişsel	Nörogelişimsel gecikme <85	20 (24,7)
	Normal ≥85	61 (75,3)
Bayley bilişsel (3 grup)	Anlamlı gelişimsel gecikme <70	4 (4,9)
	Hafif gelişimsel gecikme 70-84 puan	16 (19,8)
	Normal ≥85	61 (75,3)
Bayley Dil bileşik puan		89,0 (47,0-112,0)
Bayley dil	Nörogelişimsel gecikme<85	26 (32,1)
	Normal ≥85	55 (67,9)
Bayley dil (3 grup)	Anlamlı gelişimsel gecikme <70	12 (14,8)
	Hafif gelişimsel gecikme 70-84 puan	14 (17,3)
	Normal ≥85	55 (67,9)
Bayley Motor bileşik puan		90,0 (46,0-112,0)
Bayley motor	Nörogelişimsel gecikme <85	25 (30,9)
	Normal ≥85	56 (69,1)
Bayley motor (üç grup)	Anlamlı gelişimsel gecikme <70	5 (6,2)
	Hafif gelişimsel gecikme 70-84 puan	20 (24,7)
	Normal ≥85	56 (69,1)

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur

Bayley Bilişsel Alan Sonuçlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Prenatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Bilişsel alanda, düşük eğitim düzeyine sahip annelerin bebeklerinde nörogelişimsel gecikme oranı yüksek eğitim düzeyine sahip annelerin bebeklerine göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,017). Annesinde koryoamniyonit bulunan bebeklerde nörogelişimsel gecikme oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (p:0,045). Anne yaşı, yardımcı üreme teknikleri kullanımı, intrauterin gelişme geriliği, erken membran rüptürü, antenatal steroid kullanımı, antenatal magnezyum kullanımı, preeklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve plasental bozukluk değişkenleri ile bilişsel nörogelişimsel gecikme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.7. Prenatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley bilişsel		p
		NG gecikme	Normal	
		N (%)	N (%)	
Anne yaşı (yıl)*		33,4 ± 6,9	30,8 ± 5,7	0,141 ^a
Anne eğitim düzeyi	Düşük eğitim düzeyi	15 (35,7)	27 (64,3)	0,021 ^b
	Yüksek eğitim düzeyi (lise+üniversite)	5 (12,8)	34 (87,2)	
Yardımcı üreme teknikleri	Yok	16 (26,7)	44 (73,3)	0,486 ^b
	Var	4 (19,0)	17 (81,0)	
İntauterin gelişme geriliği	Yok	18 (23,4)	59 (76,6)	0,254 ^c
	Var	2 (50,0)	2 (50,0)	

Tablo 4.7 (Devam). Prenatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley bilişsel		p
		NG gecikme	Normal	
		N (%)	N (%)	
Erken membran rüptürü	Yok	17 (29,3)	41 (70,7)	0,126 ^b
	Var	3 (13,0)	20 (87,0)	
Koryoamniyonit	Yok	17 (22,1)	60 (77,9)	0,045^c
	Var	3 (75,0)	1 (25,0)	
Antenatal steroid	Yok	6 (42,9)	8 (57,1)	0,092 ^c
	Var	13 (20,3)	51 (79,7)	
Antenatal magnezyum	Yok	8 (23,5)	26 (76,5)	0,883 ^b
	Var	10 (25,0)	30 (75,0)	
Preeklampsia	Yok	16 (27,6)	42 (72,4)	0,337 ^b
	Var	4 (17,4)	19 (82,6)	
Kronik hipertansiyon	Yok	19 (24,1)	60 (75,9)	0,435 ^c
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)	
Gestasyonel diabetes	Yok	16 (22,9)	54 (77,1)	0,451 ^c
	Var	4 (36,4)	7 (63,6)	
Plasental bozukluk	Yok	16 (22,9)	54 (77,1)	0,451 ^c
	Var	4 (36,4)	7 (63,6)	

* Ortalama $\pm$ standart sapma değerler sunulmuştur, ^a Bağımsız Gruplarda T testi, ^b Kikare testi, ^c Fisher testi

Natal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Gebelik haftası ve grupları, doğum ağırlığı ve grupları, bebek cinsiyeti, sezaryen doğum, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları ile bilişsel nörogelişimsel gecikme ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.8. Natal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley bilişsel		p
		NG gecikme	Normal	
		N (%)	N (%)	
Gebelik haftası*		27,5 (24,5-31,3)	29,1 (24,2-31,6)	0,215 ^a
Gebelik haftası grupları	<28 hafta	10 (35,7)	18 (64,3)	0,094 ^b
	≥28 hafta	10 (18,9)	43 (81,1)	
Doğum ağırlığı (g)**		1119,6 $\pm$ 401,7	1197,8 $\pm$ 379,3	0,453 ^c
Doğum ağırlığı grupları	<1000 gr	8 (29,6)	19 (70,4)	0,493 ^b
	1000-1499 gr	10 (25,6)	29 (74,4)	
	1500 gr ve üstü	2 (13,3)	13 (86,7)	
Cinsiyet	Kız	12 (32,4)	25 (67,6)	0,138 ^b
	Erkek	8 (18,2)	36 (81,8)	
Sezaryen	Yok	1 (16,7)	5 (83,3)	>0,999 ^d
	Var	19 (25,3)	56 (74,7)	
1. Dakika APGAR skoru*		4,0 (0,0-8,0)	5,0 (1,0-8,0)	0,341 ^a
5. Dakika APGAR skoru*		6,5 (1,0-9,0)	8,0 (4,0-10,0)	0,071 ^a

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ** Ortalama $\pm$ standart sapma değerler sunulmuştur

^a Mann Whitney U testi, ^b Kikare testi, ^c Bağımsız gruplarda T testi, ^d Fisher testi

Postnatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.9’da gösterilmiştir. Periventriküler lökomalazisi bulunanlarda ve konvülziyon geçirenlerde bilişsel nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla p:0,020 ve p:0,030). Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan ve

bulunmayan hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı duyma oranları benzer iken bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre non invaziv mekanik ventilasyon süreleri anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (p:0,042). Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı ile doğumda entübasyon, sürfaktan tedavisi, respiratuvar distres sendromu, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, oksijen ihtiyacı ve tedavi süresi, hipotansiyon, inotrop ihtiyacı, intraventriküler kanama, hidrocefali, patent duktus arteriyozus, PDA medikal tedavisi ve ligasyonu değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Benzer şekilde erken sepsis geçirenlerde (p:0,007), eritrosit transfüzyonu alanlarda (p:0,021), bronkopulmoner displazi tanısı alanlarda (p:0,031) ve NEK cerrahisi geçirenlerde (p:0,030) bilişsel nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre kullanılan remifentanil dozu anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,037). Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı ile geç sepsis, nekrotizan enterokolit, hiperglisemi, hipoglisemi, trombosit süspansiyonu transfüzyonu, orta-ağır BPD, steroid tedavisi, prematüre retinopatisi, total parenteral nutrisyon, total parenteral nutrisyon süresi, anestezi ajan tedavisi, fentanil dozu, deksmedetomidin dozu, midazolam dozu ve yatış süresi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.9. Postnatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley bilişsel		p
		NG gecikme	Normal	
		N (%)	N (%)	
Doğumda entübasyon	Yok	5 (20,8)	19 (79,2)	0,601 ^a
	Var	15 (26,3)	42 (73,7)	
Sürfaktan tedavisi	Yok	2 (12,5)	14 (87,5)	0,333 ^b
	Var	18 (27,7)	47 (72,3)	
Respiratuvar distres sendromu	Yok	2 (13,3)	13 (86,7)	0,336 ^b
	Var	18 (27,3)	48 (72,7)	
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	2 (11,1)	16 (88,9)	0,214 ^b
	Var	18 (28,6)	45 (71,4)	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		4,0 (1,0-58,0)	4,0 (1,0-53,0)	0,435 ^c
Non İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	0 (0,0)	2 (100,0)	>0,999 ^b
	Var	20 (25,3)	59 (74,7)	
Non İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		34,0 (1,0-126,0)	14,0 (1,0-81,0)	0,042^c
Oksijen ihtiyacı	Yok	0 (0,0)	1 (100,0)	>0,999 ^b
	Var	20 (25,0)	60 (75,0)	
Oksijen tedavisi (gün)		42,0 (1,0-165,0)	21,0 (1,0-128,0)	0,063 ^c
Hipotansiyon	Yok	16 (23,5)	52 (76,5)	0,726 ^b
	Var	4 (30,8)	9 (69,2)	
İnotrop ihtiyacı	Yok	16 (23,5)	52 (76,5)	0,726 ^b
	Var	4 (30,8)	9 (69,2)	
İntraventriküler kanama	Yok	16 (25,0)	48 (75,0)	>0,999 ^b
	Evre 1-2	3 (21,4)	11 (78,6)	
	Evre 3-PVHI	1 (33,3)	2 (66,7)	

Tablo 4.9 (Devam). Postnatal faktörlerin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley bilişsel		p
		NG gecikme	Normal	
		N (%)	N (%)	
Periventriküler lökomalazi	Yok	12 (18,5)	53 (81,5)	0,020^b
	Var	8 (50,0)	8 (50,0)	
Hidroresefali	Yok	20 (25,0)	60 (75,0)	>0,999 ^b
	Var	0 (0,0)	1 (100,0)	
Konvülziyon	Yok	16 (21,3)	59 (78,7)	0,030^b
	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	
Patent duktus arteriyozus	Yok	9 (20,0)	36 (80,0)	0,274 ^a
	Var	11 (30,6)	25 (69,4)	
PDA medikal tedavisi	Yok	14 (23,7)	45 (76,3)	0,742 ^a
	Var	6 (27,3)	16 (72,7)	
PDA ligasyon tedavisi	Yok	20 (25,0)	60 (75,0)	>0,999 ^b
	Var	0 (0,0)	1 (100,0)	
Erken sepsis	Yok	9 (16,1)	47 (83,9)	0,007^a
	Var	11 (44,0)	14 (56,0)	
Geç sepsis	Yok	7 (18,4)	31 (81,6)	0,219 ^a
	Var	13 (30,2)	30 (69,8)	
Nekrotizan enterokolit	Yok	16 (22,2)	56 (77,8)	0,214 ^b
	Var	4 (44,4)	5 (55,6)	
NEK cerrahisi	Yok	16 (21,3)	59 (78,7)	0,030^b
	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	
Hiperglisemi	Yok	18 (25,4)	53 (74,6)	>0,999 ^b
	Var	2 (20,0)	8 (80,0)	
Hipoglisemi	Yok	18 (23,4)	59 (76,6)	0,254 ^b
	Var	2 (50,0)	2 (50,0)	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu	Yok	8 (16,0)	42 (84,0)	0,021^a
	Var	12 (38,7)	19 (61,3)	
Trombosit süspansiyonu transfüzyonu	Yok	17 (23,0)	57 (77,0)	0,356 ^b
	Var	3 (42,9)	4 (57,1)	
Bronkopulmoner displazi	Yok	8 (16,3)	41 (83,7)	0,031^b
	Var	12 (37,5)	20 (62,5)	
Orta-ağır BPD	Yok	13 (21,0)	49 (79,0)	0,223 ^b
	Var	7 (36,8)	12 (63,2)	
Steroid tedavisi	Yok	13 (21,0)	49 (79,0)	0,223 ^b
	Var	7 (36,8)	12 (63,2)	
Prematüre retinopatisi	Yok	7 (17,1)	34 (82,9)	0,096 ^b
	Evre 1	9 (27,3)	24 (72,7)	
	Evre 2	2 (66,7)	1 (33,3)	
	Evre 3	2 (50,0)	2 (50,0)	
Total parenteral nutrisyon	Yok	0 (0,0)	3 (100,0)	0,571 ^b
	Var	20 (25,6)	58 (74,4)	
Total parenteral nutrsiyon süresi (gün)*		16,0 (5,0-120,0)	12,0 (3,0-71,0)	0,808 ^c
Anestezik ajan tedavisi	Yok	13 (21,7)	47 (78,3)	0,378 ^a
	Var	7 (33,3)	14 (66,7)	
Fentanil dozu (mg/kg)*		0,6 (0,6-0,6)	240 (240-240)	>0,999 ^c
Deksmedetomidin dozu (mg/kg)*		0,1 (0,1-0,1)	0,3 (0,3-0,3)	>0,999 ^c
Remifentanil dozu (mg/kg)*		3,0 (0,7-11,7)	0,7 (0,2-7,1)	0,037^c
Midazolam dozu (mg/kg)*		7,2 (1,2-24,7)	5,8 (2,4-21,6)	0,530 ^c
Yatış süresi (gün)*		64 (12-165)	52 (1-149)	0,288 ^c

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur ^a Kikare testi, ^b Fisher testi, ^c Mann Whitney U testi

Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri tablo 4.10'da gösterilmiştir. Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı ile yaş, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.10. Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri.

	Bayley bilişsel		p
	NG gecikme	Normal	
	Ortalama $\pm$ Std Sapma	Ortalama $\pm$ Std Sapma	
Düzeltilmiş yaş (ay)*	23,0 (12,0-32,0)	22,0 (12,0-40,0)	0,680 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	10,6 $\pm$ 2,0	11,6 $\pm$ 2,4	0,106 ^b
Vücut ağırlığı z skoru	-0,8 $\pm$ 1,1	-0,4 $\pm$ 0,9	0,097 ^b
Boy (cm)	82,8 $\pm$ 7,6	84,4 $\pm$ 9,3	0,588 ^b
Boy z skoru*	-0,8 (-2,2-0,7)	-0,6 (-2,1-1,2)	0,569 ^a
Baş çevresi (cm)	46,9 $\pm$ 1,6	47,4 $\pm$ 1,7	0,295 ^b
Baş çevresi z skoru	-0,7 $\pm$ 1,1	-0,6 $\pm$ 0,8	0,480 ^b

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ^a MannWhitney U testi, ^b Bağımsız gruplarda T testi

Bayley Dil Gelişimi Sonuçlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Prenatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri faktörler tablo 4.11’de gösterilmiştir. Anne yaşı, anne eğitim düzeyi, yardımcı üreme teknikleri kullanımı, intrauterin gelişme geriliği, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, antenatal steroid kullanımı, antenatal magnezyum kullanımı, preeklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel diyabet ve plasental bozukluk değişkenleri ile dil alanında nörogelişimsel gecikme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.11. Prenatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley dil		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Anne yaşı (yıl)*		31,8 $\pm$ 6,0	31,3 $\pm$ 6,1	0,540 ^a
Anne eğitim düzeyi	Düşük eğitim düzeyi	15 (35,7)	27 (64,3)	0,469 ^b
	Yüksek eğitim düzeyi	11 (28,2)	28 (71,8)	
Yardımcı üreme teknikleri kullanımı	Yok	21 (35,0)	39 (65,0)	0,344 ^b
	Var	5 (23,8)	16 (76,2)	
İntauterin gelişme geriliği	Yok	25 (32,5)	52 (67,5)	>0,999 ^c
	Var	1 (25,0)	3 (75,0)	
Erken membran rüptürü	Yok	19 (32,8)	39 (67,2)	0,840 ^b
	Var	7 (30,4)	16 (69,6)	
Koryoamniyonit	Yok	23 (29,9)	54 (70,1)	0,095 ^c
	Var	3 (75,0)	1 (25,0)	
Antenatal steroid	Yok	3 (21,4)	11 (78,6)	0,529 ^b
	Var	22 (34,4)	42 (65,6)	
Antenatal magnezyum	Yok	9 (26,5)	25 (73,5)	0,429 ^b
	Var	14 (35,0)	26 (65,0)	
Preeklampsi	Yok	18 (31,0)	40 (69,0)	0,745 ^b
	Var	8 (34,8)	15 (65,2)	
Kronik hipertansiyon	Yok	25 (31,6)	54 (68,4)	0,542 ^c
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)	
Gestasyonel diyabet	Yok	22 (31,4)	48 (68,6)	0,739 ^c
	Var	4 (36,4)	7 (63,6)	
Plasental bozukluk	Yok	23 (32,9)	47 (67,1)	>0,999 ^c
	Var	3 (27,3)	8 (72,7)	

* Ortalama $\pm$ standart sapma değerler sunulmuştur, ^a Bağımsız Gruplarda T testi, ^b Kikare testi, ^c Fisher testi

Natal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.11’de gösterilmiştir. Gebelik haftası ve grupları, doğum ağırlığı ve grupları, bebek cinsiyeti, sezaryen doğum, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları ile dil alanında nörogelişimsel gecikme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.12. Natal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley dil		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Gebelik haftası*		28,2 (24,5-31,6)	29,2 (24,2-31,6)	0,176 ^a
Gebelik haftası grupları	<28 hafta	10 (35,7)	18 (64,3)	0,612 ^b
	≥28 hafta	16 (30,2)	37 (69,8)	
Doğum ağırlığı (g)**		1198,7 ± 402,0	1168,9 ± 378,4	0,840 ^c
Doğum ağırlığı grupları	<1000 gr	9 (33,3)	18 (66,7)	0,883 ^b
	1000-1499 gr	13 (33,3)	26 (66,7)	
	1500 gr ve üstü	4 (26,7)	11 (73,3)	
Cinsiyet	Kız	12 (32,4)	25 (67,6)	0,953 ^b
	Erkek	14 (31,8)	30 (68,2)	
Sezaryen	Yok	1 (16,7)	5 (83,3)	0,658 ^d
	Var	25 (33,3)	50 (66,7)	
1. Dakika APGAR skoru*		5,0 (2,0-8,0)	5,0 (0,0-8,0)	0,310 ^a
5. Dakika APGAR skoru*		7,0 (4,0-9,0)	8,0 (1,0-10,0)	0,399 ^a

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ** Ortalama ± standart sapma değerler sunulmuştur

^a Mann Whitney U testi, ^b Kikare testi, ^c Bağımsız gruplarda T testi, ^d Fisher testi

Postnatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.13’te gösterilmiştir. Dil alanında nörogelişimsel gecikme varlığı ile doğumda entübasyon uygulanması, sürfaktan tedavisi, respiratuvar distres sendromu, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi, oksijen destek tedavisi ihtiyacı ve tedavi süresi, hipotansiyon, inotrop ihtiyacı, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, hidrosefali, konvülziyon, patent duktus arteriyozus, PDA medikal tedavisi ve ligasyonu değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Erken sepsis geçirenlerde (p:0,002) ve NEK cerrahisi geçirenlerde (p:0,012) dil alanında nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Dil alanında nörogelişimsel gecikme varlığı ile geç sepsis, NEK, hiperglisemi, hipoglisemi, eritrosit transfüzyonu, trombosit süspansiyonu transfüzyonu, BPD, orta-ağır BPD, steroid tedavisi, ROP, total parenteral nutrisyon, TPN süresi, anestezi ajan tedavisi, fentanil dozu, remifentanil dozu, deksmedetomidin dozu, midazolam dozu ve yatış süresi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.13. Postnatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley dil		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Doğumda entübasyon	Yok	7 (29,2)	17 (70,8)	0,714 ^a
	Var	19 (33,3)	38 (66,7)	
Sürfaktan tedavisi	Yok	3 (18,8)	13 (81,3)	0,202 ^a
	Var	23 (35,4)	42 (64,6)	
Respiratuvar distres sendromu	Yok	4 (26,7)	11 (73,3)	0,764 ^b
	Var	22 (33,3)	44 (66,7)	
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	5 (27,8)	13 (72,2)	0,656 ^a
	Var	21 (33,3)	42 (66,7)	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		13,0 (1,0-58,0)	2,5 (1,0-53,0)	0,139 ^c
Non İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	1 (50,0)	1 (50,0)	0,542 ^b
	Var	25 (31,6)	54 (68,4)	
Non İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		30,0 (1,0-126,0)	13,0 (1,0-81,0)	0,116 ^c
Oksijen destek tedavisi ihtiyacı	Yok	0 (0,0)	1 (100,0)	>0,999 ^b
	Var	26 (32,5)	54 (67,5)	
Oksijen tedavisi (gün)*		34,5 (1,0-165,0)	21,0 (1,0-128,0)	0,219 ^c
Hipotansiyon	Yok	19 (27,9)	49 (72,1)	0,103 ^a
	Var	7 (53,8)	6 (46,2)	
İnotrop ihtiyacı	Yok	19 (27,9)	49 (72,1)	0,103 ^a
	Var	7 (53,8)	6 (46,2)	
İntraventriküler kanama	Yok	21 (32,8)	43 (67,2)	>0,999 ^b
	Evre 1-2	4 (28,6)	10 (71,4)	
	Evre 3-PVHI	1 (33,3)	2 (66,7)	
Periventriküler lökomalazi	Yok	19 (29,2)	46 (70,8)	0,265 ^a
	Var	7 (43,8)	9 (56,3)	
Hidrosefali	Yok	26 (32,5)	54 (67,5)	>0,999 ^b
	Var	0 (0,0)	1 (100,0)	
Konvülsiyon	Yok	22 (29,3)	53 (70,7)	0,080 ^b
	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	
Patent duktus arteriyozus	Yok	12 (26,7)	33 (73,3)	0,242 ^a
	Var	14 (38,9)	22 (61,1)	
PDA medikal tedavisi	Yok	17 (28,8)	42 (71,2)	0,300 ^a
	Var	9 (40,9)	13 (59,1)	
PDA ligasyon tedavisi	Yok	26 (32,5)	54 (67,5)	>0,999 ^b
	Var	0 (0,0)	1 (100,0)	
Erken sepsis	Yok	12 (21,4)	44 (78,6)	0,002^a
	Var	14 (56,0)	11 (44,0)	
Geç sepsis	Yok	10 (26,3)	28 (73,7)	0,295 ^a
	Var	16 (37,2)	27 (62,8)	
Nekrotizan enterokolit	Yok	21 (29,2)	51 (70,8)	0,138 ^b
	Var	5 (55,6)	4 (44,4)	
NEK cerrahisi	Yok	21 (28,0)	54 (72,0)	0,012^b
	Var	5 (83,3)	1 (16,7)	
Hiperglisemi	Yok	21 (29,6)	50 (70,4)	0,278 ^b
	Var	5 (50,0)	5 (50,0)	
Hipoglisemi	Yok	25 (32,5)	52 (67,5)	>0,999 ^b
	Var	1 (25,0)	3 (75,0)	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu	Yok	13 (26,0)	37 (74,0)	0,135 ^a
	Var	13 (41,9)	18 (58,1)	
Trombosit süspansiyonu transfüzyonu	Yok	24 (32,4)	50 (67,6)	>0,999 ^b
	Var	2 (28,6)	5 (71,4)	
Bronkopulmoner displazi	Yok	12 (24,5)	37 (75,5)	0,070 ^a
	Var	14 (43,8)	18 (56,3)	
Orta-ağır BPD	Yok	17 (27,4)	45 (72,6)	0,103 ^a
	Var	9 (47,4)	10 (52,6)	

Tablo 4.13 (Devam). Postnatal faktörlerin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley dil		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Steroid tedavisi	Yok	17 (27,4)	45 (72,6)	0,103 ^a
	Var	9 (47,4)	10 (52,6)	
Prematüre retinopatisi	Yok	14 (34,1)	27 (65,9)	0,306 ^b
	Evre 1	8 (24,2)	25 (75,8)	
	Evre 2	2 (66,7)	1 (33,3)	
	Evre 3	2 (50,0)	2 (50,0)	
Total parenteral nutrisyon	Yok	1 (33,3)	2 (66,7)	>0,999 ^b
	Var	25 (32,1)	53 (67,9)	
Total parenteral nutfiyon süresi (gün)		17,0 (3,0-120,0)	12,0 (3,0-71,0)	0,277 ^v
Anestezik ajan tedavisi	Yok	17 (28,3)	43 (71,7)	0,220 ^a
	Var	9 (42,9)	12 (57,1)	
Fentanil dozu (mg/kg)*		0,6 (0,6-0,6)	240,0 (240,0-240,0)	>0,999 ^c
Deksmedetomidin dozu (mg/kg)*		0,1 (0,1-0,1)	0,3 (0,3-0,3)	>0,999 ^c
Remifentanil dozu (mg/kg)*		1,7 (0,2-11,7)	1,1 (0,3-7,1)	0,606 ^c
Midazolam dozu (mg/kg)*		6,7 (1,2-24,7)	5,8 (2,4-21,6)	0,639 ^c
Yatış süresi (gün)*		60,0 (1,0-165,0)	52,0 (9,0-149,0)	0,371 ^c

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur

^a Kikare testi, ^b Fisher testi, ^c Mann Whitney U testi

Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley bilişsel puanı üzerindeki etkileri tablo 4.14'te gösterilmiştir. Dil alanında nörogelişimsel gecikme varlığı ile düzeltilmiş yaş, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.14. Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley dil puanı üzerindeki etkileri.

	Bayley dil		p
	NG gecikme	Normal	
	Ortalama ± Std Sapma	Ortalama ± Std Sapma	
Düzeltilmiş yaş (ay)*	21,5 (12,0-32,0)	25,0 (12,0-40,0)	0,261 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	10,8 ± 2,0	11,6 ± 2,4	0,235 ^b
Vücut ağırlığı z skoru	-0,6 ± 1,1	-0,4 ± 0,9	0,387 ^b
Boy (cm)	82,7 ± 6,9	84,6 ± 9,7	0,491 ^b
Boy z skoru*	-0,7 (-2,0-1,2)	-0,6 (-2,2-1,2)	0,899 ^a
Baş çevresi (cm)	47,0 ± 1,6	47,4 ± 1,8	0,381 ^b
Baş çevresi z skoru	-0,7 ± 0,9	-0,6 ± 0,8	0,436 ^b

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ^a MannWhitney U testi, ^b Bağımsız gruplarda T testi

Bayley Motor Alan Sonuçlarını Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi

Prenatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Preeklampsi gelişen annelerin bebeklerinde motor nörogelişimsel gecikme oranı gelişmeyen annelerin bebeklerine göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,007). Anne yaşı, anne eğitim düzeyi, yardımcı üreme teknikleri kullanımı öyküsü, intrauterin gelişme geriliği, erken membran rüptürü, koryoamniyonit, antenatal steroid kullanımı, antenatal magnezyum kullanımı, preeklampsi, kronik hipertansiyon, gestasyonel

diyabet ve plasental bozukluk değişkenleri ile motor nörogelişimsel gecikme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.15. Prenatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley Motor		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Anne yaşı (yıl)*		33,7 ± 6,8	30,4 ± 5,5	0,064 ^a
Anne eğitim düzeyi	Düşük eğitim düzeyi	13 (31,0)	29 (69,0)	0,986 ^a
	Yüksek eğitim düzeyi	12 (30,8)	27 (69,2)	
Yardımcı üreme teknikleri	Yok	18 (30,0)	42 (70,0)	0,776 ^a
	Var	7 (33,3)	14 (66,7)	
İntauterin gelişme geriliği	Yok	24 (31,2)	53 (68,8)	>0,999 ^b
	Var	1 (25,0)	3 (75,0)	
Erken membran rüptürü	Yok	18 (31,0)	40 (69,0)	0,958 ^v
	Var	7 (30,4)	16 (69,6)	
Koryoamniyonit	Yok	25 (32,5)	52 (67,5)	0,306 ^b
	Var	0 (0,0)	4 (100,0)	
Antenatal steroid	Yok	4 (28,6)	10 (71,4)	>0,999 ^b
	Var	21 (32,8)	43 (67,2)	
Antenatal magnezyum	Yok	11 (32,4)	23 (67,6)	0,989 ^a
	Var	13 (32,5)	27 (67,5)	
Preeklampsi	Yok	23 (39,7)	35 (60,3)	0,007^b
	Var	2 (8,7)	21 (91,3)	
Kronik hipertansiyon	Yok	24 (30,4)	55 (69,6)	0,525 ^b
	Var	1 (50,0)	1 (50,0)	
Gestasyonel diyabet	Yok	20 (28,6)	50 (71,4)	0,301 ^b
	Var	5 (45,5)	6 (54,5)	
Plasental bozukluk	Yok	20 (28,6)	50 (71,4)	0,301 ^b
	Var	5 (45,5)	6 (54,5)	

* Ortalama ± standart sapma değerler sunulmuştur, ^a Bağımsız Gruplarda T testi, ^b Kikare testi, ^c Fisher testi

Natal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.16’da gösterilmiştir. Motor nörogelişimsel gecikme varlığı ile gebelik haftası ve grupları, doğum ağırlığı ve grupları, bebek cinsiyeti, sezaryen doğum, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.16. Natal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley motor		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Gebelik haftası *		28,3 (25,0-31,3)	29,1 (24,2-31,6)	0,192 ^a
Gebelik haftası grupları	<28 hafta	11 (39,3)	17 (60,7)	0,233 ^b
	≥28 hafta	14 (26,4)	39 (73,6)	
Doğum ağırlığı (g) **		1066,4 ± 313,2	1228,5 ± 404,1	0,074 ^c
Doğum ağırlığı grupları	<1000 gr	10 (37,0)	17 (63,0)	0,080 ^b
	1000-1499 gr	14 (35,9)	25 (64,1)	
	1500 gr ve üstü	1 (6,7)	14 (93,3)	
Cinsiyet	Kız	13 (35,1)	24 (64,9)	0,445 ^b
	Erkek	12 (27,3)	32 (72,7)	
Sezaryen	Yok	0 (0,0)	6 (100,0)	0,170 ^d
	Var	25 (33,3)	50 (66,7)	
1. Dakika APGAR skoru *		5,0 (0,0-8,0)	5,0 (1,0-8,0)	0,472 ^a
5. Dakika APGAR skoru *		7,0 (1,0-9,0)	8,0 (4,0-10,0)	0,669 ^a

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ** Ortalama ± standart sapma değerler sunulmuştur

^a Mann Whitney U testi, ^b Kikare testi, ^c Bağımsız gruplarda T testi, ^d Fisher testi

Postnatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri Tablo 4.17’de gösterilmiştir. Sürfaktan tedavisi alanlarda (p:0,017), respiratuvar distres sendromu yaşayanlarda (p:0,030), invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olanlarda (p:0,008), periventriküler lökomalazi gelişenlerde (p:0,031), patent duktus arteriyozus tanısı bulunanlarda (p:0,001), PDA için medikal tedavi alanlarda (p:0,023) motor nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Motor nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan ve bulunmayan hastalarda non invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı duyma ve oksijen tedavisine ihtiyaç duyma oranları benzer olmakla birlikte motor nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre noninvaziv mekanik ventilasyon süreleri (p:0,004) ve oksijen tedavisi süreleri anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (p:0,010). Motor nörogelişimsel gecikme varlığı ile doğumda entübasyon, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, oksijen destek tedavisi ihtiyacı, hipotansiyon, inotrop ihtiyacı, intraventriküler kanama, hidrosefali, konvülziyon ve PDA ligasyon tedavisi değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Benzer şekilde bronkopulmoner displazi tanısı alanlarda (p:0,003) motor nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Post hoc analizlere göre prematüre retinopatisi olmayanlarda evre 1 düzeyinde prematüre retinopatisi olanlara göre motor nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,036). Motor nörogelişimsel gecikme bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre hastane yatış süreleri (p:0,004) anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (p:0,013). Motor nörogelişimsel gecikme varlığı ile erken sepsis, geç sepsis, nekrotizan enterokolit, NEK cerrahisi, hiperglisemi, hipoglisemi, eritrosit transfüzyonu, trombosit

süspansiyonu transfüzyonu, orta-ağır BPD varlığı, steroid tedavisi, total parenteral nutrisyon, total parenteral nutrisyon süresi, anestezi ajan tedavisi, fentanil dozu, remifentanil dozu, deksmedetomidin dozu ve midazolam dozu değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.17. Postnatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley motor		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Doğumda entübasyon	Yok	5 (20,8)	19 (79,2)	0,205 ^a
	Var	20 (35,1)	37 (64,9)	
Süpfaktan tedavisi	Yok	1 (6,3)	15 (93,8)	0,017^b
	Var	24 (36,9)	41 (63,1)	
Respiratuvar distres sendromu	Yok	1 (6,7)	14 (93,3)	0,030^b
	Var	24 (36,4)	42 (63,6)	
İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	1 (5,6)	17 (94,4)	0,008^a
	Var	24 (38,1)	39 (61,9)	
İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		4,0 (1,0-58,0)	4,0 (1,0-53,0)	0,727 ^c
Non İnvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı	Yok	0 (0,0)	2 (100,0)	>0,999 ^b
	Var	25 (31,6)	54 (68,4)	
Non İnvaziv mekanik ventilasyon süresi (gün)*		34,0 (3,0-126,0)	13,5 (1,0-74,0)	0,004^c
Oksijen ihtiyacı	Yok	0 (0,0)	1 (100,0)	>0,999 ^b
	Var	25 (31,3)	55 (68,8)	
Oksijen tedavisi (gün)*		48,0 (4,0-165,0)	20,0 (1,0-128,0)	0,010^c
Hipotansiyon	Yok	20 (29,4)	48 (70,6)	0,527 ^b
	Var	5 (38,5)	8 (61,5)	
İnotrop ihtiyacı	Yok	20 (29,4)	48 (70,6)	0,527 ^b
	Var	5 (38,5)	8 (61,5)	
İntraventriküler kanama	Yok	20 (31,3)	44 (68,8)	>0,999 ^b
	Evre 1-2	4 (28,6)	10 (71,4)	
	Evre 3-PVHI	1 (33,3)	2 (66,7)	
Periventriküler lökomalazi	Yok	16 (24,6)	49 (75,4)	0,031^b
	Var	9 (56,3)	7 (43,8)	
Hidrosefali	Yok	25 (31,3)	55 (68,8)	>0,999 ^b
	Var	0 (0,0)	1 (100,0)	
Konvülsiyon	Yok	21 (28,0)	54 (72,0)	0,070 ^b
	Var	4 (66,7)	2 (33,3)	
Patent duktus arteriyozus	Yok	7 (15,6)	38 (84,4)	0,001^a
	Var	18 (50,0)	18 (50,0)	
PDA medikal tedavisi	Yok	14 (23,7)	45 (76,3)	0,023^a
	Var	11 (50,0)	11 (50,0)	
PDA ligasyon tedavisi	Yok	24 (30,0)	56 (70,0)	0,309 ^b
	Var	1 (100,0)	0 (0,0)	
Erken sepsis	Yok	17 (30,4)	39 (69,6)	0,882 ^a
	Var	8 (32,0)	17 (68,0)	
Geç sepsis	Yok	9 (23,7)	29 (76,3)	0,188 ^a
	Var	16 (37,2)	27 (62,8)	
Nekrotizan enterokolit	Yok	22 (30,6)	50 (69,4)	>0,999 ^b
	Var	3 (33,3)	6 (66,7)	
NEK cerrahisi	Yok	22 (29,3)	53 (70,7)	0,366 ^b
	Var	3 (50,0)	3 (50,0)	
Hiperglisemi	Yok	20 (28,2)	51 (71,8)	0,271 ^b
	Var	5 (50,0)	5 (50,0)	
Hipoglisemi	Yok	23 (29,9)	54 (70,1)	0,583 ^b
	Var	2 (50,0)	2 (50,0)	

Tablo 4.17 (Devam). Postnatal faktörlerin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.

