



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE DOĞUM ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN
NÖROLOJİK GELİŞİMLERİNİ ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. DİLEK BEKTAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN - 2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PREMATÜRE DOĞUM ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN
NÖROLOJİK GELİŞİMLERİNİ ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Dilek BEKTAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
PROF.DR. Ayşe AKSOY

SAMSUN - 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda çok değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli tez hocam Prof. Dr. Ayşe AKSOY'a,

Eğitim süreci boyunca bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR'e; hasta eğitimi konusunda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, iyi bir hekim olma yolunda bana yol gösteren Yenidoğan Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Canan SEREN, Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nazik YENER, Prof. Dr. Mustafa Ali AKIN, Prof. Dr. Şahin TAKÇI, Doç. Dr. Esra AKYÜZ ÖZKAN, Dr. Öğretim Üyesi Emine Hafize ERDENİZ, Dr. Öğretim Üyesi İrfan Oğuz ŞAHİN, Dr. Öğretim Üyesi Gökçen ÖZ TUNÇER başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Her konuda desteğini esirmeyen Çocuk Yoğun Bakım yandal uzmanlarımız Dr. Hatice ALBAYRAK, Dr. Hatice Elif KINIK KAYA, Yenidoğan yandal uzmanlarımız Dr. Ümran YILDIRIM, Dr. Tural MAMMADALİYEV, Çocuk Gastroenteroloji uzmanımız Dr. Can Barış AKER, Çocuk Hematoloji yandal uzmanlarımız Dr. Oğuz Salih DİNÇER, Dr. Hülya KANGAL ŞİMŞEK, Dr. Alper UYGUN, Çocuk Nöroloji uzmanımız Dr. Gülbahar KURT BAYIR ve birlikte çalıştığım tüm yandal uzmanlarımıza,

Asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım Büşra DAŞTAN İNCE, Ayşe GÜNERİ, Melis EYÜPOĞLU, Şefika İBRAHİMLİ, Eda Nur İŞÇİMEN, Burak SARIAYDIN ve desteğini hiçbir zaman unutmayacağım Tuba KARACA başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, hastanemizin tüm hemşire ve personellerine,

Tez hazırlama aşamasında, asistanlık dönemimde ve tüm hayatımda her daim yanımda olan, canım ablam Ayşe BEKTAŞ'a

Sevgi ve destekleri ile her daim yanımda olan, yetişmemde emeği olan canım aileme
Sonsuz teşekkürler...

Dr. Dilek BEKTAŞ

Mayıs 2023

BEYAN

“Prematüre doğum öyküsü olan hastaların nörolojik gelişimlerini etkileyen risk faktörlerinin araştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Dilek BEKTAŞ



ÖZET

Amaç: Bu araştırmada amaç prematüre doğum öyküsü olan hastaların nörolojik gelişimlerini etkileyen prenatal, natal, postnatal risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırmak ve nöroloji takibinde uygun yaklaşımları belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD polikliniği'ne 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2021 tarihleri arasında başvuran, prematüre doğum öyküsü olan ve Çocuk Nöroloji polikliniği'nde takip edilen, 18 yaş altı, gestasyonel doğum haftası 37 haftanın altında olan çocukların Hastane Bilgi Yönetim Sistemi Kayıtları üzerinden anamnez, klinik seyir bilgileri, laboratuvar değerleri, kranyal USG, kranyal manyetik rezonans, elektroensefalografi, nöropsikometrik değerlendirilme sonuçlarını içeren retrospektif bir çalışmadır.

Bulgular: Toplam 197 çocuk hastanın 89'u (%45,2) kız, 108'i (%54,8) erkek iken son değerlendirme yapılan aktüel yaş $50,02 \pm 44,86$ ay idi. Doğum şeklinin 183(%92,9)'ünde sezaryan olduğu dikkati çekmiştir. 5. dk Apgar skoru 7 ve altında 117(%59,4) hasta saptandı. İleri derecede ve çok preterm olan 69(%35), ileri derecede düşük doğum ağırlığı olan 28(%14,2) hasta olduğu gözlemlendi. Yenidoğanda yoğun bakımda 115 hastaya kranyal USG yapıldığı, 43(%37,3)'ünde anormallik olduğu, 117 hastaya kranyal MRG yapıldığı, 86 (%73,6)'sında anormallik, 28(%14,2) hastada nöbet öyküsü, 48(%24,4) hastada nöroloji takibinde nöbet olduğu saptandı. Hastaların nöroloji izlemindeki son muayene bulgularında 120(%60,9) hastada anormallik, Denver Gelişimsel Tarama Testi-II yapılan 101 hastanın 61(%30,9)'inde anormallik olduğu saptanmıştır. Nöroloji takibinde 90(%45,7) hastanın özel eğitim aldığı gözlemlendi. Düşük doğum ağırlıklı hastalarda($p=0,038$), doğum haftası(<32hafta)($p=0,004$), 5.dk APGAR skoru(≤ 6)($p=0,007$), kız cinsiyette($p=0,005$) daha fazla kranyal manyetik rezonansta anormallik olduğunu saptanmıştır. Aynı zamanda yoğun bakımda yatış süresi uzun olan ($p=0,004$) ve entübasyon ihtiyacı ($p=0,02$) olan hastalarda da daha fazla kranyal manyetik rezonans sonuçlarında anormallik olduğunu saptanmıştır. Hastaların elektroensefalografi sonuçları ile doğum haftası karşılaştırıldığında orta pretermelerde ($p=0,039$) anormallik olduğu gözlemlendi. Nöroloji takibinde nöbet öyküsü ile

elektroensefalografi sonuçları arasında anlamlılık saptanmıştır($p=0,001$).

Sonuç: Prematürelerin nörogelişimsel sürecini olumsuz etkileyen risk faktörleri olarak düşük doğum ağırlığını, ileri derecede ve çok prematüre olarak doğumu, 5. dk Apgar skorunu, yenidoğan yoğun bakımda yatış süresini, kız cinsiyeti, entübasyon ihtiyacını, uzun süreli izlemde nöbet geçirme olduğunu gözlemledik.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Nörogelişimsel Prognoz, Düşük Doğum Ağırlığı



ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the relationship between prenatal, natal and postnatal risk factors affecting the neurological development of patients with a history of premature birth and to determine appropriate approaches in neurology follow-up.