		Bayley motor		p
		NG gecikme	Normal	
		n (%)	n (%)	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu	Yok	12 (24,0)	38 (76,0)	0,089 ^a
	Var	13 (41,9)	18 (58,1)	
Trombosit süspansiyonu transfüzyonu	Yok	21 (28,4)	53 (71,6)	0,194 ^b
	Var	4 (57,1)	3 (42,9)	
Bronkopulmoner displazi	Yok	9 (18,4)	40 (81,6)	0,003^a
	Var	16 (50,0)	16 (50,0)	
Orta-ağır BPD	Yok	18 (29,0)	44 (71,0)	0,519 ^a
	Var	7 (36,8)	12 (63,2)	
Steroid tedavisi	Yok	18 (29,0)	44 (71,0)	0,519 ^a
	Var	7 (36,8)	12 (63,2)	
Prematüre retinopatisi	Yok	9 (22,0)	32 (78,0)	0,036^b
	Evre 1	12 (36,4)	21 (63,6)	
	Evre 2	3 (100,0)	0 (0,0)	
	Evre 3	1 (25,0)	3 (75,0)	
Total parenteral nutrisyon	Yok	0 (0,0)	3 (100,0)	0,549 ^b
	Var	25 (32,1)	53 (67,9)	
Total parenteral nutrisyon süresi (gün)*		17,0 (5,0-120,0)	12,0 (3,0-63,0)	0,081 ^c
Anestezik ajan tedavisi	Yok	19 (31,7)	41 (68,3)	0,792 ^a
	Var	6 (28,6)	15 (71,4)	
Fentanil dozu (mg/kg) *		0,6 (0,6-0,6)	240 (240-240)	>0,999 ^c
Deksmedetomidin dozu (mg/kg) *		0,1 (0,1-0,1)	0,3 (0,3-0,3)	>0,999 ^c
Remifentanil dozu (mg/kg) *		4,0 (0,7-11,7)	1,1 (0,2-7,1)	0,104 ^c
Midazolam dozu (mg/kg) *		13,4 (6,7-24,7)	4,8 (1,2-21,6)	0,073 ^c
Yatış süresi (gün) *		67,0 (12,0-165,0)	49,0 (1,0-149,0)	0,013^c

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ^a Kikare testi, ^b Fisher testi, ^c Mann Whitney U testi

Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri tablo 4.18’de gösterilmiştir. Motor nörogelişimsel gecikme grubunda test sonucu normal olan gruba göre ortalama vücut ağırlığı (p:0,016), boy (p:0,026) ve baş çevresi ölçümleri (p:0,049) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur. İncelenen diğer parametreler ile motor nörogelişimsel gecikme varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 4.18. Antropometrik muayene özelliklerinin Bayley motor puanı üzerindeki etkileri.

	Bayley motor		p
	NG gecikme	Normal	
	Ortalama ± Std Sapma	Ortalama ± Std Sapma	
Düzeltilmiş yaş (ay)*	21,0 (12,0-32,0)	22,5 (12,0-40,0)	0,056 ^a
Vücut ağırlığı (kg)	10,3 ± 1,7	11,8 ± 2,4	0,016^b
Vücut ağırlığı z skoru	-0,6 ± 1,0	-0,4 ± 0,9	0,276 ^b
Boy (cm)	80,5 ± 7,7	85,5 ± 9,0	0,026^b
Boy z skoru*	-0,9 (-2,0-0,9)	-0,3 (-2,2-1,2)	0,105 ^a
Baş çevresi (cm)	46,7 ± 1,6	47,5 ± 1,7	0,049^b
Baş çevresi z skoru	-0,6 ± 1,0	-0,6 ± 0,7	0,437 ^b

* Median (minimum-maksimum) değerler sunulmuştur, ^a MannWhitney U testi, ^b Bağımsız gruplarda T testi

5. TARTIŞMA

Maternal faktörler, ileri anne yaşı, yardımcı üreme tekniklerinin kullanımındaki artış ve buna bağlı çoğul gebelik sıklığındaki artış nedeniyle tüm dünyada preterm doğum oranı artmaktadır. Dünyada prematüre doğumların oranı %11 olup yılda ortalama 15 milyon prematüre doğum meydana gelmektedir(145).

Ülkemizde yayınlanan Sağlık Bakanlığı yıllık istatistik verilerine göre 2021 yılında 127.687 bebek prematüre dünyaya gelmiştir. Prematüre doğumlar toplam doğumların %12,2'sini oluşturmaktadır. Prematüre doğumların %88,5'i 32-36 haftalık iken, %11,5'i 32 haftanın altında dünyaya gelmiştir(3). Perinatoloji ve neonatoloji alanındaki tıbbi ve teknolojik gelişmeler, antanetal steroid ve sürfaktan tedavilerinin uygulanması ile preterm bebeklerin mortalite oranları düşmüş, daha küçük gebelik haftalarında doğan bebeklerin sağkalım şansı artmıştır(10). Prematüre bebekler motor gerilik, serebral palsy, bilişsel bozukluklar, düşük zeka testi skorları, işitme-görme sorunları gibi duyuşsal problemler, dil gelişim sorunları, akademik başarıda düşüklük, psikolojik ve fonksiyonel birçok nörogelişimsel sorunla karşı karşıya kalmaktadır(5). Preterm doğumun kendisi beyin gelişimini ve maturasyonu etkilemektedir(90). Nöronal migrasyon, nöronal farklılaşma, akson ve dendritlerin gelişimi, sinapsların oluşumu, miyelinizasyon ve programlanma büyük ölçüde gebeliğin son 6 haftasında meydana gelmektedir(10). Dolayısı ile gebelik haftası düştükçe etkilenme kaçınılmaz olmaktadır. Prenatal, natal ve postnatal komorbiditeler, sosyoekonomik ve demografik faktörler, erken preterm bebeklerde nörogelişimi etkileyen risk faktörlerindendir(7).

5.1. NÖROGELİŞİMSEL GECİKME İNSİDANSI

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde serebral palsy sıklığı %9-17 arasında bildirilmiştir(100–102). Erdem ve ark. ülkemizde 34 gebelik haftasından önce doğan 62 bebek ile yaptıkları çalışmada düzeltilmiş 12-24. ayda nörolojik muayenede anormallik oranının %24.5 olduğunu ve %14.5'inde serebral palsy saptandığını bildirmişlerdir(146). Uzun dönem izlemlerde prematüre doğmuş çocukların 5-7 yaşına geldiklerinde %25-30'unda şaşılık, %20-25'inde ambliyopi ve kırma kusuru saptanmıştır(111). Adams-Chapman ve ark. çalışmasında 28 gebelik haftasından önce doğan

pretermilerin %21.5 nörolojik muayene anormallik, %11,7'sinde serebral palsy, %3'ünde işitme sorunları, %1'inde görme sorunları saptanmıştır. Bayley değerlendirmesine göre %10'unda anlamlı bilişsel gecikme, %28'inde hafif bilişsel gecikme; %13'ünde anlamlı motor gecikme, %31'inde hafif düzeyde motor alanda gecikme saptanmıştır(147). Agarwal ve ark. çalışmasında bilişsel anlamlı gecikme %6, dil alanında anlamlı gecikme %18, motor anlamlı gecikme %5; serebral palsy %4, sağırılık %2 oranında görülmüş olup körlük saptanmamıştır(148). <28 gebelik haftasında doğan 456 bebeğin düzeltilmiş 30. ayda değerlendirildiği bir çalışmada bilişsel alanda %5 oranında hafif gecikme, %6.3 anlamlı gecikme olmak üzere toplamda %11.3'ünde; dil alanında %9.4 hafif, %6.6 anlamlı gecikme olmak üzere %16 oranında; motor alanda %9.7 hafif, %5.5 anlamlı olmak üzere %15.2 oranında gecikme saptanmıştır. Serebral palsy %7, görme kusuru %3.7, işitme kusuru %0.9'unda görülmüştür (149).

Bizim çalışmamızda Bayley bilişsel bileşik puan sonuçlarına göre bebeklerin %24,7'sinde herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikme tespit edilirken, %4,9'unda anlamlı düzeyde gelişimsel gecikme ve %19,8'inde hafif düzeyde gelişimsel gecikme tespit edilmiştir. Bayley dil bileşik puan sonuçlarına göre bebeklerin %32,1'inde herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikme tespit edilirken, %14,8'inde anlamlı düzeyde gelişimsel gecikme ve %17,3'ünde hafif düzeyde gelişimsel gecikme belirlenmiştir. Bayley motor bileşik puan sonuçlarına göre bebeklerin %30,9'unda herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikme tespit edilirken, %6,2'sinde anlamlı düzeyde gelişimsel gecikme ve %24,7'sinde hafif düzeyde gelişimsel gecikme görülmüştür. 2 (%2,5) olguda strabismus, 5 (%6,2) olguda kırma kusuru, 2 (%2,5) olguda görme kaybı, 5 (%6,2) olguda işitme sorunu saptanmıştır. 24 (%29,6) olguda nörolojik muayenede patoloji saptanmıştır. 9 (%11,1) olguda serebral palsy saptanmıştır. Hiçbir bebekte nistagmus görülmemiştir. Çalışmamızda nörolojik muayenede anormallik ve serebral palsy oranları Erdem ve ark. çalışması ile uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda nörogelişimsel gecikme oranları Agarwal ve ark. çalışması ile benzer bulunmuştur. Çalışmamızda nörogelişimsel gecikme oranlarının Adams-Chapman ve ark. çalışmasından daha düşük bulunmasının nedeninin ise mevcut çalışmadaki olguların ortalama gebelik haftasının 25, bizim çalışma popülasyonumuzun ortalama gebelik haftasının 29 olması olabileceğini düşünmekteyiz.

5.2. NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARI ETKİLEYEN PRENATAL FAKTÖRLER

Anne yaşı: Anne yaşının ≤ 16 veya ≥ 35 olması preterm doğum riskini artıran faktörler arasındadır(150). İleri anne yaşının yenidoğan morbidite ve mortalitesini artırdığı bilinmektedir(151).

Tseng ve ark. ileri anne yaşının çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebekler üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada ileri yaştaki annelerin bebeklerinde düzeltilmiş 2 yaşta anlamlı dil gecikmesi insidansını daha yüksek bulmuş olmakla birlikte lojistik regresyon analizinde herhangi bir alanda nörogelişimsel gecikme ile ileri anne yaşı arasında ilişki saptamamışlardır(152). Çalışmamızda ortalama anne yaşı $31,4 \pm 6,1$ olup 23 (%28,3) olguda ≥ 35 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak maternal yaş ile nörogelişimsel gecikme arasında ilişki saptanmamıştır.

Anne eğitim düzeyi: Yüksek anne eğitim düzeyinin (12 yıl ve üzeri) pretermelerde bilişsel ve dil fonksiyonu üzerine pozitif etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur(153–155). Ko ve ark. aşırı preterm doğan bebekler için anne eğitim düzeyinin lise seviyesinden yükseldikçe bilişsel ve dil puanlarının da kademeli olarak yükseldiğini saptamışlardır(155). 2016'da Patra ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada 29 gebelik haftası altında doğan preterm bebeklerde annenin eğitim düzeyinin lise mezunu olmasının düzeltilmiş 2 yaşta dil alanında herhangi bir düzeyde nörogelişimsel gecikmeye sahip olma olasılığını 0.36 kat, üniversite mezunu olmasının ise 0.12 kat azalttığını saptamışlardır. Yine aynı çalışmada lise ve üstü eğitim düzeyine sahip annelerden doğan bebeklerin bilişsel, dil, motor alanda daha yüksek puana sahip oldukları görülmüştür. Bu çalışma motor fonksiyonda etkilenmeyi de göstermesi yönüyle diğerlerinden ayrılmaktadır(156).

Çalışmamızda olguların %48,1'inin annesi yüksek eğitim düzeyine sahiptir. (Lise ve üstü) Diğer çalışmalarla benzer olarak annede düşük eğitim düzeyi bilişsel gerilik insidansını artıran bir faktör olarak saptandı (p:0,021).

Yardımcı üreme teknikleri kullanımı: 1978 yılında İngiltere'de yardımcı üreme tekniği (YÜT) kullanılarak ilk bebeğin doğumundan bu yana bir milyon üzerinde bu yöntemler sonucu doğum meydana gelmiştir(157). Son yıllarda yardımcı üreme teknikleri gelişmiş, başarı oranları artmış ve YÜT'e başvuran çiftlerin sayısı artmıştır. Gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin %1-4'ünü YÜT gebelikler oluşturmaktadır(158). Çalışmamızda 21 (%25.9) bebek yardımcı üreme teknikleri kullanılarak oluşan gebelik sonucu doğmuştur. YÜT gebeliklerin çoğunluğu çoğul gebeliklerdir. Çoğul gebelik ve dolayısı ile prematüre

doğum riskinde artış YÜT gebeliklerin prognozunu olumsuz yönde etkileyen en önemli faktörlerden biridir(159).

YÜT gebelikleri prematüre doğum riskini artıran prenatal risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmış olmasına rağmen Latif ve ark. YÜT ve spontan gebelik ile doğan preterm bebeklerin düzeltilmiş 24-36. ayda hafif veya anlamlı nörogelişimsel gecikmeye sahip olma oranları arasında anlamlı fark bulmamışlardır(160). Balayla ve ark. 278'i yardımcı üreme teknikleri ile gebelikten 2366 preterm ile düzeltilmiş 2 yaşta yaptıkları çalışmalarında Bayley bilişsel, dil, motor alanların herhangi birinde gruplar arasında farklılık saptamamışlardır(161).

Çalışmamızda daha önceki yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının nörogelişimsel gecikme üzerine etkisini saptamadık.

Erken membran rüptürü: Literatürde erken membran rüptürünün İVK ve PVL riskini artırdığı, 2 yaşında nörogelişimsel bozukluk riskinde artışla ilişkili olduğu belirtilmiştir(162).

Manuck ve ark. yaptıkları çalışmada preterm erken membran rüptürünün nörogelişimsel prognoz için 25 gestasyon haftası altında bebeklerde 25-32 gestasyon haftası arasında doğanlara göre daha belirleyici olduğunu saptamıştır(163). Bununla birlikte Nelson ve ark. 28 gebelik haftasından önce EMR öyküsü olanlarda neonatal enfeksiyon ve 1 yıllık takipte serebral palsy sıklığında artış olduğunu ancak İVK ve anlamlı nörogelişimsel gecikme üzerine anlamlı etkisi olmadığını savunmuştur(164).

Bu çalışmamızda erken membran rüptürü ile nörogelişimsel bozukluk riski arasında bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeninin çalışma popülasyonumuzun sadece EMR etkilerine odaklanan çalışmalara kıyasla küçük olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Koryoamniyonit: Annede semptomatik veya subklinik enfeksiyonun preterm doğuma ve majör morbiditelere yol açtığı bilinmektedir. Haar ve ark. 194 koryoamniyonitli ve 1380 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında koryoamniyonitin 2 yaşındaki nörokognitif fonksiyonlar ve Bayley puanları ile ilişkili olmadığını saptamıştır(165). Koryoamniyonit ve kontrol grubu örneklem sayıları arasındaki farklılığın bu sonuca katkısı olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Polam ve ark. ise 22-29 gebelik haftası arasında doğan bebeklerde koryoamniyonitli bebeklerde İVK ve ROP insidansını daha yüksek bulmuş olmakla birlikte serebral palsy riski ve Bayley skorlarını kontrol grubu ile benzer saptamışlardır(166).

Nasef ve ark. ise koryoamniyonitin morbiditeler üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında BPD, ROP, serebral palsy ve işitme bozukluğunu her iki grup arasında benzer bulmakla birlikte İVK sıklığını koryoamniyonitli grupta anlamlı ölçüde yüksek saptamış, ayrıca 18. ayda uygulanan Bayley testinde dil puanlarını anlamlı ölçüde düşük saptamıştır(167). 2016 ila 2018 yılları arasında Pappas tarafından yürütülen bir başka çalışmada ise koryoamniyonit olan hastalarda düzeltilmiş 18-22 ayda bilişsel gecikme riskinde anlamlı derecede artış görülmüştür(168).

Çalışmamızda da Pappas'ın çalışmasına benzer şekilde annede koryoamniyonit varlığının bilişsel geriliği artıran bir risk faktörü olduğu görülmüştür (p:0,045).

Antenatal steroid: Antenatal steroid tedavisinin mortalite, RDS, BPD ve İVK riskini azalttığı ve aynı zamanda nöronal maturasyonu etkilediği gösterilmiştir(169,170).

Wong ve ark. çok merkezli gerçekleştirdikleri çalışmalarında 29 gebelik haftası altında doğan pretermelerde antenatal steroid alanlarda mortalite, NEK, İVK sıklığını daha az saptamış, serebral palsy riskini azalttığını ancak düzeltilmiş 2 yaşta nörogelişimsel prognoz ve gelişimsel gecikme üzerine etkisini olmadığını göstermişlerdir(171).

Bu çalışmamızda benzer şekilde antenatal steroid tedavisi ile nörogelişimsel gecikme arasında ilişki saptanmamıştır.

Antenatal magnezyum: Erken doğumdan önce uygulanan magnezyum sülfat tedavisi fetal dolaşıma geçerek perinatal nöronal hasarı azaltır. Magnezyum sülfat uygulamasının serebral palsy oranını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bozkurt ve ark. yaptıkları çalışmada 32 gebelik haftasından önce doğan pretermelerden magnezyum sülfat tedavisi alanlarda serebral palsy insidansını anlamlı ölçüde daha düşük olduğunu ancak 2 yaşında Bayley sonuçlarının benzer olduğunu saptamışlardır(172).

Jeon ve ark. ise 24-31 gebelik haftası arasında doğan pretermelerde magnezyum sülfat tedavisi alan ve almayan grup arasında serebral palsy, işitme kaybı, nörogelişimsel gecikme oranlarını benzer bulmuşlardır(173).

Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak antenatal magnezyum tedavisi uygulanması ile nörogelişimsel gecikme riski arasında ilişki saptanmamıştır.

Preeklampsi: Hipertansif gebelik bozuklukları ve preeklampsi olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilgili çeşitli obstetrik komplikasyonların önde gelen nedenlerindendir. Bu komplikasyonlar esas olarak preterm doğum ve fetal büyüme kısıtlamasını içerir(174,175).

Preeklampsinin iki ana patofizyolojik mekanizması olan inflamasyon ve oksidatif stresin bu ilişkiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Preeklampsi maternal, plasental ve fetal dolaşımı etkiler; fetüsü hem maternal immün aktivasyona hem de artan proinflamatuvar sitokin konsantrasyonlarına maruz bırakır. Preeklampsinin ayrıca zayıf plasental perfüzyon ve bunu takip eden kronik intrauterin hipoksi ve nöral büyüme faktörlerinin düzeylerinde değişiklik nedeniyle bozulmuş nörogelişim riski oluşturduğu da varsayılmıştır(176).

Cheng ve ark. tarafından 1997-1999 yılları arasında doğan 32 gebelik haftası altındaki pretermilerin retrospektif olarak incelendiği çalışmada preeklampsinin düzeltilmiş 6, 12 ve 18. aydaki nörogelişimsel prognoz üzerine etkili olmadığını ancak 2 yaşındaki nörogelişimsel gecikme için risk faktörü olduğunu saptamışlardır(177). 2013 ila 2018 yılları arasında doğan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin 2 yaşındaki nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada preeklampsili annelerin çocuklarının bilişsel ve dil alanında nörogelişimsel gerilik riskinin daha yüksek olduğu, ayrıca preeklampsi şiddeti arttıkça Bayley bileşik skorlarının da azaldığı görülmüştür(178).

Matic ve ark. preeklampsinin 29 gebelik haftasından önce doğan pretermelerde sürfaktan ve daha uzun süreli mekanik ventilasyon ihtiyacında artış ile ilişkili olduğunu ancak kronik akciğer hastalığı ve düzeltilmiş 24-36 ayda nörogelişimsel kötü prognoz ile ilişkisi olmadığını savunmuşlardır(179).

Çalışmamızda annede preeklampsi varlığının motor alanda nörogelişimsel gecikme sıklığını artıran bir risk faktörü olduğu görülmüştür (p:0,007).

Gestasyonel diyabet: Gestasyonel diyabet; fetal, neonatal ve uzun dönem komplikasyonlara neden olan önemli bir tablodur. Maternal diyabetin bozulmuş dil gelişimi, düşük bilişsel ve motor gelişim, otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve zihinsel engellilik dahil olmak üzere zayıf nörogelişimsel sonuçlarla ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur(180).

Sappler ve ark. ise 32 gebelik haftasından önce doğan gestasyonel diyabetli anne bebekleri ve kontrol grubunu düzeltilmiş 2 yaşta nörogelişimsel olarak inceledikleri çalışmalarında her iki grup arasında bilişsel ve motor skorların benzer olduğunu, bilişsel veya motor gecikme sıklığı arasında bir fark olmadığını ve kranial MRG görüntülemelerinde beyin hasarı sıklığı arasında farklılık olmadığını göstermişlerdir(181). Benzer olarak Sugar ve ark. yaptıkları çalışmada preterm bebeklerde annede tip 1, tip 2 veya gestasyonel diyabet varlığının 18-36 aylık nörogelişimsel sonuçlar için risk oluşturmadığını göstermiştir(182).

Çalışmamızda annede gestasyonel diyabet varlığı ile nörogelişimsel gecikme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda ve son yıllarda yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabet varlığının nörogelişimsel gecikme ile ilişkili bulunmamasının nedeni çalışmamızdaki gestasyonel diyabetli anne bebeği sayısının azlığı ve son yıllarda gestasyonel diyabet taramasının yaygınlaşması ile tanı ve takibin daha sıkı olarak yürütülmesi olabilir.

Plasental bozukluk: Plasental bozuklukların perinatal mortalite ile ilişkisi bilinmekle birlikte nörogelişim üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır.

2016 senesinde yayınlanan bir kohort çalışmasında plasental bozukluğun 23-27 gestasyon haftası arasında doğan pretermelerde serebral palsy riskini artırdığı gösterilmiştir(183).

Ananth ve ark. plasenta dekolmanı öykülü anneden doğan bebekleri postnatal 8. ayda Bayley ölçeği, 4 ve 7 yaşında ise zeka ölçeklerine dayanarak değerlendirdikleri çok merkezli çalışmalarında plasenta dekolmanın 8. ayda daha yüksek bilişsel ve motor gecikme riski ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. 4 yaşında düşük IQ skoru (<70) riskini 1.7 kat artmış bulmakla birlikte 7 yaşında IQ skorunu etkilemediğini göstermişlerdir(184).

Çalışmamızda plasental bozukluk varlığı ile nörogelişimsel gecikme arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

İntrauterin gelişme geriliği: Sacchi ve ark. intrauterin gelişme geriliği olan preterm bebeklerde limbik bölge gri maddede göreceli azalma olduğunu, 2 yaşında daha düşük bilişsel ve motor puana sahip olduklarını göstermişlerdir(185).

Çalışmamızda intrauterin gelişme geriliğinin nörogelişimsel sonuçlar üzerine etkisi saptanmamış olup bunun nedeni intrauterin gelişme geriliği olan olgularımızın sayısının sınırlı olması olabilir.

5.3. NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARI ETKİLEYEN NATAL FAKTÖRLER

Gebelik haftası- doğum ağırlığı: Prematüre bebeklerde nörogelişimsel prognozda en etkili faktör gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça nörogelişimsel sekel oranının arttığını gösteren birçok yayın mevcuttur(186–188). Gebelik haftası ve nörogelişim sonuçlarını araştıran bir çalışmada 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin nöromotor gelişim sorunlarının okul çağı dönemine kadar uzanabildiği belirtilmektedir(189). Vohr ve ark. 1000 gram altı ve 32 gebelik haftasından

önce doğan pretermilerin bilişsel, kaba motor ve ince motor alan becerilerinin etkilendiğini ortaya koymuşlardır(106).

Bizim çalışmamızda gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile Bayley testi skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte immatürite arttıkça nörogelişimi etkileyen diğer morbiditelerin artması ile gebelik haftasının dolaylı yoldan nörogelişimi etkileyebileceğini unutmamalıyız.

Cinsiyet: Pek çok yayında erkek cinsiyetin mortalite ve nörogelişimsel sorunlar dahil birçok morbidite açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir(106,190,191). Güney Kore’de yapılan bir çalışmada preterm bebeklerde erkek cinsiyetin BPD, şiddetli İVK ve PVL riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(192). Kuban ve ark. yaptıkları çalışmada ise 28 gebelik haftasından önce doğan pretermelerde erkek cinsiyete sahip olanların kız cinsiyete sahip olanlara göre 10 yaşında bilişsel, nörolojik ve davranışsal sekel oranının daha yüksek olduğu, otizm spektrum bozukluklarının daha sık görüldüğü gösterilmiştir(193).

Bizim çalışmamızda cinsiyetin Bayley puanları ve nörogelişimsel durumla ilişkisi gösterilememiştir.

Sezaryen doğum: Doğum şeklinin nörogelişimsel prognoza etkisi konusu tartışmalıdır. Ghi ve ark. yaptıkları çalışmada sezaryen doğum ve prematüre morbiditeleri arasında anlamlı ilişki gösterememişlerdir. Haque ve ark. 1250 gram altında doğan bebeklerde yaptıkları çalışmada sezaryen ile doğumun iki yaşında nörogelişimsel bozukluk riskini azaltmadığını belirtmiştir(194). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde doğum şeklinin 2 yaşındaki nörogelişimsel sonuçlara etkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise sezaryen doğumla doğanlarda solunum sıkıntısı sendromlarının daha sık olduğu ancak İVK, BPD, NEK dahil diğer morbiditelerin sıklığında fark olmadığı gösterilmiştir, ayrıca 2 yaşında nörogelişimsel gecikme riski arasında da fark saptanmamıştır(195).

Bizim çalışmamızda doğum şekli ile nörogelişimsel prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

1.dakika ve 5. dakika APGAR skoru: APGAR skorunun uzun dönem prognostik belirteç olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Holcroft ve ark. 1500 gram altında doğan pretermelerde 5. dakika APGAR skorunun <7 olmasının olumsuz nörogelişimsel prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(196). Göçer ve ark. 5. dakika APGAR skoru 6’dan düşük olan prematürelere nörogelişimsel gecikme oranının %50 olduğunu belirtmişlerdir(197). Hacettepe Üniversitesi’nde 2003 senesinde yapılan bir çalışmada 5.dk APGAR skorunun serebral palsi insidansı ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir(146).

Çalışmamızda APGAR skoru ile nörogelişimsel gecikme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır, bunda örneklem grubumuzun küçük olması etken olmuş olabilir.

5.4. NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARI ETKİLEYEN POSTNATAL FAKTÖRLER

Doğumda entübasyon uygulaması: Preterm bebeklerde doğum odası entübasyonunun nörogelişim üzerine etkisi konusu belirsizliğini korumaktadır. 28 gebelik haftası altında doğan pretermelerde yapılan retrospektif kohort çalışmasında doğum odasında entübasyon uygulanan bebeklerde 3 yaşında nörogelişimsel bozukluk riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür(198). Japonya’da yapılan bir çalışmada ise doğum odasında entübe edilen aşırı preterm bebeklerde herhangi bir düzeyde İVK ve şiddetli İVK’ya sahip olma riski entübasyon uygulanmayan gruba göre daha yüksekti(199).

Bizim çalışmamızda entübasyon uygulamasının nörogelişimsel gecikme üzerine etkisi görülmemiştir.

Sürfaktan tedavisi- respiratuvar distres sendromu: Yapılan çalışmalarda LISA yöntemi ile sürfaktan uygulanan bebeklerin ENSURE yöntemi ile sürfaktan uygulananlara göre mekanik ventilasyonda kalma sürelerinin daha kısa olduğu, BPD sıklığının daha az olduğu ve daha az sistemik steroid tedavisi aldıkları gösterilmiştir, ayrıca LISA yöntemi uygulanan grupta düzeltilmiş 2 yaşta nörogelişimsel gecikme oranının daha düşük olduğu, düzeltilmiş 3 yaşta Bayley bilişsel ve motor puanlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır(200,201). Saigal ve ark. çalışmasında ise 2 doz sürfaktan tedavisi alan ve sürfaktan tedavisi uygulanmamış kontroller kıyaslandığında 1 yaşındaki Bayley skorları benzer saptanmıştır(202).

Bizim çalışmamızda sürfaktan tedavisi alanlarda motor alanda nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p:0,017). Çalışmamızda sürfaktan tedavisi almayan bebeklerin daha matür olması, solunum sıkıntısı kliniğinin ve buna bağlı olarak mekanik ventilasyon ihtiyaçlarının daha kısa olmasının sonucu açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

Respiratuvar distres sendromu (RDS) hipoksiye yol açtığından beyin gibi hipoksiye duyarlı organlarda hasara neden olabilir.

32-36 gestasyon haftası arasındaki pretermelerde yapılan bir çalışmada RDS olan grupta 2 yaşında büyüme gelişmenin RDS olmayan grupla benzer olduğu, Bayley bileşik motor skorlarının ortalaması daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiştir(203). Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada ise RDS olan preterm

bebeklerin 1 yaşındaki bilişsel ve motor skorlarının hastalığa sahip olmayan pretermlere göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermişlerdir(204).

Bizim çalışmamızda literatürle benzer şekilde RDS'li bebeklerde motor alanda gelişimsel gecikme oranları RDS olmayan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bunun nedeninin RDS' nin hipoksi ve mekanik ventilasyon süresinde uzamaya yol açarak beyin hasarı ve nörogelişim üzerindeki dolaylı olumsuz etkisi olabileceğini düşünmekteyiz.

Mekanik ventilasyon ve oksijen destek tedavisi: Nörolojik gelişimi etkileyen bir diğer faktör de mekanik ventilasyon tedavisidir. Son yıllarda mekanik ventilasyon modalitelerindeki yenilikler nedeniyle bunların morbidite ve nörogelişim üzerine etkilerini araştıran çalışmalara ihtiyaç artmıştır. Gaillard ve ark. mekanik ventilasyon süresinin uzamasının sağkalımı ve nörogelişimi olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir(205).

Bülbül ve ark. yaptıkları çalışmada 34 gebelik haftasından önce doğan pretermlerde mekanik ventilasyon ve oksijen destek tedavi süresi ile 18. ay bileşik motor skoru arasında negatif korelasyon saptamışlardır(206).

Thomas ve ark. CPAP ve invaziv mekanik ventilasyon modalitelerinin etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında CPAP grubunda yüksek grade İVK oranının, sürfaktan kullanımının ve mekanik ventilatör sürelerinin daha düşük olduğunu ve ayrıca 18-22 ayda motor ve bilişsel nörogelişimsel gecikme için riskin invaziv mekanik ventilasyon grubunda 2 kat fazla olduğunu göstermişlerdir(207).

Fareler üzerinde yapılan hayvan deneylerinde yenidoğan döneminde oksijen tedavisi almanın kronik akciğer hastalığı ve nörogelişimsel sorunlar, motor ve bilişsel gecikme için risk faktörü olduğu aynı zamanda nörogenezde bozulmalara yol açtığı gösterilmiştir(208).

Bizim çalışmamızda bilişsel alanda nörogelişimsel gecikme bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre noninvaziv mekanik ventilasyon süresi anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Motor alanda gecikme insidansı invaziv mekanik ventilasyon desteği uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Motor alanda gecikme bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre noninvaziv mekanik ventilasyon tedavisi süresi ve oksijen destek tedavisi süresi anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur. Bu sonuçlar üzerinde örneklem grubumuzun küçük olması ve ventilasyon tedavilerindeki güncel gelişmelerin etkili olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipotansiyon ve inotrop tedavisi: Hipotansiyon preterm bebekleri etkileyen yaygın bir sorundur. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermlerde hipotansiyonun motor alanda daha düşük Bayley skoru, işitme kaybı sıklığında artış, nörogelişimsel sorunlar ile ilişkili

olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(209–211). Logan ve ark. yaptıkları çalışmada ise yaşamın ilk 24 saatinde hipotansiyon gelişen pretermelerde %26 oranında motor gecikme, %32 oranında bilişsel gecikme görülmekle birlikte hipotansiyon ve nörogelişimsel gecikme arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır(212).

Çalışmamızda hipotansiyon gelişen pretermelerde nörogelişimsel gecikme için risk artışı saptanmamıştır. Bunda örneklem grubumuzun küçük olması etken olmuş olabilir.

Alderliesten ve ark. çalışmalarında hipotansiyon nedeniyle inotrop tedavisinin alan ve tedavisiz takip edilen ileri pretermeler arasında düzeltilmiş 18-24 ayda nörogelişimsel sonuçları benzer bulmuşlardır(213). Diğer bir çalışmada ise 29 gebelik haftasından önce doğan pretermelerde inotrop desteği almanın değil inotrop tedavisinin süresinin bilişsel ve motor alanda nörogelişimsel gecikme için risk faktörü olduğu savunulmuştur(214).

Bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde nörogelişimsel gecikme ile inotrop tedavisi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İntraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, hidrosefali: İntraventriküler kanama preterm doğum öykülü hastalarda beyin hasarı etyolojisinde en önemli yeri tutmaktadır. Birçok yayın intraventriküler kanamanın serebral palsi riskini artırdığını göstermiştir.

Perisset ve ark. çalışmalarında 32 gebelik haftasından önce doğan pretermelerde düşük dereceli İVK varlığının dahi serebral palsi, görme bozukluğu, nörogelişimsel gecikme riskini anlamlı derecede artırdığını göstermişlerdir(215). Vohr ve ark. serebral palsi, nörogelişimsel bozukluk veya Bayley puanı <70 olması üzerindeki etkinin periventriküler lökomalaziye ait olduğunu savunmuşlar ve evre 3-4 İVK olan hastalarda 2 yaşındaki bilişsel ve motor alan skorunu daha düşük saptamışlardır(216).

Yapılan bir çalışmada ise beyaz cevher hasarı eşlik etmeyen izole İVK'lı pretermelerde görme sorunları görülme sıklığı artmakla birlikte serebral palsi ve düşük Bayley skoru görülme sıklığının benzer olduğu gösterilmiştir(217).

Bizim çalışmamızda periventriküler lökomalazi varlığında bilişsel ve motor alanda gelişimsel gecikme oranı anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Konvülziyon: Preterm yenidoğanlarda nöbetler term yenidoğanlardan farklı olarak daha çok semptomatik vasıftadır. Konvülziyon öyküsü olan pretermelerde mortalite oranları 1980'lerde %84-94 iken son yıllarda %22 'lere gerilemiştir. Nöbetler sadece epilepsi değil serebral palsi, görme sorunları, nörogelişimsel sorunların da göstergesidir(218).

Courchia ve ark. yaptıkları çalışmada 32 gebelik haftasından önce doğan pretermelerde nöbet aktivitesi olan grupta ileri evre İVK, BPD, NEK insidansının daha yüksek olduğunu ayrıca düzeltilmiş 24 ayda Bayley testinde üç alanda da daha düşük skor elde ettiklerini göstermişlerdir(219).

Aşırı pretermelerde yenidoğan nöbetlerinin 18-24 aydaki nörogelişimsel etkilerinin incelendiği bir retrospektif kohort çalışmasında ise nöbet öyküsü olan grupta bilişsel, motor ve dil skorları daha düşüktü; nöbet öyküsü olanlarda bilişsel gecikme %75.4 oranında görülürken nöbet aktivitesi olmayanlarda oran %41.7 bulunmuştur(220).

Bizim çalışmamızda konvülziyon öyküsü olanlarda bilişsel gecikme oranı %66.7 iken, konvülziyon öyküsü olmayanlarda %21.3 bulunmuştur (p: 0.030). Konvülziyonların hem beyin hasarının bir sonucu hem de serebral oksijenizasyonu bozarak beyin hasarının bir nedeni olarak nörogelişimsel gecikme oranlarını artırdığını düşünmekteyiz.

PDA, PDA medikal tedavisi, cerrahi ligasyon tedavisi: PDA varlığı ve PDA tedavi yöntemlerinin nörogelişim üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma mevcuttur.

Ülkemizden Elvayiyev ve ark. yaptıkları çalışmada hemodinamik anlamlı PDA'lı pretermelerde nörogelişimsel bozukluk insidansının daha yüksek olduğunu ancak regresyon analizlerinde PDA, ibuprofen veya parasetamol tedavileri ile nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır(221).