Materials and Methods: Patients with a history of premature birth who admitted to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology between January 01, 2020 and January 01, 2021, were followed up in the pediatric neurology outpatient clinic. It is a retrospective study that includes medical history, laboratory parameters, cranial ultrasonography (USG) and magnetic resonance imaging, electroencephalography, neuropsychometric evaluations through Hospital Information Management System Records.

Results: While 89 (45.2%) of the 197 patients were female and 108 (54.8%) were male, the actual age at the last evaluation was 50.02 ± 44.86 months. It was noted that 183 (92.9%) of the deliveries were cesarean section. There were 117 (59.4%) patients with 5th minutes Apgar score of seven and below. It was observed that there were 69 (35%) patients with severe and very preterm, and 28 (14.2%) patients with extremely low birth weight. Cranial USG was performed in 115 patients in the neonatal intensive care unit, 43 (37.3%) had abnormalities, 117 patients underwent cranial MRI, 86 (73.6%) had abnormality, 28 (14.2%) patients had seizure history, 48 Seizure was detected in the patient (24.4%) in the neurology follow-up. In the last examination of the patients during follow-up, abnormal neurological findings was observed in 120 (60.9%) patients, and abnormality was found in 61 (30.9%) of 101 patients who underwent Denver Developmental Screening Test-II. It was observed that 90 (45.7%) patients received special education. In low birth weight patients ($p=0.038$), birth week (<32 weeks) ($p=0.004$), 5th minute APGAR score (≤ 6) ($p=0.007$), female gender ($p=0.005$) more cranial magnetic resonance abnormalities was found to be. At the same time, it was determined that cranial magnetic resonance results were more abnormal in patients who had a long hospital stay in the intensive care unit ($p=0.004$) and needed intubation ($p=0.02$). When the electroencephalograms of the patients were compared with the gestational week, it was detected that there was abnormality in moderately

preterms ($p=0.039$). A significant difference was found between the seizure history and electroencephalography results in neurology follow-up ($p=0.001$).

Conclusion: We observed that negatively affect the neurodevelopmental process of preterm infants which of low birth weight very and extremely preterm, 5th minute Apgar score under seven, length of stay in neonatal intensive care unit, female gender, need for intubation, and seizures in long-term follow-up as risk factors that negatively affect the neurodevelopmental process of preterm infants.

Key Words: Premature, Neurodevelopment Prognosis, Low Birth Weight



KISALTMALAR

AAP	: Amerikan Pediatri Akademisi
aEEG	: Amplitude EEG
AGTE	: Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri
ANİ	: Antinöbet İlaç
BE	: Baz Eksisi
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
COX	: Siklooksijenaz
C/S	: Cesarean Section
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
DGTT	: Denver Gelişimsel Tarama Testi
DM	: Diabetes Mellitus
EMR	: Erken Membran Ruptürü
EEG	: Elektroensefalografi
GMK-İVK	: Germinal Matriks ve İntraventricüler Kanama
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
HT	: Hipertansiyon
IUGG	: İntrauterin Gelişme Geriliği
İDDDA	: İleri Derecede Düşük Doğum Ağırlıklı
İKK	: İntrakraniyal Kanama
IL	: İnterlökin
İTT	: İkili tarama testi
İVF	: İn-Vitro Fertilizasyon
İVK	: İntraventricüler Kanama
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
IQ	: Intelligence Quotient

K-USG	: Kraniyal Ultrasonografi
MRG	: Manyetik Rezonans
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
MV	: Mekanik Ventilasyon
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NICHD	: The National Institute of Child Health and Human Development
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NSVY	: Normal Spontan Vajinal Yol
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PHVD	: Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon
PR	: Prematüre Retinopatisi
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
SP	: Serebral Palsi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNSA	: Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması
USG	: Ultrasonografi
ÜTT	: Üçlü tarama testi
VP	: Ventriküloperitoneal
YÜT	: Yardımcı Üreme Tekniği
YYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
WISC-R	: Weschler's Intelligence Scale-Revised

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar DİZİNİ	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Prematüre tanımı	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3. Etyoloji ve risk faktörleri	3
2.4. Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları.....	4
2.4.1.Anemi.....	4
2.4.2. Apne.....	4
2.4.3. Hiperbilirubinemi	4
2.4.4 Hipoglisemi	4
2.4.5.Hipokalsemi	5
2.4.7.Respiratuar Distres Sendromu	5
2.4.8. Bronkopulmoner Displazi	6
2.4.9. Nekrotizan Enterokolit.....	6
2.4.10. Prematür Retinopatisi.....	7
2.4.11. Patent Duktus Arteriosus.....	7
2.4.12. Neonatal Sepsis.....	8
2.4.13.Hipoksik İskemik Ensefalopati.....	8
2.4.14. Germinal matriks ve İntraventriküler Kanama	10
2.5.Prematüre Bebeklerin Nörogelişimsel Sorunları.....	13
2.5.1. Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon.....	14
2.5.2. Nöbet.....	15
2.5.3. Serebral Palsi.....	16
2.5.4. İşitme İle İlgili Sorunlar	17
2.5.5.Görme İle İlgili Sorunlar	18
2.5.6.Bilişsel Sorunlar	18
2.6.Denver Gelişimsel Tarama Testi.....	19
2.7.Taburculuk Sonrası Nörolojik ve Gelişimsel İzlem	20
3. MATERYAL ve METOD	22

4. BULGULAR.....	24
5.TARTIŞMA.....	36
6.ÇALIŞMA KISITLILIKLARI	46
7.SONUÇLAR.....	47
8.KAYNAKÇA.....	48
Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	65
EK 2: Prematürelerin Nörolojik Prognoz Formu	66
EK 3:Orjinallik Raporu	68