Kaga ve ark. yaptıkları çalışmada kalıcı PDA açıklığı bulunan ve PDA kapanan hastaların 5 yaşındaki nörogelişimsel sonuçları benzer bulunmuştur(222).

PDA ligasyon tedavisinin nörogelişimsel etkilerinin incelendiği bir çalışmada ligasyon uygulanan hastaların düzeltilmiş 18. ayda Bayley skorları her alanda anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır(223).

Weisz ve ark. yürüttükleri çalışmada ise aşırı preterm bebeklerde BPD, ROP, serebral palsy ve nörogelişimsel gecikme ile ligasyon tedavisi ilişkisi saptanmamıştır(224).

Çalışmamızda PDA olan ve buna yönelik medikal tedavi uygulanan hastalarımızda motor alanda nörogelişimsel gecikme daha yüksek oranda saptanmıştır. Bunun nedeni PDA'nın nörogelişimsel sonuçlarına odaklanan çalışmalara nazaran çalışma popülasyonumuzun küçük olması olabilir.

Sepsis: Perinatal dönemde anne ve çocukta sistemik enfeksiyonun ve yüksek sitokin seviyelerinin beyin parankimi üzerine zararlı etkilerini gösteren birçok çalışma mevcuttur(225,226).

Orgies ve ark. çalışmasında pretermelerde erken başlangıçlı sepsis ile serebral palsi ve bilişsel alanda anlamlı gecikme riski arasında ilişki saptamışlardır(227).

Preterm bebeklerde erken başlangıçlı sepsis ve antibiyotik kullanımının 2 yaşındaki nörogelişimsel sonuçlarının araştırıldığı bir diğer çalışmada ise erken başlangıçlı sepsisin Bayley testinde herhangi bir alanda nörogelişimsel gecikme için risk faktörü olduğu gösterilmiştir, kültürle kanıtlanmış enfeksiyonu olmayan bebeklerde antibiyotik kullanımının ise nörogelişimsel prognoz üzerine olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir(228).

İsviçre’de 2000-2007 yılları arasında doğan pretermelerin incelendiği çok merkezli kohort çalışmasında neonatal sepsis olan grupta serebral palsi sıklığı %10 iken kontrol grubunda %4, Bayley gelişimsel gecikme sıklığı ise sepsisli grupta %34 iken kontrol grubunda %23 saptanmıştır(229).

Geç sepsisin etkilerinin incelendiği çalışmalarda ise hem motor hem bilişsel alanda gecikme için risk faktörü olduğu, gram pozitif etkene bağlı geç sepsiste riskin arttığı gösterilmiştir(230,231).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak erken sepsis olan pretermelerde bilişsel ve dil alanında nörogelişimsel gecikme insidansı daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni sepsiste meydana gelen inflamasyon, artmış sitokin düzeyleri ve yetersiz doku perfüzyonunun prematüre ensefalopatisi için predispozan faktör olması olabilir.

NEK, NEK cerrahisi: Preterm bebeklerin nörogenez ve nöronal olgunlaşmada eksikliğin doğum sonrası giderilmesi yeterli beslenmeyi gerektirir. Nekrotizan enterokolitin baş çevresi büyümesinin önemli bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir(232). Özellikle barsak perforasyonu ve/veya gangrenden kaynaklanabilecek enfeksiyon ve sepsis artan sitokinler ile olumsuz nörolojik sonuç ve PVL gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür(226).

Yeh ve ark. evre 2 ve 3 NEK’li pretermelerin Bayley motor puanlarının anlamlı derecede daha düşük olduğunu, motor gecikme için risk faktörü olmakla birlikte bilişsel fonksiyonların benzer olduğunu göstermişlerdir(233).

1995 ile 2000 yılları arasında 1250 gram altında doğan pretermelerin incelendiği bir çalışmada ise evre 2-3 NEK’li grupta kanıtlanmış sepsis, hemodinamik anlamlı PDA, kronik akciğer hastalığı, görme bozukluğu, bilişsel fonksiyonlarda gecikme insidansının kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu gösterilmiştir(234).

Hintz ve ark. çalışmasında ise konservatif yaklaşım veya medikal tedavi ile takip edilen NEK’in olumsuz nörogelişim ile ilişkisi olmadığını ancak cerrahi tedavi gerektiren

NEK'in motor ve bilişsel gecikme için bağımsız bir risk faktörü olduğunu savunmuşlardır(235).

Bizim çalışmamızda literatür ile benzer olarak herhangi bir evrede NEK ile nörogelişimsel gecikme arasında ilişki saptanmamış olmakla birlikte, NEK cerrahisi geçiren ileri evre NEK olgularında bilişsel ve dil alanında gecikme sıklığı anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (sırası ile p: 0.030 ve 0.012).

Hipoglisemi: Prematüre bebeklerin önemli en sık ve önemli metabolik sorunu hipoglisemidir. Glukoz metabolizması ve homeostaz beynin büyümesi ve gelişimi için gerekli olduğundan hipoglisemi ve hiperglisemi preterm beyin gelişimi için zararlıdır. Yapılan çalışmalar tekrarlayan hipoglisemi ataklarının tek ve şiddetli bir hipoglisemi atağına göre nörogelişimsel prognoz açısından daha önemli olduğunu göstermiştir. Gebelik haftası 32 haftanın altında olan preterm bebeklerde yapılan bir çalışmada hipogliseminin (<47 mg/dL) 5 günden uzun sürmesi ve tekrarlaması düzeltilmiş 18. ayda bilişsel ve motor gelişim skorlarında azalmaya, serebral palsy ve nörogelişimsel anlamlı gecikme riskinde ise artışa neden olduğu gösterilmiştir(236).

Tottman ve ark. çalışmasında ise 30 gebelik haftasından önce veya 1500 gramın altında doğan pretermelerde hipogliseminin 2 yaşındaki nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi saptanmamıştır(237).

Çalışmamızda hipoglisemi ile nörogelişimsel gecikme ve Bayley skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup sonuca hipoglisemi gelişen hasta sayımızın çok az olmasının katkı sağlamış olabileceğini düşünmekteyiz.

Hiperglisemi: Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hiperglisemi sık görülür. Sürekli glukoz izlemi kullanan çalışmalar çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde erken hiperglisemi insidansının %43 ile 80 arasında değiştiğini belirtmektedir(238,239). Dekstroz infüzyonu, kısmi insülin direnci, kusurlu adacık β hücre fonksiyonu prematürelerde hiperglisemi en yaygın etyolojileridir(240). Hiperglisemi preterm bebeklerde sepsis gibi yaygın neonatal morbiditeler ile tetiklenebilir veya şiddetlenebilir(241). Hayvan modellerinde hipergliseminin dendrit ve sinaps oluşumunu azaltarak nöronal gelişimi bozduğu gösterilmiştir(240).

Boscarino ve ark. <32 gebelik haftası veya 1500 gram altında doğan preterm bebeklerle 24. ayda yaptıkları çalışmada orta ve şiddetli hiperglisemiye maruz kalan bebeklerin bilişsel alanda %44'ünde, motor alanda ise %38'inde nörogelişimsel gecikme saptamışlardır (Kontrol gruplarında sırası ile %22 ve %8) (242).

Naseh ve ark. yaptıkları çalışmada ise erken hiperglisemi ile beyaz madde hacminin düşük olması arasında bağımsız korelasyon olduğu, Bayley motor ve bilişsel skorları ortalamalarının daha düşük olduğu ancak nörogelişimsel gecikme riski arasında fark olmadığı gösterilmiştir(243).

Çalışmamızda 10 (%12.3) olguda hiperglisemi olup hiperglisemi ile nörogelişimsel gecikme arasında ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeninin hiperglisemi etkilerine odaklanan çalışmalara nazaran çalışma popülasyonumuzdaki hiperglisemi olgularının az sayıda olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu: Anemi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin yaygın komorbiditelerindendir. Etiyoloji çok faktörlüdür; zayıf demir depoları, eritrosit ömrünün kısalması, düşük eritropoetin seviyeleri ve sık kan örnekleme bunlardan birkaçıdır(244,245). Tedavi edilmeyen şiddetli anemi yetersiz oksijenizasyon ile organ fonksiyonlarını etkileyebilir. Anemi ayrıca serebral oksijenizasyonu da etkileyerek serebral hipoksi, iskemi ve oksidatif hasarlanmaya neden olabilir(246). Hipoksik doku hasarını önlemek için eritrosit süspansiyonu transfüzyonları sık kullanılmaktadır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermilerin %90'dan fazlasının yenidoğan yoğun bakım yatışları sırasında eritrosit transfüzyonu aldığı tahmin edilmektedir(247,248).

Aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermelerde eritrosit transfüzyonunun morbiditeler üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yaşamın ilk 7 gününde transfüzyon uygulaması mortalite ile, ilk 1 ayda uygulanan transfüzyon sayıları ROP gelişme riski ile korelasyon göstermiş, ilk 7 gün içindeki transfüzyon 18-24. aydaki bilişsel gecikme ile ilişkili bulunmuştur(249).

Benavides ve ark. yaptıkları çalışmada ise eritrosit transfüzyonunun inflamatuvar sitokin seviyelerini artırarak özellikle kız cinsiyette bilişsel, dil, motor alanda gelişimsel gecikme riskini artırdığı gösterilmiştir(250).

Transfüzyon kararı için hemoglobin eşiğinin ne olması gerektiğine yönelik fikir ayrılıkları devam etmektedir. Whyte ve ark. yaptıkları çalışmada transfüzyon eşiğinin düşük kısıtlayıcı seviyelerde tutulmasının 18-24 aydaki Bayley skorlarında anlamlı fark yaratmadığını savunmuşlardır(251).

Aşırı düşük doğum ağırlıklı 1874 preterm ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise eritrosit transfüzyonu için daha yüksek hemoglobin eşik seviyesinin 2 yaşında nörogelişimsel bozukluk olmadan sağkalımı artırdığı gösterilmiştir(252).

Bizim çalışmamızda 31 (%38.3) hasta eritrosit transfüzyonu almıştır. Bu hastaların 12'sinde (%38.7) bilişsel gecikme görülürken, eritrosit transfüzyonu almayan hastaların %16'sında bilişsel gecikme görülmüştür (p: 0.021).

Trombosit süspansiyonu transfüzyonu: Trombositopeni yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebeklerin %22 ila %35'ini etkilemektedir(253) Aşırı preterm doğan bebekler intrakranial kanama endişesi ile term bebeklere nazaran daha yüksek trombosit eşiklerinde transfüzyon alırlar(254).

Yenidoğan trombosit transfüzyonları ile mortalite ve morbidite insidansının artışı gösteren birçok çalışma mevcuttur(255). 2019'da yapılan çok merkezli randomize bir çalışmada yüksek trombosit transfüzyon eşiğine sahip olan grupta daha yüksek mortalite, İVK ve 2 yaşında nörogelişimsel gecikme insidansı saptanmıştır(256). Davenport ve ark. yaptıkları çalışmada ise trombosit transfüzyonu ile orta ve şiddetli nörogelişimsel sorun riski ve daha düşük bileşik motor skor arasında anlamlı ilişki bulunmuştur(257).

Bizim çalışmamızda trombosit transfüzyonunun Bayley skorları ve nörogelişimsel gecikme riski üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

BPD ve steroid tedavisi: BPD nörogelişimsel sekel riskini artıran en önemli risk faktörlerindendir(106). Başta serebral palsi olmak üzere nörosensöryal sorunların, dil ve motor sorunların, akademik başarısızlığın görülme sıklığını artırmaktadır(99,258). Kobaly ve ark. yaptıkları çalışmada <28 hafta ve <1000 gram doğan pretermelerde 2000'li yıllarda antenatal steroid kullanımının yaygınlaşmasına rağmen orta-ağır BPD sıklığında değişme görülmemiştir ancak İVK ve sepsis sıklığının azaldığı belirlenmiştir(259).

28 gebelik haftasından önce doğan pretermelerde yapılan bir çalışmada BPD artmış nörogelişimsel bozukluk riski ile ilişkili bulunmamış ancak 28 günden uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisinin nörogelişimsel sonucun en önemli prediktörlerinden olduğu ifade edilmiştir(260).

Agarwal ve ark. <1250 gram doğan pretermelerde 2 yaşındaki nörogelişime etkili faktörleri inceledikleri çalışmada BPD motor gecikme ile, antenatal dönemde steroid uygulaması olmaması ve postnatal steroid uygulamaları ise nörogelişimsel gecikme ile ilişkili bulunmuştur(148).

Bronkopulmoner displazili hastalarda nörogelişimsel bozuklukla ilişkili faktörleri tanımlamayı amaçlayan bir çalışmada orta-ağır BPD nörogelişimsel bozukluk gelişimi için risk faktörü olmamakla birlikte uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi alan, şiddetli İVK

veya PDA eşlik eden, furosemid ve sistemik kortikosteroid tedavisi alan hastalarda nörogelişimsel gecikme oranlarının daha yüksek olduğu ortaya konmuştur(261).

Bizim çalışmamızda BPD Bayley bilişsel (p:0.031)ve motor (p:0.003) puanlarının <85 olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Sistemik steroid tedavisinin ise nörogelişimsel gecikme üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır.

Prematüre retinopatisi (ROP): Prematüre retinopatisi (ROP) gestasyon haftası düşük pretermelerde sık görülür ve özellikle ileri evrelerde olumsuz nörogelişimsel sonuçlarla ilişkilidir(262).

Drost ve ark. yaptıkları çalışmada şiddetli ROP’u olan pretermelerin 24 aylık dönemde daha düşük serebellar ve beyin sapı hacimlerine sahip olduğu, daha düşük Bayley motor puanları elde ettiklerini göstermişlerdir(263). Şiddetli ROP ayrıca beyaz madde olgunlaşmasında gecikme ve düzeltilmiş 18. ayda Bayley testinde zayıf bilişsel ve motor skor ile ilişkili bulunmuştur(264).

Tedavi modalitelerinin nörogelişim üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada bevacizumab tedavisi uygulananlarda lazer fotokoagülasyon uygulanan hastalara oranla ciddi nörogelişimsel gecikme (Bayley <70 puan) riski 3.1 kat artmış bulunmuştur(265).

Bizim çalışmamızda 4’ü $\geq$ evre 3 olmak üzere 40 (%49.4) olguda ROP mevcuttu. Prematüre retinopatisi olmayanlarda motor nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p:0,036).

Parenteral beslenme: Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin gelişmekte olan beyni beslenme etkilerine oldukça hassastır. Beslenme stratejilerini optimize etmek bu popülasyonda uzun vadeli nörogelişimsel morbiditelerin azaltılmasında önemli rol oynar. Erken enteral beslenme BPD, ROP, sepsis gibi komorbiditelerin gelişme riskini azaltır(266).

Coviello ve ark. yaptıkları çalışmada parenteral beslenme süresinin artışı serebellum, kortikal gri madde, bazal gangliyon ve total beyin hacmi ile ters ilişkili bulunmuştur(267).

Çalışmamızda parenteral beslenmenin ve parenteral beslenme süresinin nörogelişimsel gecikme ile ilişkisi saptanmamış olmakla birlikte parenteral beslenmenin katater ilişkili sepsis sıklığını artırarak, barsak fonksiyonu ve barsak mikrobiyomunda değişikliklere yol açarak nörogelişimsel prognoz üzerine dolaylı etki edebileceğini düşünmekteyiz.

Anestezik ajan tedavisi (fentanil-deksmedetomidin-remifentanil-midazolam): Optimal yenidoğan bakımı ağırlı prosedürler için yeterli analjezi sağlanmasını da içerir.

Bununla birlikte anestezi ve analjezik ajanlar gelişen yenidoğan beynini olumsuz etkileme potansiyeline sahiptir.

<32 hafta doğan pretermelerde midazolam doz bağımlı maruziyetinin hipokampal hacimde azalma ve 18. ayda daha düşük bilişsel Bayley skorları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(268).

Gundersen ve ark. yaptıkları çalışmada hipoksik iskemik ensefalopati nedeniyle hipotermi tedavisi esnasında analjezi amacıyla daha yüksek kümülatif fentanil dozu alımının düzeltilmiş 18-24 ayda Bayley skorları üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir(269).

Selektif α -2 adrenerjik agonist olan deksmedetomidinin glutasyon oranlarını artırarak hiperoksinin zararlı etkilerinden koruyan nöroprotektif etkileri olduğunu gösteren hayvan deneyleri mevcuttur(270,271).

Challot ve ark. yaptıkları çalışmada hasarlı neonatal beyinde remifentanil tedavisinin reaktif oksijen radikallerini, kortikal kaspaz aktivitesini, interlökin-1 seviyesini ve reaktif astrogliozu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(272).

Bizim çalışmamızda fentanil, deksmedetomidin ve midazolamın nörogelişimsel gecikme üzerine etkisi saptanmamıştır. Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre kullanılan remifentanil dozu anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (p:0,037).

Yatış süresi: Prematüre bebekler term bebeklere göre daha uzun süre hastanede yatmakta ve taburculuk sonrası da tıbbi problemler yaşamaktadırlar.

Çok merkezli bir çalışmada doğum ağırlığı <1500 gram olan pretermelerde ortalama yoğun bakım yatış süresi 49 gün olarak bildirilmiş olup gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinin uzadığı gösterilmiştir(273).

Çalışmamızda ortalama yatış süresi 53 gündür, motor nörogelişimsel gecikmesi olan hastalarda hastane yatış süreleri anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur (p:0.013).

Büyüme geriliği: Preterm bebekler büyüme geriliği açısından yüksek risk taşırlar. Büyüme geriliği aynı zamanda nörogelişimsel bozukluk için risk faktörüdür. Sadece beslenme değil NEK, sepsis, İVK, BPD gibi neonatal dönem sorunları da büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur(274). Franz ve ark. çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde yaptıkları çalışmada büyüme ölçütlerinin nörogelişimsel prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(275).

Bua ve ark. yaptıkları çalışmada preterm bebeklerin 2 yaşında daha yüksek yağsız kütle z skoruna sahip olmaları daha yüksek Bayley bileşik dil ve motor skorları ile ilişkili bulunmuştur(276).

Strobel ve ark. yaptıkları çalışmada 2 yaşında büyüme yörüngeleri ve nörogelişimsel sonuçlarının ilişkisini incelemişlerdir, baş çevresi büyümesinde gerilik dikkat eksikliği hiperaktivite semptomlarında ve agresif davranışlarda artış ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu bebeklerde Bayley dil skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır(277).

Bizim çalışmamızda motor alanda nörogelişimsel gecikme bulunan hastalarda notor alanda normal gelişim gösteren gruba göre ortalama vücut ağırlığı (p:0,016), boy (p:0,026) ve baş çevresi ölçümleri (p:0,049) anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur.

Nörogelişimin hayat boyu etkileri göz önüne alındığında preterm bebeklerin nörogelişimsel açıdan multidisipliner takibinin ve nörogelişimsel prognostik faktörler ile ilgili çok merkezli daha geniş bir grupta çalışmalar yapılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. ≤ 32 gebelik haftasında doğan bebeklerin Bayley III ölçeği ile yapılan değerlendirmesinde %24,7'sinde bilişsel alanda, %32,1'inde dil alanında, %30,9'unda motor alanda nörogelişimsel gecikme görülmüştür.
2. Olguların %2,5'inde strabismus, %6,2'sinde kırma kusuru, %2,5'inde görme kaybı, %6,2'sinde işitme sorunu, %29,6'sında nörolojik muayenede patoloji, %11,1'inde serebral palsi saptanmıştır.
3. Düşük anne eğitim düzeyi, koryoamniyonit, periventriküler lökomalazi, konvülsiyon, erken sepsis, NEK cerrahisi, eritrosit transfüzyonu, BPD bulunan hastalarda bilişsel nörogelişimsel gecikme daha sık görülmüştür.
4. Bilişsel nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan hastalarda bulunmayan hastalara göre kullanılan noninvaziv mekanik ventilasyon süresi ve remifentanil dozu anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.
5. Erken sepsis geçirenlerde NEK cerrahisi geçirenlerde dil alanında nörogelişimsel gecikme oranları anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur.
6. Preeklampsi, sürfaktan tedavisi, respiratuvar distres sendromu, invaziv mekanik ventilasyon, periventriküler lökomalazi, PDA, PDA medikal tedavisi, BPD, ROP varlığının motor alanda nörogelişimsel gecikme sıklığını artıran bir risk faktörü olduğu saptanmıştır.
7. Motor nörogelişimsel gecikme varlığı bulunan hastalarda noninvaziv mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi ve hastane yatış süreleri anlamlı düzeyde daha uzun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, 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*. 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
2. Raju TNK, 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 Sep;118(3):1207–14.
3. Canlı Doğumlarda Prematüre Doğum Oranları (%) [Internet]. [cited 2024 Mar 18]. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/cocuk_ergen_db/dokumanlar/istatistikler/prem.pdf
4. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):631–46, Table of Contents.
5. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015 Feb;52(2):143–52.
6. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247–53.
7. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic factors for poor cognitive development in children born very preterm or with very low birth weight a systematic review. Vol. 169, *JAMA Pediatrics*. American Medical Association; 2015. p. 1162–72.
8. Follow-up Care of High-Risk Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2004 Nov 1;114(Supplement_5):1377–97. Available from: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0866>
9. 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 Apr;42(2):313–20.
10. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development– Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J Psychoeduc Assess*. 2007 Jun 19;25(2):180–90.

11. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child*. 1959 May;97(5, Part 1):517–23.
12. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB, et al. Surfactant Need by Gestation for Very Preterm Babies Initiated on Early Nasal CPAP: A Danish Observational Multicentre Study of 6,628 Infants Born 2000-2013. *Neonatology*. 2017;111(4):331–6.
13. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, Uras N, Demirel N, Kırımı E, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Mar;27(4):411–5.
14. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;30(11):1267–72.
15. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443–56.
16. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Feb;196(2):147.e1-8.
17. St Clair C, Norwitz ER, Woensdregt K, Cackovic M, Shaw JA, Malkus H, et al. The probability of neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and lecithin/sphingomyelin ratio. *Am J Perinatol*. 2008 Sep;25(8):473–80.
18. Özkan H Erdeve Ö Kanmaz G. Respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavi rehberi 2018 güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. 2018.
19. Condò V, Cipriani S, Colnaghi M, Bellù R, Zanini R, Bulfoni C, et al. Neonatal respiratory distress syndrome: are risk factors the same in preterm and term infants? *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;30(11):1267–72.
20. Weinberg JG, Evans FJ, Burns KM, Pearson GD, Kaltman JR. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature infants: trends and practice variation. *Cardiol Young*. 2016 Aug;26(6):1107–14.
21. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. *Pediatrics*. 2006 Apr 1;117(4):1113–21.
22. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I, et al. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone. *Physiol Genomics*. 2014 Jul 1;46(13):457–66.
23. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early Hemodynamic Consequences of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants with Intrauterine Growth Restriction. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):624–8.
24. Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim B Il, Choi JH, et al. Intrauterine Inflammation as a Risk Factor for Persistent Ductus Arteriosus Patency after

- Cyclooxygenase Inhibition in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):745-750.e1.
25. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1981 Jan;98(1):123–6.
 26. Köksal N, Aygün C, Uras N. Türk Neonatoloji Derneği prematüre bebeklerde patent duktus arteriozus tanı ve tedavi rehberi. 2016;
 27. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995 Nov;127(5):774–9.
 28. Yurdakök M, editor. Yurdakök Pediatri. Güneş Tıp Kitabevleri; 2017.
 29. Ku LC, Boggess KA, Cohen-Wolkowicz M. Bacterial meningitis in infants. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):29–45, vii–viii.
 30. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039–51.
 31. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The Burden of Invasive Early-onset Neonatal Sepsis in the United States, 2005–2008. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2011 Nov;30(11):937–41.
 32. Satar Ayşe Engin Arısoy İstemi Han Çelik M. Yenidoğan enfeksiyonları tanı ve tedavi rehberi 2023 güncellemesi Türk Neonatoloji Derneği. 2023.
 33. Bérard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Sep 29;97(5):F329–34.
 34. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):357–68.
 35. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Bronchopulmonary dysplasia: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Aug;288(2):325–33.
 36. Chess PR, D’Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug;30(4):171–8.
 37. Marcdante K, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics. 2018. 643–716 p.
 38. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):63–71.
 39. Kong L, Fry M, Al-Samarraie M, Gilbert C, Steinkuller PG. An update on progress and the changing epidemiology of causes of childhood blindness worldwide. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2012 Dec;16(6):501–7.
 40. Campbell PB, Bull MJ, Ellis FD, Bryson CQ, Lemons JA, Schreiner RL. Incidence of Retinopathy of Prematurity in a Tertiary Newborn Intensive Care Unit. *Archives of Ophthalmology*. 1983 Nov 1;101(11):1686–8.

41. Bas AY, Demirel N, Koc E, Ulubas Isik D, Hirfanoglu İM, Tunc T. Incidence, risk factors and severity of retinopathy of prematurity in Turkey (TR-ROP study): a prospective, multicentre study in 69 neonatal intensive care units. *British Journal of Ophthalmology*. 2018 Dec;102(12):1711–6.
42. Bas AY, Koc E, Dilmey U. Incidence and severity of retinopathy of prematurity in Turkey. *British Journal of Ophthalmology*. 2015 Oct;99(10):1311–4.
43. Alajbegovic-Halimic J, Zvizdic D, Alimanovic-Halilovic E, Dodik I, Duvnjak S. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Premature Born Children. *Med Arch*. 2015 Dec;69(6):409–13.
44. Seiberth V, Linderkamp O. Risk Factors in Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmologica*. 2000;214(2):131–5.
45. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of prematurity: a review of risk factors and their clinical significance. *Surv Ophthalmol*. 2018 Sep;63(5):618–37.
46. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics* . 2018;142(6):e20183061. *Pediatrics*. 2019 Mar 1;143(3).
47. Koç E, Yağmur A, Prof B, Özdek Ş, Ovalı F. Türk neonatoloji derneği Türk oftalmoloji derneği Türkiye prematüre retinopatisi rehberi 2021 güncellemesi. 2021.
48. Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context. *Semin Pediatr Surg*. 2018 Feb;27(1):11–8.
49. Schnabl KL, Aerde JE Van, Thomson AB, Clandinin MT. Necrotizing enterocolitis: A multifactorial disease with no cure. *World J Gastroenterol*. 2008;14(14):2142.
50. Holman RC, Stoll BJ, Curns AT, Yorita KL, Steiner CA, Schonberger LB. Necrotising enterocolitis hospitalisations among neonates in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2006 Nov 16;20(6):498–506.
51. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015 Sep 8;314(10):1039.
52. Neu J, Walker WA. Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jan 20;364(3):255–64.
53. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS One*. 2019 Dec 18;14(12):e0226679.
54. Kosloske A. Epidemiology of necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatr*. 1994 Apr 21;83(s396):2–7.

55. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M, et al. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Jan 10;271(1):26–32.
56. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *The Lancet*. 1990 Dec;336(8730–8731):1519–23.
57. Kliegman RM, Fanaroff AA. Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 1984 Apr 26;310(17):1093–103.
58. Muchantef K, Epelman M, Darge K, Kirpalani H, Laje P, Anupindi SA. Sonographic and radiographic imaging features of the neonate with necrotizing enterocolitis: correlating findings with outcomes. *Pediatr Radiol*. 2013 Nov 15;43(11):1444–52.
59. Silva CT, Daneman A, Navarro OM, Moore AM, Moineddin R, Gerstle JT, et al. Correlation of sonographic findings and outcome in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol*. 2007 Feb 12;37(3):274–82.
60. Neu J. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Clin North Am*. 1996 Apr;43(2):409–32.
61. Munaco AJ, Veenstra MA, Brownie E, Danielson LA, Nagappala KB, Klein MD. Timing of optimal surgical intervention for neonates with necrotizing enterocolitis. *Am Surg*. 2015 May;81(5):438–43.
62. Bury RG, Tudehope D. Enteral antibiotics for preventing necrotizing enterocolitis in low birthweight or preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001 Jan 22;
63. Corbin JG, Gaiano N, Juliano SL, Poluch S, Stancik E, Haydar TF. Regulation of neural progenitor cell development in the nervous system. *J Neurochem*. 2008 Sep;106(6):2272–87.
64. Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant—current concepts. Part I. *Ann Neurol*. 1989 Jan 8;25(1):3–11.
65. Bajwa N, Berner M, Worley S, Pfister R. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2011 Jun 24;
66. Allen KA. Treatment of Intraventricular Hemorrhages in Premature Infants. *Advances in Neonatal Care*. 2013 Apr;13(2):127–30.
67. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015 Aug;20(4):232–7.
68. Adcock B, Carpenter S, Bauer J, Giannone P, Schadler A, Chishti A, et al. Acute kidney injury, fluid balance and risks of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Journal of Perinatology*. 2020 Sep 17;40(9):1296–300.
69. Holmes P, Oppenheimer LW, Gravelle A, Walker M, Blayney M. The effect of variable heart rate decelerations on intraventricular hemorrhage and other perinatal outcomes in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2001 Aug 1;10(4):264–8.

70. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery Mode and Severe Intraventricular Hemorrhage in Single, Very Low Birth Weight, Vertex Infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2008 Jul;112(1):21–8.
71. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res*. 2010 Jan;67(1):1–8.
72. Katheria AC, Truong G, Cousins L, Oshiro B, Finer NN. Umbilical Cord Milking Versus Delayed Cord Clamping in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2015 Jul 1;136(1):61–9.
73. Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clin Perinatol*. 2009 Dec;36(4):737–62.
74. McCrea HJ, Ment LR. The Diagnosis, Management, and Postnatal Prevention of Intraventricular Hemorrhage in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2008 Dec;35(4):777–92.
75. Raets MMA, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015 Nov 20;28(sup1):2286–90.
76. Christian EA, Jin DL, Attenello F, Wen T, Cen S, Mack WJ, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000–2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Mar;17(3):260–9.
77. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. In 2019. p. 173–99.
78. Paneth N, Pinto-Martin J, Gardiner J, Wallenstein S, Katsikiotis V, Hegyi T, et al. Incidence and Timing of Germinal Matrix/Intraventricular Hemorrhage in Low Birth Weight Infants. *Am J Epidemiol*. 1993 Jun 1;137(11):1167–76.
79. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Child’s Nervous System*. 2019 Jun 5;35(6):917–27.
80. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*. 2006 Apr;30(2):81–8.
81. Schafer RJ, Lacadie C, Vohr B, Kesler SR, Katz KH, Schneider KC, et al. Alterations in functional connectivity for language in prematurely born adolescents. *Brain*. 2009 Mar;132(Pt 3):661–70.
82. Hamrick SEG, Miller SP, Leonard C, Glidden D V, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: the role of cystic periventricular leukomalacia. *J Pediatr*. 2004 Nov;145(5):593–9.
83. Makropoulos A, Aljabar P, Wright R, Hüning B, Merchant N, Arichi T, et al. Regional growth and atlas of the developing human brain. *Neuroimage*. 2016 Jan 15;125:456–78.

84. Zubiaurre-Elorza L, Soria-Pastor S, Junque C, Segarra D, Bargalló N, Mayolas N, et al. Gray matter volume decrements in preterm children with periventricular leukomalacia. *Pediatr Res*. 2011 Jun;69(6):554–60.
85. Long KR, Newland B, Florio M, Kalebic N, Langen B, Kolterer A, et al. Extracellular Matrix Components HAPLN1, Lumican, and Collagen I Cause Hyaluronic Acid-Dependent Folding of the Developing Human Neocortex. *Neuron*. 2018 Aug 22;99(4):702-719.e6.
86. Engelhardt E, Inder TE, Alexopoulos D, Dierker DL, Hill J, Van Essen D, et al. Regional impairments of cortical folding in premature infants. *Ann Neurol*. 2015 Jan;77(1):154–62.
87. Zhang Y, Inder TE, Neil JJ, Dierker DL, Alexopoulos D, Anderson PJ, et al. Cortical structural abnormalities in very preterm children at 7 years of age. *Neuroimage*. 2015 Apr 1;109:469–79.
88. Bouyssi-Kobar M, De Asis-Cruz J, Murnick J, Chang T, Limperopoulos C. Altered Functional Brain Network Integration, Segregation, and Modularity in Infants Born Very Preterm at Term-Equivalent Age. *J Pediatr*. 2019 Oct;213:13-21.e1.
89. Ball G, Aljabar P, Arichi T, Tusor N, Cox D, Merchant N, et al. Machine-learning to characterise neonatal functional connectivity in the preterm brain. *Neuroimage*. 2016 Jan 1;124(Pt A):267–75.
90. Volpe JJ. Systemic inflammation, oligodendroglial maturation, and the encephalopathy of prematurity. *Ann Neurol*. 2011 Oct;70(4):525–9.
91. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke*. 2007 Feb;38(2 Suppl):724–30.
92. Sie LT, van der Knaap MS, van Wezel-Meijler G, Taets van Amerongen AH, Lafeber HN, Valk J. Early MR features of hypoxic-ischemic brain injury in neonates with periventricular densities on sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 May;21(5):852–61.
93. Sarkar S, Shankaran S, Laptook AR, Sood BG, Do B, Stoll BJ, et al. Screening Cranial Imaging at Multiple Time Points Improves Cystic Periventricular Leukomalacia Detection. *Am J Perinatol*. 2015 Aug;32(10):973–9.
94. Robinson S, Corbett CJ, Winer JL, Chan LAS, Maxwell JR, Anstine C V, et al. Neonatal erythropoietin mitigates impaired gait, social interaction and diffusion tensor imaging abnormalities in a rat model of prenatal brain injury. *Exp Neurol*. 2018 Apr;302:1–13.
95. Vaes JEG, Brandt MJ V, Wanders N, Benders MJNL, de Theije CGM, Gressens P, et al. The impact of trophic and immunomodulatory factors on oligodendrocyte maturation: Potential treatments for encephalopathy of prematurity. *Glia*. 2021 Jun;69(6):1311–40.
96. Thébaud B. Stem Cells for Extreme Prematurity. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(S 02):S68–73.
97. Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. *Clin Perinatol*. 2009 Dec;36(4):773–89, vi.

98. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics*. 2009 Jan 1;123(1):e101–9.
99. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental Outcome of the Premature Infant. *Pediatr Clin North Am*. 2009 Jun;56(3):631–46.
100. Surman G, Newdick H, Johnson A. Cerebral palsy rates among low-birthweight infants fell in the 1990s. *Dev Med Child Neurol*. 2003 Jul 25;45(07).
101. Dunm-Wasowicz D, Rowecka-Trzebicka K, Milewska-Bobula B, Kassur-Siemieńska B, Bauer A, Idzik M, et al. Risk Factors for Cerebral Palsy in Very Low-Birthweight Infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol*. 2000 Jun 2;15(6):417–20.
102. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral Palsy Epidemiology: Where are We Now and Where are We Going? *Dev Med Child Neurol*. 1992 Jun 12;34(6):547–51.
103. Gorzilio DM, Garrido E, Gasparido CM, Martinez FE, Linhares MBM. Neurobehavioral development prior to term-age of preterm infants and acute stressful events during neonatal hospitalization. *Early Hum Dev*. 2015 Dec;91(12):769–75.
104. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 Mar;93(2):F153–61.
105. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJS. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002 Aug 14;288(6):728–37.
106. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005 Sep;116(3):635–43.
107. Dorling JS, Field DJ. Follow up of infants following discharge from the neonatal unit: structure and process. *Early Hum Dev*. 2006 Mar;82(3):151–6.
108. Albers CA, Grieve AJ. Test Review: Bayley, N. (2006). *Bayley Scales of Infant and Toddler Development— Third Edition*. San Antonio, TX: Harcourt Assessment. *J Psychoeduc Assess*. 2007 Jun 19;25(2):180–90.
109. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol*. 2000 May;5(2):89–106.
110. Adams-Chapman I, Bann C, Carter SL, Stoll BJ, NICHD Neonatal Research Network. Language outcomes among ELBW infants in early childhood. *Early Hum Dev*. 2015 Jun;91(6):373–9.
111. Schaffer DB, Palmer EA, Plotsky DF, Metz HS, Flynn JT, Tung B, et al. Prognostic Factors in the Natural Course of Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):230–7.