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Preterm Doğum İçin Risk Faktörler	3
Tablo 2: Sarnat&Sarnat Sınıflaması	9
Tablo 3: Thompson Skorlaması.....	10
Tablo 4: Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve K-USG Bulguları	12
Tablo 5: Nörolojik Prognozu Etkileyen Risk Faktörleri	13
Tablo 6. Doğum Haftaları ve Cinsiyete Göre Dağılım	24
Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri	24
Tablo 8. Doğum Ağırlığına Göre Dağılım	25
Tablo 9. Hastaların Prenatal /Natal Özellikleri.....	25
Tablo 10. Hastaların Antenatal Dönem Özellikleri.....	26
Tablo 11. Prenatal/Natal Risk Faktörleri.....	27
Tablo 12: Antenatal Steroid Uygulmasının Doğum Haftasına Göre Dağılım	28
Tablo 13. Postnatal Risk Faktörleri.....	28
Tablo 14. Yenidoğan Yoğun Bakımda Yatış Süresince Metabolik Sorunlar	29
Tablo 15. Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı Sırasında Yapılan K-USG Sonuçları	29
Tablo 16. Psikometrik Değerlendirme (Denver Gelişimsel Tarama Testi II)	29
Tablo 17: Denver Testi Sonuçlarının Gebelik Haftası Göre Dağılımı	30
Tablo 18: Denver testi sonuçlarının alt başlıklara göre dağılımı.....	30
Tablo 19. İzlem Değerlendirilmesi	31
Tablo 20. Son Muayene Bulguların Doğum Haftalarına ve Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı.....	31
Tablo 21. Takipteki Sorunlar	32
Tablo 22. Doğum Ağırlığı ve MRG anormallik Değerlendirilmesi.....	33
Tablo 23. MRG Sonucuna Göre Klinik Durumun Değerlendirilmesi-1	33
Tablo 24. MRG Sonucuna Göre Klinik Durumun Değerlendirilmesi-2	34
Tablo 25. Doğum Haftasına Göre EEG Sonuçlarının Değerlendirilmesi	34
Tablo 26. EEG Sonucuna Göre Klinik Durumun Değerlendirilmesi	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatoloji ve perinatoloji alanlarındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin sağ kalım oranları artmaktadır (1-4). Prematüre bebeklerde nörogelişimsel prognozda en etkili faktörler gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır (5, 6). Serebral palsili (SP) çocukların %45'inde, kognitif ve işitme problemi olan çocukların ise %25'inde, görme bozukluğu olan çocukların %35'inde, prematüre doğum öyküsü bulunmaktadır (7).

Prematürelerin nörogelişimsel prognozunu etkileyen prenatal, natal, postnatal faktörler bulunmakta olup başlıca risk faktörleri perinatal asfiksi, respiratuvar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), hipoglisemi, sepsis, menenjit, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre retinopatisi (PR), nörosensoriyal işitme kayıplarıdır (5, 8-15).

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda zihinsel gerilik, serebral palsy, nöbet, posthemorajik ventriküler dilatasyon, senserinöral işitme kaybı ve görme kusurları gibi majör nörolojik sekel sıklığı %6-9 olarak bildirilmiştir (8, 9). Okul çağında öğrenme güçlüğü (özellikle matematik ve okuma-yazmada gerilik), konuşma bozukluğu, uyum ve denge bozuklukları, dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış sorunları gibi minör nörolojik sorunlar sık gelişmektedir. Bunun sonucu olarak prematüre doğum öyküsü olan bebekler uzun süreli takip edilmelidir (16-18).

Nörogelişimsel sorunlar halk sağlığı sorunu olarak algılanmalı ve nörogelişimsel sorunları olan çocuklar için iyileştirme programları oluşturulmalı, yakın izleme alınarak topluma sağlıklı birey olarak kazandırılması hedeflenmelidir (19, 20).

Bu çalışmada, prematüre doğum öyküsü olan bebeklerin nörogelişimsel prognozu etkileyen faktörleri, uzun dönem nörogelişimsel sorunlarını araştırmayı ve nöroloji takibinde uygun yaklaşım algoritması geliştirmeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Prematüre tanımı

Prematüre doğum; 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır (7). Prematüre doğan bebekler gebelik haftaları veya doğum ağırlıklarına göre sınıflandırılır (21). Gebelik haftalarına göre sınıflandırıldığında;

- I. Geç preterm: 34 ile 36 6/7 gebelik haftası arası doğan prematüre bebekler
- II. Orta derecede preterm: 32 ile 33 6/7 gebelik haftası arası doğan prematüre bebekler
- III. Çok preterm: 32 gebelik haftası altında doğan prematüre bebekler
- IV. İleri derecede preterm: 25 gebelik haftası altında doğan prematüre bebekler olarak adlandırılmaktadır.

Doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında;

- I. Düşük doğum ağırlıklı (DDA): Doğum ağırlığı 2500 gramın altında olan prematüre bebekler
- II. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA): Doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan prematüre bebekler
- III. İleri derecede düşük doğum ağırlıklı (İDDDA): Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebekler olarak adlandırılmaktadır.

2.2. Epidemiyoloji

Preterm doğum oranı dünyada %11 olup Avrupa’da %5, Afrika’da %18 civarındadır (2). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2021 yılında Türkiye’de %12,2 oranında prematüre doğum gerçekleşmiştir (22).

Preterm doğumların %84’ü 32-36 gebelik haftası arasında, %10’u 28-32 gebelik haftası arasında, %5’i ise gebelik haftası <28 olarak gerçekleşmektedir (7). Dünyada preterm doğum yenidoğan ölümlerinin en sık nedeni ve <5 yaş çocuk ölümlerinin ikinci en sık nedenini oluşturmaktadır (23). Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) yenidoğan ölümlerinin yaklaşık 1/3’ü prematürite ile ilişkilidir (7).

Türkiye’deki bebek ölümlerinde prematüre doğum ilk sırada yer almaktadır (24). 2017 Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre %26 oranında prematüriteye bağlı bebek ölümü saptanmıştır (25).

Prematüre bebeklerin gestasyonel yaşı arttıkça yaşam beklentisi artmaktadır. Yaşam beklentisi 25. gebelik haftasında %50 iken, 28-29 gebelik haftasında %90'a çıkmaktadır (16). İleri derecede prematüre bebekler en yüksek ölüm oranına (%50) sahiptirler (26).