112. Duncan AF, Matthews MA. Neurodevelopmental Outcomes in Early Childhood. *Clin Perinatol*. 2018 Sep;45(3):377–92.
113. Year 2007 Position Statement: Principles and Guidelines for Early Hearing Detection and Intervention Programs. *Pediatrics*. 2007 Oct 1;120(4):898–921.
114. Davis NM, Doyle LW, Ford GW, Keir E, Michael J, Rickards AL, et al. Auditory function at 14 years of age of very-low-birthweight. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Mar;43(3):191–6.
115. Hack M, Youngstrom EA, Cartar L, Schluchter M, Taylor HG, Flannery D, et al. Behavioral Outcomes and Evidence of Psychopathology Among Very Low Birth Weight Infants at Age 20 Years. *Pediatrics*. 2004 Oct 1;114(4):932–40.
116. Stewart JE, Joselow M. Follow-Up Care of Very Low Birth Weight Infants. In: *Manual of Neonatal Care* 6th edition. 2008. p. 159–63.
117. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jul;18(7):736–43.
118. Hernandez-Fabian A, Canal-Bedia R, Magan-Maganto M, de la Fuente G, Ruiz-Ayucar de la Vega I, Bejarano-Martin A, et al. [Autism spectrum disorder and prematurity: towards a prospective screening program]. *Rev Neurol*. 2018 Mar 1;66(S01):S25–9.
119. Sutton PS, Darmstadt GL. Preterm Birth and Neurodevelopment: A Review of Outcomes and Recommendations for Early Identification and Cost-effective Interventions. *J Trop Pediatr*. 2013 Aug 1;59(4):258–65.
120. Jarjour IT. Neurodevelopmental Outcome After Extreme Prematurity: A Review of the Literature. *Pediatr Neurol*. 2015 Feb;52(2):143–52.
121. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, Bann CM, Wyckoff MH, DeMauro SB, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):248.
122. Cheong JLY, Olsen JE, Lee KJ, Spittle AJ, Opie GF, Clark M, et al. Temporal Trends in Neurodevelopmental Outcomes to 2 Years After Extremely Preterm Birth. *JAMA Pediatr*. 2021 Oct 1;175(10):1035.
123. Cole C, Binney G, Casey P, Fiascone J, Hagadorn J, Kim C, et al. Criteria for determining disability in infants and children: low birth weight. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2002 Dec;(70):1–7.
124. Linsell L, Malouf R, Morris J, Kurinczuk JJ, Marlow N. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight. *JAMA Pediatr*. 2015 Dec 1;169(12):1162.
125. Schmidt B, Davis PG, Asztalos E V., Solimano A, Roberts RS. Association Between Severe Retinopathy of Prematurity and Nonvisual Disabilities at Age 5 Years. *JAMA*. 2014 Feb 5;311(5):523.

126. Matei A, Montalva L, Goodbaum A, Lauriti G, Zani A. Neurodevelopmental impairment in necrotising enterocolitis survivors: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020 Jul;105(4):432–9.
127. Mehmet D, Çizmeci N, Mustafa D, Akın A, Özek E. Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama ve komplikasyonlarının tanı ve yönetimi rehberi 2021. *Türk Neonatoloji Derneği*; 2021.
128. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Oei JL, et al. Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes in Extreme Preterm Infants. *Pediatrics.* 2014 Jan 1;133(1):55–62.
129. Payne AH. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low-Gestational-Age Neonates With Low-Grade Periventricular-Intraventricular Hemorrhage. *JAMA Pediatr.* 2013 May 1;167(5):451.
130. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *J Pediatr.* 2020 Feb;217:79-85.e1.
131. 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 Aug 1;2017:1–5.
132. Anderson PJ. Underestimation of Developmental Delay by the New Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Apr 1;164(4):352.
133. Gagnon SG, Nagle RJ. Comparison of the Revised and Original Versions of the Bayley Scales of Infant Development. *Sch Psychol Int.* 2000 Aug 29;21(3):293–305.
134. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, et al. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *Journal of Perinatology.* 2018 Aug 1;38(8):1093–100.
135. 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.
136. 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 Sep;119(3):417–23.
137. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med.* 2007;35(3):175–86.
138. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ.* 1988 Nov 19;297(6659):1304–8.
139. Mitanchez D. Glucose regulation in preterm newborn infants. *Horm Res.* 2007;68(6):265–71.

140. Zubrow AB, Hulman S, Kushner H, Falkner B. Determinants of blood pressure in infants admitted to neonatal intensive care units: a prospective multicenter study. Philadelphia Neonatal Blood Pressure Study Group. *J Perinatol*. 1995;15(6):470–9.
141. Perk Y Atasay B Çetinkaya M. Kan ürünleri transfüzyon rehberi 2021 güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği; 2021.
142. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, Koutaki D, Gkioka E, Perrea DN, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res*. 2016 Nov;65(11):847–52.
143. Arsan S, Korkmaz A, Oğuz S. Bronkopulmoner displazi korunma ve izlem rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. 2018;
144. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Apr;39(4):214–23.
145. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013;10 Suppl 1(Suppl 1):S2.
146. Erdem G, Erdoğan Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörolojik gelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* . 2006;49(3):185–92.
147. Adams-Chapman I, Heyne RJ, DeMauro SB, Duncan AF, Hintz SR, Pappas A, et al. Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants in the Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2018 May;141(5).
148. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, et al. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *J Perinatol*. 2018 Aug;38(8):1093–100.
149. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 2013 May 1;309(17):1810–20.
150. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, et al. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*. 2014 Mar;121 Suppl 1:101–9.
151. Aydınoglu Ö. 35 yaş üzeri doğum yapan gebelerin demografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15:152–5.
152. Tseng KT, Peng CC, Chang JH, Hsu CH, Lin CY, Jim WT, et al. The impact of advanced maternal age on the outcomes of very low birth weight preterm infants. *Medicine*. 2019 Feb;98(5):e14336.
153. Asztalos E V, Church PT, Riley P, Fajardo C, Shah PS, Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-up Network Investigators. Association between Primary Caregiver Education and Cognitive and Language Development of Preterm Neonates. *Am J Perinatol*. 2017 Mar;34(4):364–71.

154. Rodrigues MCC de, Mello RR de, Silva KS da, Carvalho ML de. Risk factors for cognitive impairment in school-age children born preterm: application of a hierarchical model. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012 Aug;70(8):583–9.
155. Ko G, Shah P, Lee SK, Asztalos E. Impact of maternal education on cognitive and language scores at 18 to 24 months among extremely preterm neonates. *Am J Perinatol*. 2013 Oct;30(9):723–30.
156. Patra K, Greene MM, Patel AL, Meier P. Maternal Education Level Predicts Cognitive, Language, and Motor Outcome in Preterm Infants in the Second Year of Life. *Am J Perinatol*. 2016 Jul;33(8):738–44.
157. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978 Aug 12;2(8085):366.
158. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes: executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstetrics and gynecology*. 2007 Apr;109(4):967–77.
159. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Jul;193(1):141–52.
160. Abdel-Latif ME, Bajuk B, Ward M, Oei JL, Badawi N, NSW and ACT Neonatal Intensive Care Units Audit Group. Neurodevelopmental outcomes of extremely premature infants conceived after assisted conception: a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013 May;98(3):F205–11.
161. Balayla J, Sheehy O, Fraser WD, Séguin JR, Trasler J, Monnier P, et al. Neurodevelopmental Outcomes After Assisted Reproductive Technologies. *Obstetrics and gynecology*. 2017 Feb;129(2):265–72.
162. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Nov;102(11):882–7.
163. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;211(3):308.e1–6.
164. Nelson LH, Anderson RL, O’Shea TM, Swain M. Expectant management of preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Aug;171(2):350–6; discussion 356–8.
165. Vander Haar E, Gyamfi-Bannerman C. Chorioamnionitis and Neurocognitive Development at Age 2 Years. *Obstetrics and gynecology*. 2016 Mar;127(3):437–41.
166. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Nov;159(11):1032–5.
167. Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, Iaboni D, Choudhury J, Church P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *Am J Perinatol*. 2013 Jan;30(1):59–68.

168. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr.* 2014 Feb;168(2):137–47.
169. O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol.* 2001 Aug;6(4):293–307.
170. Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med.* 2007;35(3):175–86.
171. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A, NICUS Network. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014 Jan;99(1):F12–20.
172. Bozkurt O, Eras Z, Canpolat FE, Oguz SS, Uras N, Dilmen U. Antenatal magnesium sulfate and neurodevelopmental outcome of preterm infants born to preeclamptic mothers. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(7):1101–4.
173. Jeon GW, Ahn SY, Kim SM, Yang M, Sung SI, Sung JH, et al. Antenatal Magnesium Sulfate Is Not Associated With Improved Long-Term Neurodevelopment and Growth in Very Low Birth Weight Infants. *J Korean Med Sci.* 2023 Nov 13;38(44):e350.
174. Schlapbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr.* 2010 Oct;99(10):1504–9.
175. Szymonowicz W, Yu VY. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight. *Arch Dis Child.* 1987 Jul;62(7):712–6.
176. Kilari A, Mehendale S, Pisal H, Panchanadikar T, Kale A, Joshi S. Nerve growth factor, birth outcome and pre-eclampsia. *Int J Dev Neurosci.* 2011 Feb;29(1):71–5.
177. Cheng SW, Chou HC, Tsou KI, Fang LJ, Tsao PN. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and 2-year developmental outcome. *Early Hum Dev.* 2004 Jan;76(1):39–46.
178. Chang HY, Chen CP, Sun FJ, Chen CY. Influence of pre-eclampsia on 2-year neurodevelopmental outcome of very-low-birth-weight infants. *Int J Gynaecol Obstet.* 2023 Jun;161(3):979–88.
179. Matic M, Inati V, Abdel-Latif ME, Kent AL, NSW ACT NICUS Network. Maternal hypertensive disorders are associated with increased use of respiratory support but not chronic lung disease or poorer neurodevelopmental outcomes in preterm neonates at <29 weeks of gestation. *J Paediatr Child Health.* 2017 Apr;53(4):391–8.
180. Perna R, Loughan AR, Le J, Tyson K. Gestational Diabetes: Long-Term Central Nervous System Developmental and Cognitive Sequelae. *Appl Neuropsychol Child.* 2015;4(3):217–20.
181. Sappeler M, Volleritsch N, Hammerl M, Pellkofer Y, Griesmaier E, Gizewski ER, et al. Microstructural Brain Development and Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Neonatology.* 2023;120(6):768–75.

182. Sugar J, Lum TG, Fertel S, Yim R, Morales A, Poeltler D, et al. Long-term neurodevelopmental outcomes among preterm infants born to mothers with diabetes mellitus. *J Perinatol*. 2022 Apr;42(4):499–502.
183. Trønnes H, Wilcox AJ, Lie RT, Markestad T, Moster D. Risk of cerebral palsy in relation to pregnancy disorders and preterm birth: a national cohort study. *Dev Med Child Neurol*. 2014 Aug;56(8):779–85.
184. Ananth C V, Friedman AM, Lavery JA, VanderWeele TJ, Keim S, Williams MA. Neurodevelopmental outcomes in children in relation to placental abruption. *BJOG*. 2017 Feb;124(3):463–72.
185. Sacchi C, O’Muircheartaigh J, Batalle D, Counsell SJ, Simonelli A, Cesano M, et al. Neurodevelopmental Outcomes following Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth. *J Pediatr*. 2021 Nov;238:135-144.e10.
186. Zhang M, Qian HY, Kuang XN, Yu Z, Tan L, Xia C. [Neurodevelopmental features of preterm infants at the corrected age of 1 year]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 Feb;19(2):147–51.
187. Tamaru S, Kikuchi A, Takagi K, Wakamatsu M, Ono K, Horikoshi T, et al. Neurodevelopmental outcomes of very low birth weight and extremely low birth weight infants at 18 months of corrected age associated with prenatal risk factors. *Early Hum Dev*. 2011 Jan;87(1):55–9.
188. Voss W, Neubauer AP, Wachtendorf M, Verhey JF, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr*. 2007 Mar;96(3):342–7.
189. Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low-birth-weight children and their peers. A comparison of school-age outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1996 Aug;150(8):790–4.
190. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, et al. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *J Perinatol*. 2018 Aug;38(8):1093–100.
191. 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.
192. Shim SY, Cho SJ, Kong KA, Park EA. Gestational age-specific sex difference in mortality and morbidities of preterm infants: A nationwide study. *Sci Rep*. 2017 Jul 21;7(1):6161.
193. Kuban KCK, Joseph RM, O’Shea TM, Allred EN, Heeren T, Douglass L, et al. Girls and Boys Born before 28 Weeks Gestation: Risks of Cognitive, Behavioral, and Neurologic Outcomes at Age 10 Years. *J Pediatr*. 2016 Jun;173:69-75.e1.
194. Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Mar;277(3):207–12.

195. Zhu JJ, Bao YY, Zhang GL, Ma LX, Wu MY. No relationship between mode of delivery and neonatal mortality and neurodevelopment in very low birth weight infants aged two years. *World J Pediatr.* 2014 Aug;10(3):227–31.
196. Holcroft CJ, Blakemore KJ, Allen M, Graham EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstetrics and gynecology.* 2003 Jun;101(6):1249–53.
197. Göçer C, Kavuncuoğlu S, Ertem İ, Özbek S, Öztüregen E. Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik hastalığa etki eden etmenlerin araştırılması. *Turk Pediatri Ars.* 2011;46(3):207–14.
198. Tamai K, Matsumoto N, Yorifuji T, Takeuchi A, Nakamura M, Nakamura K, et al. Delivery room intubation and neurodevelopment among extremely preterm infants. *Pediatr Res.* 2024 Jan 11;
199. Tamai K, Matsumoto N, Yorifuji T, Takeuchi A, Nakamura M, Nakamura K, et al. Delivery room intubation and severe intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants without low Apgar scores: A Japanese retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2023 Sep 11;13(1):14990.
200. Teig N, Weitkämper A, Rothermel J, Bigge N, Lilienthal E, Rossler L, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants<29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2015 Dec;219(6):266–73.
201. Mehler K, Broer A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Jahn P, et al. Developmental outcome of extremely preterm infants is improved after less invasive surfactant application: Developmental outcome after LISA. *Acta Paediatr.* 2021 Mar;110(3):818–25.
202. Saigal S, Robertson C, Sankaran K, Bingham W, Casiro O, MacMurray B, et al. One-year outcome in 232 premature infants with birth weights of 750 to 1249 grams and respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air placebo. Canadian Exosurf Neonatal Study Group. *J Pediatr.* 1995 May;126(5 Pt 2):S61-7.
203. Kherkheulidze M, Chkhaidze I, Kavlashvili N, Kandelaki E, Adamia N, Abelashvili D, et al. Evaluation of developmental outcomes with bayley III test in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Georgian Med News.* 2018 Jun;(279):67–73.
204. Zhang M, Qian HY, Kuang XN, Yu Z, Tan L, Xia C. [Neurodevelopmental features of preterm infants at the corrected age of 1 year]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2017 Feb;19(2):147–51.
205. Gaillard EA, Cooke RW, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001 May;84(3):F194-6.
206. Bulbul L, Elitok GK, Ayyıldız E, Kabakcı D, Uslu S, Köse G, et al. Neuromotor Development Evaluation of Preterm Babies Less than 34 Weeks of Gestation with Bayley III at 18-24 Months. *Biomed Res Int.* 2020;2020:5480450.

207. Thomas CW, Meinzen-Derr J, Hoath SB, Narendran V. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants ventilated with continuous positive airway pressure vs. mechanical ventilation. *Indian J Pediatr.* 2012 Feb;79(2):218–23.
208. Lithopoulos MA, Toussay X, Zhong S, Xu L, Mustafa SB, Ouellette J, et al. Neonatal hyperoxia in mice triggers long-term cognitive deficits via impairments in cerebrovascular function and neurogenesis. *J Clin Invest.* 2022 Nov 15;132(22).
209. Kuint J, Barak M, Morag I, Maayan-Metzger A. Early treated hypotension and outcome in very low birth weight infants. *Neonatology.* 2009;95(4):311–6.
210. Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1995 Feb;95(2):238–43.
211. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol.* 2006 Jun;30(3):151–5.
212. Logan JW, O’Shea TM, Allred EN, Laughon MM, Bose CL, Dammann O, et al. Early postnatal hypotension and developmental delay at 24 months of age among extremely low gestational age newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Sep;96(5):F321-8.
213. Alderliesten T, Lemmers PMA, van Haastert IC, de Vries LS, Bonestroo HJC, Baerts W, et al. Hypotension in preterm neonates: low blood pressure alone does not affect neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2014 May;164(5):986–91.
214. Doucette SM, Kelly EN, Church PT, Lee S, Shah V, Canadian Neonatal Network (CNN) Investigators and CNFUN Investigators and Steering Committee. Association of inotrope use with neurodevelopmental outcomes in infants <29 weeks gestation: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Dec;35(25):6044–52.
215. Périsset A, Natalucci G, Adams M, Karen T, Bassler D, Hagmann C. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on neurodevelopmental outcome in very preterm infants at two years of age. *Early Hum Dev.* 2023 Mar;177–178:105721.
216. Vohr BR, Garcia-Coll C, Mayfield S, Brann B, Shaul P, Oh W. Neurologic and developmental status related to the evolution of visual-motor abnormalities from birth to 2 years of age in preterm infants with intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1989 Aug;115(2):296–302.
217. O’Shea TM, Allred EN, Kuban KCK, Hirtz D, Specter B, Durfee S, et al. Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 months of age in extremely preterm infants. *J Child Neurol.* 2012 Jan;27(1):22–9.
218. Pisani F, Spagnoli C. Outcome in preterm infants with seizures. *Handb Clin Neurol.* 2019;162:401–14.
219. Courchia B, Berkovits MD, Kurtom W, Moral T Del, Bauer CR. Association Between Neonatal Seizures and Social-Emotional Development and Adaptive Behavior in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Child Neurol.* 2020 Apr;35(5):331–5.

220. Iwami H, Isayama T, Lodha A, Canning R, Abou Mehrem A, Lee SK, et al. Outcomes after Neonatal Seizures in Infants Less Than 29 Weeks' Gestation: A Population-Based Cohort Study. *Am J Perinatol*. 2019 Jan;36(2):191–9.
221. Elbayiyev S, Canpolat FE, Kadioğlu Şimşek G, Işık S, Büyüktiryaki M, Kanmaz Kutman HG. Long-term neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants with and without patent ductus arteriosus: A retrospective case control observational study. *Child Care Health Dev*. 2022 Sep;48(5):862–8.
222. Kaga M, Sanjo M, Sato T, Miura Y, Ono T. Safety of Conservative Approach for Persistent Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Neurodevelopmental Outcomes at 5 Years of Age. *Tohoku J Exp Med*. 2019 Nov;249(3):155–61.
223. Youn Y, Seo YM, Yum SK, Sung IK. Patent ductus arteriosus ligation on neurodevelopmental outcomes at corrected 2 years. *Ital J Pediatr*. 2019 Aug 23;45(1):110.
224. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr*. 2017 May 1;171(5):443–9.
225. Polin RA. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):188–91.
226. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004 Nov 17;292(19):2357–65.
227. Ortgies T, Rullmann M, Ziegelhöfer D, Bläser A, Thome UH. The role of early-onset-sepsis in the neurodevelopment of very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2021 Jun 25;21(1):289.
228. Mukhopadhyay S, Puopolo KM, Hansen NI, Lorch SA, DeMauro SB, Greenberg RG, et al. Impact of Early-Onset Sepsis and Antibiotic Use on Death or Survival with Neurodevelopmental Impairment at 2 Years of Age among Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*. 2020 Jun;221:39-46.e5.
229. Schlapbach LJ, Aebischer M, Adams M, Natalucci G, Bonhoeffer J, Latzin P, et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2011 Aug;128(2):e348-57.
230. Shim SY, Cho SJ, Park EA. Neurodevelopmental Outcomes at 18-24 Months of Corrected Age in Very Low Birth Weight Infants with Late-onset Sepsis. *J Korean Med Sci*. 2021 Sep 6;36(35):e205.
231. Hentges CR, Silveira RC, Procianoy RS, Carvalho CG, Filipouski GR, Fuentesfria RN, et al. Association of late-onset neonatal sepsis with late neurodevelopment in the first two years of life of preterm infants with very low birth weight. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):50–7.
232. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, et al. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2003 Nov;88(6):F492-500.

233. Yeh TC, Chang JH, Kao HA, Hsu CH, Hung HY, Peng CC. Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. *J Formos Med Assoc.* 2004 Oct;103(10):761–6.
234. Soraisham AS, Amin HJ, Al-Hindi MY, Singhal N, Sauve RS. Does necrotising enterocolitis impact the neurodevelopmental and growth outcomes in preterm infants with birthweight < or =1250 g? *J Paediatr Child Health.* 2006 Sep;42(9):499–504.
235. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):696–703.
236. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ.* 1988 Nov 19;297(6659):1304–8.
237. Tottman AC, Alsweiler JM, Bloomfield FH, Pan M, Harding JE. Relationship between Measures of Neonatal Glycemia, Neonatal Illness, and 2-Year Outcomes in Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 2017 Sep;188:115–21.
238. Szymońska I, Jagła M, Starzec K, Hrcniar K, Kwinta P. The incidence of hyperglycaemia in very low birth weight preterm newborns. results of a continuous glucose monitoring study--preliminary report. *Dev Period Med.* 2015;19(3 Pt 1):305–12.
239. Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: cohort analyses of the NIRTURE study. *J Pediatr.* 2010 Nov;157(5):715-9.e1-3.
240. Hay WW. Nutritional Support Strategies for the Preterm Infant in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2018 Oct;21(4):234–47.
241. Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. *Neoreviews.* 2020 Feb;21(2):e89–97.
242. Boscarino G, Conti MG, Gasparini C, Onestà E, Faccioli F, Dito L, et al. Neonatal Hyperglycemia Related to Parenteral Nutrition Affects Long-Term Neurodevelopment in Preterm Newborn: A Prospective Cohort Study. *Nutrients.* 2021 Jun 4;13(6).
243. Naseh N, Canto Moreira N, Vaz TF, Gonzalez Tamez K, Ferreira H, Kaul YF, et al. Early Hyperglycemia in Very Preterm Infants Is Associated with Reduced White Matter Volume and Worse Cognitive and Motor Outcomes at 2.5 Years. *Neonatology.* 2022;119(6):745–52.
244. Aher S, Malwatkar K, Kadam S. Neonatal anemia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2008 Aug;13(4):239–47.
245. Colombatti R, Sainati L, Trevisanuto D. Anemia and transfusion in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016 Feb;21(1):2–9.
246. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008 Jan 19;371(9608):261–9.

247. dos Santos AMN, Guinsburg R, de Almeida MFB, Procianoy RS, Leone CR, Marba STM, et al. Red blood cell transfusions are independently associated with intra-hospital mortality in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*. 2011 Sep;159(3):371-376.e1-3.
248. Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):331-37.e1.
249. Wang YC, Chan OW, Chiang MC, Yang PH, Chu SM, Hsu JF, et al. Red Blood Cell Transfusion and Clinical Outcomes in Extremely Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. 2017 Jun;58(3):216–22.
250. Benavides A, Bell EF, Georgieff MK, Josephson CD, Stowell SR, Feldman HA, et al. Sex-specific cytokine responses and neurocognitive outcome after blood transfusions in preterm infants. *Pediatr Res*. 2022 Mar;91(4):947–54.
251. Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos E V, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, et al. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):207–13.
252. Kirpalani H, Bell EF, Hintz SR, Tan S, Schmidt B, Chaudhary AS, et al. Higher or Lower Hemoglobin Transfusion Thresholds for Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020 Dec 31;383(27):2639–51.
253. Sola-Visner M, Bercovitz RS. Neonatal Platelet Transfusions and Future Areas of Research. *Transfus Med Rev*. 2016 Oct;30(4):183–8.
254. Patel RM, Hendrickson JE, Nellis ME, Birch R, Goel R, Karam O, et al. Variation in Neonatal Transfusion Practice. *J Pediatr*. 2021 Aug;235:92-99.e4.
255. Del Vecchio A, Sola MC, Theriaque DW, Hutson AD, Kao KJ, Wright D, et al. Platelet transfusions in the neonatal intensive care unit: factors predicting which patients will require multiple transfusions. *Transfusion (Paris)*. 2001 Jun;41(6):803–8.
256. Moore CM, D’Amore A, Fustolo-Gunnink S, Hudson C, Newton A, Santamaria BL, et al. Two-year outcomes following a randomised platelet transfusion trial in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023 Sep;108(5):452–7.
257. Davenport PE, Wood TR, Heagerty PJ, Sola-Visner MC, Juul SE, Patel RM. Platelet Transfusion and Death or Neurodevelopmental Impairment in Children Born Extremely Preterm. *JAMA Netw Open*. 2024 Jan 2;7(1):e2352394.
258. Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The “new” bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 Dec;14(6):345–57.
259. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, et al. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):73–81.

260. Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2013 Sep;172(9):1173–80.
261. Bauer SE, Schneider L, Lynch SK, Malleske DT, Shepherd EG, Nelin LD. Factors Associated with Neurodevelopmental Impairment in Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2020 Mar;218:22-27.e2.
262. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos E V, Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J Pediatr.* 2015 Nov;167(5):982-6.e2.
263. Drost FJ, Keunen K, Moeskops P, Claessens NHP, van Kalken F, Išgum I, et al. Severe retinopathy of prematurity is associated with reduced cerebellar and brainstem volumes at term and neurodevelopmental deficits at 2 years. *Pediatr Res.* 2018 Apr;83(4):818–24.
264. Glass TJA, Chau V, Gardiner J, Foong J, Vinall J, Zwicker JG, et al. Severe retinopathy of prematurity predicts delayed white matter maturation and poorer neurodevelopment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Nov;102(6):F532–7.
265. Morin J, Luu TM, Superstein R, Ospina LH, Lefebvre F, Simard MN, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Bevacizumab Injections for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2016 Apr;137(4).
266. Konnikova Y, Zaman MM, Makda M, D’Onofrio D, Freedman SD, Martin CR. Late Enteral Feedings Are Associated with Intestinal Inflammation and Adverse Neonatal Outcomes. *PLoS One.* 2015;10(7):e0132924.
267. Coviello C, Keunen K, Kersbergen KJ, Groenendaal F, Leemans A, Peels B, et al. Effects of early nutrition and growth on brain volumes, white matter microstructure, and neurodevelopmental outcome in preterm newborns. *Pediatr Res.* 2018 Jan;83(1–1):102–10.
268. Duerden EG, Guo T, Dodbiba L, Chakravarty MM, Chau V, Poskitt KJ, et al. Midazolam dose correlates with abnormal hippocampal growth and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Ann Neurol.* 2016 Apr;79(4):548–59.
269. Gundersen JK, Chakkarapani E, Jary S, Menassa DA, Scull-Brown E, Frymoyer A, et al. Morphine and fentanyl exposure during therapeutic hypothermia does not impair neurodevelopment. *EClinicalMedicine.* 2021 Jun;36:100892.
270. Puls R, von Haefen C, Bühner C, Endesfelder S. Dexmedetomidine Protects Cerebellar Neurons against Hyperoxia-Induced Oxidative Stress and Apoptosis in the Juvenile Rat. *Int J Mol Sci.* 2023 Apr 25;24(9).
271. Sifringer M, von Haefen C, Krain M, Paeschke N, Bendix I, Bühner C, et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:530371.

272. Chollat C, Lecointre M, Leuillier M, Remy-Jouet I, Do Rego JC, Abily-Donval L, et al. Beneficial Effects of Remifentanyl Against Excitotoxic Brain Damage in Newborn Mice. *Front Neurol.* 2019;10:407.
273. Rogowski J. Measuring the cost of neonatal and perinatal care. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1 Suppl E):329–35.
274. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006 Apr;117(4):1253–61.
275. Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, et al. Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):e101-9.
276. Bua J, Risso FM, Bin M, Vallon F, Travan L, Paviotti G. Association between body composition at term equivalent age and Bayley scores at 2 years in preterm infants. *J Perinatol.* 2021 Aug;41(8):1852–8.
277. Strobel KM, Wood TR, Valentine GC, German KR, Gogcu S, Hendrixson DT, et al. Contemporary definitions of infant growth failure and neurodevelopmental and behavioral outcomes in extremely premature infants at two years of age. *J Perinatol.* 2024 Jan 9;

EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAY FORMU

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU					
SAYI:		Tarih: 21.06.2023			
KONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		32 Gebelik Haftasından Önce Doğan Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Sorunlar ve Etki Eden Faktörlerin 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			
BASVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Nuran Üstün- Dr. Cansel Damar Kısakürek			
	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		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	İlaç dışı klinik araştırma	☒			
	Retrospektif	☐			
		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			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0412	Tarih: 21.06.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, 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.				

EK 1 (Devam): ETİK KURUL ONAY FORMU

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU									
√U: Etik Kurulu Kararı								Tarih: 21.06.2023	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI					32 Gebelik Haftasından Önce Doğan Prematüre Nörogelişimsel Sorunlar ve Etki Eden Değerlendirilmesi				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI					İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulama Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		
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 ☐	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	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									

**EK 2: 32 GEBELİK HAFTASINDAN ÖNCE DOĞAN PREMATÜRE BEBEK
NÖROLOJİK TAKİP FORMU**

ADI SOYAD:					
PROTOKOL NO:					
TC NO:					
Maternal Özellikler					
Anne yaşı:			Çoğul gebelik	VAR	YOK
EMR	VAR	YOK	ANS	VAR	YOK
Korioamnionit	VAR	YOK	Ante-Mg	VAR	YOK
Preeklampsi	VAR	YOK	Kronik Hipertansiyon	VAR	YOK
Gestasyonel diyabet	VAR	YOK	Tip 1 Diyabet	VAR	YOK
IUGR	VAR	YOK	Oligohidramnios	VAR	YOK
Polihidramnios	VAR	YOK	Plasental bozukluk	VAR	YOK
Doğum şekli	CS	NSV			
Anne eğitim düzeyi	ilkokul	ortaokul	Lise	Ünv.	
Neonatal Özellikler					
Cinsiyet	KIZ	ERKEK	Doğum yeri	GöztepeŞH	Dış merkez
Gestasyon yaşı					
Doğum ağırlığı					
Apgar 1					
Apgar 5					
Resusitasyon	VAR	YOK			
RDS	VAR	YOK			
Surfaktan	VAR	YOK			
Hipotansiyon	VAR	YOK			
Inotrop kullanımı	VAR	YOK			
IVK	VAR	YOK	IVK Evre:		
PVL	VAR	YOK			
Hidrosefali	VAR	YOK			
Konvulzyon	VAR	YOK			
PDA Medikal ted.	VAR	YOK	PDA ligasyonu	VAR	YOK

Erken Sepsis	VAR	YOK	Geç SEPSİS	VAR	YOK
NEK	VAR	YOK	NEK Cerrahi	VAR	YOK
Invazive MV	VAR	YOK			
Steroid-Dekort	VAR	YOK			
BPD	VAR	YOK			
Orta-Ağır BPD	VAR	YOK			
ROP	VAR	YOK			
ROP EVRE					
Invaziv MV süresi:					
Non-invazive MV süresi					
Ek oksijen destek süresi					
Hastanede yatış süre					
Mortalite	VAR	YOK			
Nörogelişimsel Değerlendirme					
Takvim yaşı: Düzeltilmiş yaş:					
Vucüt ağırlığı: Boy: Baş Çevresi:					
Çocuk Nörolojik muayene: Fizyoterapi İşitme Görme:					
Bayley testi Sonuçları: Kompozit Bilişsel: Kompozit Motor: Kompozit Dil: Alıcı dil: İfade edici dil:					

EK 3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “32 Gebelik Haftasından Önce Doğan Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Sorunlar ve Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi”dir.

32 gebelik haftasından önce doğan bebekler erken preterm olarak tanımlanmaktadır. Bu bebekler nörogelişimsel sorunlar açısından daha yüksek risk altındadırlar. Uzun dönemde bu bebeklerde serebral palsi, hidrosefali, nöbet, sağırılık, görme kaybı ve nörogelişimsel gecikme görülebilmektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda hastaya ait bazı özellikler nörogelişimsel gelişme ile ilişkili bulunmuştur.

Çocuklarda nörogelişimsel değerlendirme açısından uygulanan bazı gelişim tarama testleri mevcuttur. Bu tarama testlerinden şuan tüm dünyada kullanılan ve dil, motor, bilişsel işlevler ve sosyal alanlarda tarama imkanı sağlayan Bayley III tarama ölçeğidir.

Bu çalışmadaki amaçlarımız:

- Bebeklerde nörolojik (beyin) gelişimini değerlendirmek; motor, dil ve bilişsel işlevlerdeki sorunları erken belirlemek
- Bayley III sonuçlarına göre ihtiyaç duyan çocuklara özel eğitim, fizik tedavi ve rehabilitasyon destek olanağı sağlamak
- İşitme ve görme değerlendirmesi yapmak
- Büyüme gelişme değerlendirmesi yapmak
- Hastanın tıbbi geçmişi göz önünde bulundurularak gerekli tıbbi birimlere takip planı oluşturmak

Bu çalışmada 32 gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde düzeltilmiş 12-42 ay arasında dil (söylenileni anlama ve kendini ifade etme yeteneği), motor (hareket ve kas gruplarını kullanma) ve bilişsel işlevler ve bunlara etki etmiş olabilecek anneye, gebeliğe ve yenidoğan dönemine ait faktörler incelenecektir. Anneye, gebeliğe ve yenidoğan dönemine ait olan bilgiler tıbbi dökümanlardan ve gönüllünün ebeveyninden alınacaktır. Mevcut büyüme gelişme, işitme ve görme değerlendirmeleri hastanemiz yenidoğan polikliniğine başvuruda muayene esnasında tamamlanacaktır. Hastanemize geldiğinizde çocuğunuzun büyüme gelişmeyi de içeren tüm fizik muayenesini yapacağız, hastane tıbbi verileri ve sizden alınan bilgiler ile hasta takip formu ve tıbbi bilgileri dolduracağız, gerekli görülmesi halinde çocuk hastalıkları yandal branşlarına ve diğer tıbbi branşlara yönlendirmeler yapacağız, tüm dünyada altın standart nörogelişimsel ölçek kabul edilen Bayley III tarama ölçeğini çocuk gelişim uzmanı tarafından çocuğunuza uygulayacağız ve sonucunda çocuğunuzun dil, motor ve bilişsel işlevlerde gelişim düzeyini değerlendireceğiz. Her gönüllünün mevcut değerlendirmesi ortalama 90 dakika sürmesi öngörülmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırma sonuçları sadece bilimsel amaçla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

EK 3 (Devam): BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmadan istediğim zaman ayrılabilceğimi öğrendim. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Onay veren hasta yakınının,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı: Cansel Damar Kısakürek

Görevi: Asistan Doktor

Adresi: İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

Telefon:

Tarih ve İmza:

EK 4: İNTİHAL RAPORU

The similarity index by Turnitin			
ORIGINALITY REPORT			
12%	12%	2%	3%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS
PRIMARY SOURCES			
1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	4%	
2	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet Source	3%	
3	Submitted to Ankara University Student Paper	1%	
4	Submitted to Marmara University Student Paper	<1%	
5	dspace.ankara.edu.tr Internet Source	<1%	
6	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet Source	<1%	
7	dergipark.org.tr Internet Source	<1%	
8	tjtes.org Internet Source	<1%	
9	libratez.cu.edu.tr Internet Source	<1%	