2.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Prematüre doğum etiyojisi multifaktöriyeldir. Demografik, davranışsal faktörler, maternal tıbbi durum, gebelik komplikasyonları, fetal, plasental nedenler suçlanmaktadır (Tablo 1) (27, 28). Prematüre doğum için risk faktörleri olarak %50'si preterm doğum eylemi, %30'u erken membran rüptürü, %20'si maternal veya fetal sorunlar oluşturmaktadır (7).

Tablo 1:Preterm Doğum İçin Risk Faktörler

DEMOGRAFİK FAKTÖRLER	DAVRANIŞSAL FAKTÖRLER
- Yaş (<17 veya >35 yaş) - İrk - Düşük sosyoekonomik durum - Kısa gebelik aralığı (örn. <18 ay)	- Yetersiz prenatal bakım - Sigara/tütün/ madde kullanımı - Kötü beslenme
MATERNAL TIBBİ DURUM	GEBELİK KOMPLİKASYONLARI
- Kötü obstetrik öykü - Uterus/serviks anomalisi(Bikornuat uterus, inkomplet serviks) - Miyomlar - Hipertansiyon - Diabet - Obezite	- Çoğul gebelik - Polihidroamnioz/oligohidroamnioz - Vajinal kanama - Düşük vücut kitle oranı - Fetal anomali - Enfeksiyon (İYE, bakteriyel vajinit, koryoamnionit) - Preeklampsi
PLASENTAL NEDENLER	FETAL NEDENLER
- Plasental disfonksiyon - Plasenta previa - Plasenta dekolmanı	- Fetal distres - Eritroblastozis Fetalis - Non-immün hidrops
DİĞER FAKTÖRLER	
- İyatrojenik - Travma - İVF - Erken membran rüptürü	

İVF: İn-vitro fertilizasyon, İYE :İdrar yolu enfeksiyonu

2.4. Prematüre Bebeklerin Genel Sorunları

2.4.1. Anemi

Yenidoğan döneminde anemi prenatal, perinatal veya postnatal komplikasyonlar (feto-maternal kanama, travmatik doğum, umbilikal kord/plasenta anomalileri, izoimmün hemolitik hastalıklar, trombositopeni, enfeksiyonlar, vb) sonucu gelişmektedir (29-32). Prematüre anemisi şiddeti düşük gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile doğru orantılıdır (33).

2.4.2. Apne

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ), çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin yaşama oranlarının artmasına bağlı olarak sık görülen problemlerden biri apnedir (34). Prematüre apnesi; 37. gebelik haftasından küçük bebeklerde solunum merkezinin immatüritesine bağlı görülmektedir (35-37).

Görülme sıklığı doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır. Prematüre apnesi 34-35. gebelik haftasında doğan prematürelerde %7, 32-33. gebelik haftasında doğan prematürelerde %15, 30-31. gebelik haftasında doğan prematürelerde %54 oranında görülmektedir. Prematüre apnesi gebelik haftası < 29 olan prematürelerde ya da doğum ağırlığı < 1.000 gram olan bebeklerin hepsinde görülmektedir (38).

2.4.3. Hiperbilirubinemi

Hiperbilirubinemi prematüre bebeklerin %60-80'inde görülebilmektedir (39, 40). Ciddi hiperbilirubinemi uygun tedavi edilmediğinde bilirubinin neden olduğu nörolojik disfonksiyon olarak tanımlanan, akut bilirubin ensefalopatisi veya kronik bilirubin ensefalopatisi (kernikterus) ile sonuçlanabilen önemli nörolojik sekellere yol açmaktadır (39, 40).

2.4.4 Hipoglisemi

Yenidoğan bebeklerin en sık metabolik ve en önemli sorunu hipoglisemidir (41). Hipoglisemi hücre zedelenmesinde, NMDA reseptörlerinin aktivasyonunda, serbest radikal üretiminde artışta ve apoptoz gibi birçok mekanizmada rol oynamaktadır. Hipogliseminin uzun süreli olması gelişimsel nörolojik sorunlara yol açmaktadır (42-44). Tekrarlayan hipoglisemiler şiddetli ve tek bir hipoglisemik atağa göre uzun dönemde gelişimsel sorunlara neden olması açısından daha önemlidir. Gebelik haftası

32 ve altında olan 661 bebeğin dahil edildiği bir çalışmada, hipogliseminin (<47 mg/dl) süresi ve tekrarlamasının, 18. ayda yapılan motor ve mental gelişim skorlarında azalmaya yol açtığı saptanmıştır (45).

Riskli bebeklerde hipoglisemilerin %80'i ilk 24 saatte, %19'u ise 24-48 saatte gözlenmiş ve bu bebeklerde taramanın ilk 48 saatte yapılması %99'unun taranmasını sağlamaktadır (46, 47).

Yenidoğan bebeklerde hipoglisemi sıklıkla asemptomatiktir. En sık görülen semptomlar irritabilite, letarj, hipotoni, ensefalopati ve nöbetlerdir. Hipoglisemide semptom varlığı, kötü nörogelişimsel gidişi göstermektedir (41).

2.4.5.Hipokalsemi

Hipokalsemi, term bebekte serum total kalsiyum düzeyinin < 8 mg/dL, preterm bebekte serum total kalsiyum düzeyinin < 7 mg/dL (1.75 mmol/L) olmasıdır(48). Erken hipokalsemi yaşamın ilk 3 gününde görülürken, geç hipokalsemi ise yaşamın ilk 3 gününden sonra görülen ve birinci haftanın sonunda daha sık rastlanmaktadır (48).

Erken hipokalsemi asemptomatiktir, bebekte immatürite arttıkça asemptomatik olma olasılığı artmaktadır. En sık görülen semptomlar jitterness, tremor, seyirmeler, abartılı irkilme hareketleri, nöbetlerdir (49).

2.4.7.Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar Distres Sendromunun (RDS), akciğerde yapısal immatürite ve alveolar surfaktan eksikliği sonucu olduğu tedavisinde ciddi gelişmeler olmasına rağmen morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu bilinmektedir. RDS insidansı gebelik haftası azaldıkça artar (50).

Antenatal steroid kullanımı RDS riskinin azalmasını sağlar. Aynı zamanda intrakraniyal kanama (İKK), nekrotizan enterokolit (NEK) gelişme riskinde, ilk 48 saatte sepsis gelişme oranında, mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacında azalma sağlamaktadır. Antenatal steroid kullanımı preterm doğum tehdidi olan 23 hafta 1 gün-34 hafta 6 gün arasındaki gebelere önerilmektedir (51).

Ekzojen surfaktan tedavisi RDS'li prematüre bebeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır. Profilaktik surfaktan kullanımı 26. gebelik haftasından önce doğan ve

antenatal steroid tedavisi uygulanmamış prematürelerde yada doğum salonunda stabilize etmek için entübasyon gereken prematürelerde önerilmektedir(51).

2.4.8. Bronkopulmoner Displazi

Prematüre bebeklerde sık görülen kronik akciğer hastalığı olan bronkopulmoner displazi(BPD), prematüre doğumların ve yenidoğan yoğun bakımlardaki teknolojik gelişmelerin artmasıyla morbiditesi artmıştır.

BPD'nin önlenmesindeki temel solunum destek stratejisi, bebeğin mümkünse entübe edilmemesi, mekanik ventilatöre bağlanmamasıdır. Noninvazif solunum desteğine rağmen spontan solunumu yeterli olmayan prematüre bebekler entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlanmak zorunda kalabilirler (52).

2.4.9. Nekrotizan Enterokolit

Prematüre bebeklerin en önemli ve en sık gastrointestinal acili nekrotizan enterokolit (NEK)tir. Yenidoğan döneminde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir (53). NEK'in yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki sıklığı %3-15 arasındadır. Etkilenen bebeklerin %90'ını gebelik haftası <32 olan prematüre bebekler oluşturur (54).

Nekrotizan enterokolitin patolojik bulguları bağırsak mukozasında kanama, enflamasyon, transmural nekroz, sekonder bakteriyel infiltrasyon, gaz oluşumudur. En sık terminal ileum ve kolon tutulmakta birlikte ciddi vakalarda tüm bağırsaklar etkilenebilir (54).

Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla tanı konulmaktadır. En ciddi sorun beslenme intoleransı ile NEK ayrımı yapılmasıdır. Klinik bulgular; apne atakları, letarji, hipotermi, hipertermi, perfüzyon bozukluğu gibi özgün olmayan bulgulardan peritonit, şok ve ölüme kadar giden farklı klinik seyir göstermektedir. NEK tanı ve izleminde abdominal grafi ve ultrasonografi(USG) kullanılmaktadır (55).

Hastalığın ilerlemesini sınırlandırmak amacıyla ampirik antibiyotik ve destekleyici tedavi ile fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik olarak yakın takip edilmelidir (55). Tüm müdahalelere rağmen NEK vakalarının yaklaşık %50 sinde cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmaktadır (56, 57)

2.4.10. Prematür Retinopatisi

Prematüre retinopatisi(PR), görme sorunları ve körlüğe neden olabilen, patogenezi tam olarak bilinmeyen prematüre bebeklerde retinal damarların anormal proliferasyonu sonucu oluşmaktadır. YYBÜ'lerindeki teknolojik gelişmelerle birlikte gebelik yaşı ve doğum ağırlığı daha küçük prematüre bebeklerin yaşama şanslarının artmasıyla PR daha sık görülmektedir (58).

Prematüre retinopatisi, gebelik haftası <32 olan bebeklerin problemliyken gelişmekte olan ülkelerde 34 gebelik haftasına kadar ağır PR geliştiği bildirilmiştir (59-61). Türk Neonatoloji Derneği'nin ülkemizdeki çok merkezli çalışmasında (TR-ROP çalışması) gebelik yaşı 33-35 haftasında doğan prematürelerde PR sıklığı % 6,1 ve ileri evre PR %0,6 olarak bulunmuş. ÇDDA'lı prematürelerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %11 olarak bulunmuş (62). PR gelişiminde en iyi bilinen risk faktörleri gebelik yaşı ve doğum ağırlığı düşük olmasıdır (59, 60).

Amerikan Oftalmoloji Akademisi ve Amerikan Pediatri Akademisinin (AAP) 2018 önerilerine göre gebelik haftası ≤ 30 olan prematüre ve / veya doğum ağırlığı ≤ 1500 gr doğan tüm bebekler PR açısından taranmalıdır. Ayrıca gebelik haftası >30 hafta, DDA'lı ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerinde taranması önerilmektedir (63). Ülkemizde gebelik haftası <34 olan prematüreler veya doğum ağırlığı ≤ 1700 gr olan tüm bebeklerin PR açısından taranması önerilmektedir. Doğum ağırlığı >1700 gr veya gebelik haftası ≥ 34 olan kardiyopulmoner destek tedavisi uygulanmış veya "klinisyenin PR gelişimi açısından riskli gördüğü" prematürelerin taranması önerilmektedir (58).

2.4.11. Patent Duktus Arteriosus

Patent duktus arteriozus(PDA); yaşamın ilk 72 saatinden sonra duktus arteriozusun kapanmamış olmasıdır (64). PDA insidansı bebeğin gebelik haftası ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Gebelik haftası <28 olan prematürelerde PDA sıklığı %60-70, gebelik haftası > 32 olan prematürelerde %20, doğum ağırlığı < 1000 gr bebeklerde % 40-55, doğum ağırlığı < 1500 gr bebeklerde %30'dur. Duktus arteriozus gebelik haftası <28 olan prematürelerin %10-15'inde 1-3 gün içinde, %30'unda ise 7. günde kapanmaktadır. PDA tedavisinde 3 farklı yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar konservatif tedavi, siklooksijenaz (COX) inhibitörleri ve cerrahi tedavidir (65).

2.4.12. Neonatal Sepsis

Ateş veya diğer sistemik enfeksiyon bulgularının yaşamın ilk 28 gününde görülmesi ve kandan etken mikroorganizmaların izole edildiği klinik sendroma neonatal sepsis denilmektedir. Neonatal sepsis gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğanın önemli mortalite ve morbidite nedenlerindendir (66).

Yaşamın ilk 3 gününde saptanan sepsise erken başlangıçlı sepsis, yaşamın 4-30. günlerinde saptanan sepsise geç başlangıçlı sepsis denir. Klinik bulguları solunum sisteminde; inleme, çekilme, burun kanadı solunumu, siyanoz, apne, dolaşım sisteminde; bradikardi, taşikardi, periferik dolaşım bozukluğu, kapiller geri dolum süresinde uzama, hipotansiyon, sindirim sisteminde; NEK, merkezi sinir sisteminde; hipoaktivite, emmeme, tonus azalması, huzursuzluk, uykuya meyil, nöbet ve ısı düzensizliği, hematolojik bulgular görülmektedir (67).

Neonatal sepsise bağlı hastane yatış süresinin uzaması bebeklerin uzun dönemde prognozunu olumsuz etkilemektedir. Sepsisten korunma için anne sütüyle erken enteral beslenme, total parenteral beslenme solüsyonlarının laminar akımda hazırlanması, kan alma işlemlerinin en aza indirilmesi, mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması, kapalı sistem aspirasyon kullanılması önerilmektedir (68).

2.4.13. Hipoksik İskemik Ensefalopati

Neonatal ensefalopatinin en önemli etkeni hipoksik iskemik ensefalopati (HİE)dir. Neonatal ensefalopati; gebelik haftası ≥ 35 olan bebeklerde erken yenidoğan döneminde görülen, konvülsiyon veya bilinç değişikliği ile kendini gösteren klinik bir tablodur (69, 70). Neonatal ensefalopati oluşumunda en sık doğum asfiksisi ve HİE sorumludur (71). Neonatal ensefalopati sıklığı 3/1000 canlı doğumda, HİE 1-2/ 1000 canlı doğumda olarak bulunmuştur (72, 73).

Hipoksik iskemik zedelenme, çocukluk çağındaki nörolojik sekellerinin en önemli nedenidir (74). Serebral palsinin (SP) en önemli nedeni HİE'dir. HİE, gelişmiş ülkelerde canlı doğumların yaklaşık %0,2'sinde, gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde %1-2 oranındadır (75, 76). 2018 yılında Türk Neonatoloji Derneği HİE Çalışma Grubu'nun verilerine göre, 19857 canlı doğumda 93 bebek HİE olarak değerlendirilmiş olup sıklığı % 0,26, YYBÜ'lerinde yatan hastalar içinde sıklığı %1,2 olarak bulunmuştur (74). Serebral hasar patogenezinde plasentada gaz değişiminin

yeterli olmaması veya postnatal süreçte pulmoner ventilasyonun bozulmasıyla arteriyel hipoksemi, hiperkarbi ve asidoz gelişmektedir (73). HİE tanısında peripartum veya intrapartum dönemde maternal hipotansiyon, hipoksemi, ablasyo plasenta, uterus rüptürü, kord prolapsusu, vasa previa, amniyon sıvı embolisi, fetomaternal kanama olması ve bebeğin kranyal görüntülemesinde derin gri cevherde zedelenmeler, kortikal hasar gibi tipik bulguların olması ya da doğum sonrasında Apgar skoru 5. ve 10. Dakikada < 5 olması, fetal umbilikal kord kan gazında pH < 7,00 veya baz eksisi (BE) < -12 mmol/L, çoklu organ etkilenmesi gibi kriterler kullanılmaktadır (71).

Tanı için klinik bulgu ve laboratuvar dışında Sarnat&Sarnat evrelemesi veya Thompson skoru yaygın olarak kullanılmaktadır. Sarnat& Sarnat evrelemesi Tablo 2’ de gösterilmiştir (77).

Tablo 2:Sarnat&Sarnat Sınıflaması

Bulgu	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç düzeyi	Hiperalert	Letarjik	Stupor/koma
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Flask
Postür	Normal	Fleksiyon	Deserebre
Tendon refleksler/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Alınamaz
Miyoklonus	Var	Var	Yok
Moro refleksi	Canlı	Zayıf	Alınamaz
Pupiller	Midriyatik	Miyotik	Anizokorik
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebrasyon
EEG bulguları	Normal	Düşük voltajdan nöbet aktivitesine kadar değişken	Burst süpresyonu, izoelektirik aktivite
Süre	24 saatten az	1-14 gün	Birkaç gün–hafta
Sonuç	İyi	Değişken	Ölüm veya ağır sekel

Thompson skoruyla günlük olarak puanlama yapılarak uzun dönem sonuçları ile ilgili klinik öngörü sağlanabilir. Thompson skoru Tablo 3’da gösterilmiştir (77).

Tablo 3:Thompson Skorlaması

	Thompson skoru			
Belirti	0	1	2	3
Tonus	Normal	Hipertonik	Hipotonik	Flasit
Bilinç	Normal	Hiperalert	Letarjik	Komatöz
Nöbet	Yok	<3 günde	>2 günde	
Postür	Normal	Fisting, çevirme	Distal fleksiyon	Deserebre
Moro	Normal	Parsiyel	Yok	
Yakalama	Normal	Az	Yok	
Emme	Normal	Az	Yok	
Solunum	Normal	Hiperventilasyon	Apne	Solunum desteği
Fontanel	Normal	Gergin	Bombe	

Tedavi yaklaşımı HİE düşünülen bebeklerde; gebelik haftası ≥ 36 ve doğum sonrası ilk 6 saatinde olan bebeklerde fetal umbilikal kord kan gazında veya doğumdan sonraki ilk bir saat içindeki periferik kan gazında $pH \leq 7,00$ veya $BE \leq -16$ mmol/L olan, 10. dakika Apgar skoru < 5 veya devam eden resusitasyon ihtiyacı olan, klinik değerlendirmede orta veya ağır ensefalopati bulgularına göre karar verilmektedir. Ancak pH yada BE değeri uygun olmayan, Apgar skorunun düşük ve ensefalopati bulguları olan bebeklerde de tedavi önerilmektedir (78, 79).

Hipoksik iskemik ensefalopati(HİE)'ye bağlı gelişen beyin hasarını önlemede kullanılan terapötik hipotermi hem tedavi hem koruma yöntemi olup HİE bulgularına sahip term veya terme yakın bebeklerde uygulanmaktadır (80). HİE, terapötik hipotermi tedavisine rağmen bebeklerde SP, zihinsel yetersizlik gibi nörogelişimsel sorunların önemli nedeni olmaya devam etmektedir (81-83).

2.4.14. Germinal matriks ve İntraventriküler Kanama

Prematüre bebeklerde en sık saptanan İKK, germinal matriks ve intraventriküler kanamadır (GMK-İVK) (84). İVK prematüre bebeklerde görülen nörogelişimsel sorunların önemli nedenlerinden biridir(85). Çok pretermelerde ve ÇDDA'lı bebeklerde GMK-İVK daha sık olup insidansı %20-25'dir (86). Gebelik haftası < 26 olan

premature bebeklerin %45'inde GMK-İVK görülmektedir (87, 88). GMK-İVK, siyah ırkta, kız bebeklerde, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA ve antenatal steroid alımı olmayanlarda daha sık görülmektedir (89). GMK-İVK'nın yaklaşık yarısı yaşamın ilk 6 saatinde olup, postnatal 5. günden sonra kanama olması nadir görülmektedir (89).

Fetal ventriküler sistem komşuluğunda bulunan germinal matriks, nöroglial öncül hücreleri içeren, immatür kapiller damarlardan zengin olup kanlanmanın fazla olduğu, geniş, düzensiz, fragil bir bölgedir. 36. gebelik haftasında germinal matriks kaybolmaktadır (85). Bu bölgedeki venöz konjesyon, iskemi, reperfüzyon gibi durumlarda germinal matriksin hasarlanmasına yol açmaktadır (89). Serebral otoregülasyon ile serebral kan akımında kritik değişiklikler kompanse edilir. Düşük gebelik haftası, düşük doğum ağırlığı, asfiksi, hiperkarbi, asidoz, hipotansiyon, anemi, hipoglisemi, nöbet, ve hızlı volüm ekspansiyonu serebral otoregülasyonu bozmaktadır. Hiperkarbi, hipoksi, hipoglisemi premature bebeklerde sık görülmekte olup serebral vazodilatasyona yol açar ve İVK riskini artırmaktadır (90-92). GMK-İVK patogenezinde pıhtılaşma ve enflamasyonla ilgili genlerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Faktör V Leiden genindeki polimorfizmin İVK ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda evre III-IV İVK ile IL-6-177CC genotipinin ilişkili olduğu, MTHFR 677C>T polimorfizminin, 5. dakika Apgar skorunun düşük olması İVK riskini artırdığı bulunmuştur (93-95).

Klinik olarak üç farklı tablo ile gelebilir (90).

1. Sessiz tablo: En sık görülen, rutin kranyal ultrasonografi taramasında saptanan, semptomatik olmayan tablodur (90, 96).
2. Akut tablo: Klinik olarak solunum paterninde bozulma, beslenme bozuklukları, letarji, konvülsiyon gibi anormal nörolojik muayene bulguları görülebilir. Günler içerisinde kademeli olarak ilerleyebilir (90, 96).
3. Katastrofik (Hızla İlerleyen) tablo: Klinik olarak ani kötüleşme, düzensiz solunum, hipoventilasyon ya da apne, kan basıncında ani düşme, metabolik asidoz, hipotoni, deserebre postür, tonik formda nöbetler görülebilir (90, 96). Fizik muayenede gergin, bombe ön fontanel ve laboratuvar incelemesinde hematokrit değerinde ani düşme ve uygunsuz antidiüretik hormon salgısı görülebilir. Saatler içinde genel durumun hızlı bozulmasıyla ortaya çıkan bir tablodur.

Patofizyoloji zeminine dayanan, GMK-İVK'da kranyal ultrasonografi (K-USG) görüntüleri ile Volpe tarafından geliştirilmiş olan sınıflamanın kullanılması önerilmektedir (Tablo:4) (86, 90, 97).

Tablo 4:Volpe'ye göre GMK-İVK Sınıflaması ve K-USG Bulguları

Evre	Parasagittal kranial ultasonografi kesitindeki görünüm
Evre I	Germinal matriks kanaması, ventrikül içine taşabilir ancak ventrikülün < %10'unu doldurur
Evre II	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre III	Ventrikül alanının >50'sini dolduran kanama(posthemerajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler hemorajik infark	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (herhangi bir evreye eşlik edebilir)

GMK:Germinal matriks kanaması, İVK:İntraventriküler kanama, K-USG:Kranyal ultrasonografi

Tedavi yaklaşımlarında GMK-İVK'da spesifik tedavisi bulunmamaktadır. Destek tedavisinde komplikasyonların erken saptanıp tedavi edilmesi ve uzun süreçte nörogelişimsel sorunların erken farkedilmesi, erken müdahale ile nöroplastisitenin desteklenmesi ilkelerine dayanmaktadır (86, 97, 98).

Nörogörüntüleme, tanı ve komplikasyonlarının takibi amacıyla GMK-İVK'da önerilmektedir (99). Uzun dönem prognozu belirlemek amacıyla postmenstrüel 38-42 haftaya ulaşan prematüre bebeklere kranyal manyetik rezonans (MRG) görüntülemesi önerilmektedir. GMK-İVK'nin uzun dönem nörogelişimsel sorunları gebelik haftası, GMK-İVK'nın evresi, eşlik eden morbiditeler ve ventriküloperitoneal (VP) şant takılmasıyla yakın ilişkilidir (100). Evre I, Evre II kanamalar, düşük oranda nörogelişimsel geriliklere neden olabilir. Yakın tarihli çalışmalarda Evre I ve Evre II kanamada SP oranı, yaklaşık %10 ve tüm nörosensöryel gerilik (görme / işitme / kognitif / motor problemleri) oranı yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (101, 102). Evre III kanama için SP oranı yaklaşık %30 saptanmıştır (102, 103). GMK-İVK mortalitesi, Evre I için %4, Evre II için %10 Evre III için yaklaşık %20 civarında olduğu bildirilmiş (96, 104).

2.5.Prematüre Bebeklerin Nörogelişimsel Sorunları

Neonatoloji ve perinatoloji alanlarındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin sağ kalım oranları artmaktadır. Ulusal ve uluslararası çalışmalarda doğum ağırlığı<1500 gram olan bebeklerin sağ kalım oranı %70- 80'e ulaşmaktadır (1-4). Prematüre bebeklerde nörogelişimsel prognozda en etkili faktörler gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır. Doğum ağırlığı <750 gram olan prematürelerde major nörogelişimsel bozuklukların sıklığı %50 iken, doğum ağırlığı 1500 gram olan prematürelerde %10-20 civarındadır (5, 6). SP'li çocukların %45'inde, görme bozukluğu olan çocukların %35'inde, kognitif ve işitme sorunu olan çocukların ise %25'inde prematüre doğum öyküsü bulunmaktadır (7).

Prematürelerde nörolojik prognozu etkileyen risk faktörleri tablo 5 de gösterilmiştir (11-15).

Tablo 5: Nörolojik Prognozu Etkileyen Risk Faktörleri

PRENATAL RİSK FAKTÖRLERİ	NATAL RİSK FAKTÖRLERİ	POSTNATAL RİSK FAKTÖRLERİ
• Maternal yaş (<17 yaş, >35 yaş) • Gebelikte alkol ve sigara kullanımı • Annenin kronik hastalıkları (DM, HT,doğumsal kalp hastalığı, böbrek yetmezliği) • Enfeksiyon (İYE, bakteriyel vajinit, koryoamnionit) • Doğumsal anomali • Çoğul gebelik • Preeklampsi, Eklampsi • Plasenta previa • IVF • IUGG	• Preterm doğum • Düşük doğum ağırlığı • Postterm doğum • EMR • Doğum travması • Perinatal asfiksi • Plasenta dekolmanı • Mekonyumlu doğum • Düşük 1. dk APGAR skoru • Düşük 5. dk APGAR skoru	• Postnatal büyüme geriliği • Yenidoğan döneminde sepsis, menenjit • Hipoglisemi • Uzun süreli mekanik ventilasyon (> 7gün) ve/veya yüksek frekanslı ventilasyon • Yoğun bakım kalış süresi • Yenidoğan döneminde nöbet • Uzun süreli postnatal glukokortikoid kullanımı • Hiperbilirubinemi • Anemi • NEK • HİE • RDS • İVK • PVL • PDA • PR

DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu ,IVF:İn-vitro fertilizasyon, IUGG:

İntrauterin gelişme geriliği, EMR: erken membran rüptürü, NEK: Nekrozitan enterokolit, HİE: Hipoksik iskemik ensefolopati, RDS:Respiratuar distres sendromu, İVK: intraventriküler kanama, PVL: periventriküler lökomalazi, PDA: patent duktus arteriosus, PR: prematüre retinopatisi

Farklı 12 merkezde yapılan İDDDA'lı 1151 prematüre bebeğin nörogelişimsel prognozlarını etkileyen en önemli faktörler olarak BPD, evre IIIveya IV İVK, PVL, NEK ve erkek cinsiyet olduğu bildirilmiş (105).

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda posthemorajik ventriküler dilatasyon(PHVD), nöbet, SP, senserinöral işitme kaybı, görme kusurları ve zihinsel gerilik gibi majör nörolojik sekel sıklığı % 6-9 olarak bildirilmiştir (8, 9). Yenidoğan döneminde nöbet geçiren prematüre bebeklerin yaklaşık %20-30'unda epilepsi gelişmekte olup hayatın ilk yılı içinde görülmektedir. Bu bebeklerin yaklaşık %30'unda SP, zihinsel yetersizlik gibi uzun dönem nörolojik sorunları olmaktadır (106).

2.5.1. Posthemorajik Ventriküler Dilatasyon

İntraventriküler kanama komplikasyonları; serebellar hemoraji, posthemorajik ventriküler dilatasyon (PHVD), periventriküler lökomalazidir(PVL) (107). PHVD mortalite ve nörogelişimsel morbidite ile yakından ilişkilidir (104, 108). İVK'sı olan ÇDDA'lı prematürelerin 1/3'ünde PHVD gelişmektedir. Ciddi İVK'sı olan prematürelerin yaklaşık yarısında ilerleyici hidrocefali gelişmektedir. Bu prematürelerin %30-50'sinde ilerleyici PHVD gelişmekte olup %25 kadarında VP şant gerekmektedir (109-111).

Posthemorajik ventriküler dilatasyon(PHVD)'un girişimsel tedavi yöntemleri nörolojik hasarı ve VP şant gereksinimini en aza indirecek yöntemler olmadığı görülmüştür (112). Çalışmalarda yaşamın ilk 35 günü içinde VP şant operasyonlarında enfeksiyon ve şant disfonksiyonu yüksek oranda saptanmıştır (113). VP şant kesin bir çözüm olmayıp bu bebeklerde şant disfonksiyonu sık görülmektedir. Her şant revizyonu nörolojik gelişim üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır (109).

Posthemorajik ventriküler dilatasyon(PHVD)'u olan bebeklerin %60 kadarı tedavi veya kendiliğinden stabil hale gelebilir ancak %5'inde aylar sonra ilerleyici hidrocefali görülmekte olup PHVD'ı olan prematüreler 1 yıla kadar izlenmelidir (107). PHVD gelişimi, nörogelişimsel gecikme riskini 3-4 kat artırmaktadır. PHVD'ye kist ya da ekodens lezyon eşlik etmiyorsa SP görülme oranı %40 iken, parankimal infarkt eşlik ediyorsa SP görülme oranı %90'dır (107, 114).

2.5.2. Nöbet

Yenidoğan bebeklerde en sık görülen nörolojik sorunlardan biri nöbettir (115). Prematüre bebeklerde santral sinir sistemi matürasyonu tamamlanmadığı için nöbet sık görülmektedir. Yenidoğan döneminde görülme sıklığı 1,8-3,5 /1000 canlı doğumda arasındadır (116). Erken doğan bebeklerde miadında doğan bebeklerden 10 kat fazla görülmektedir (117). ÇDDA'lı bebeklerde nöbet insidansı %5,6 dır (118-120).

Yenidoğan dönemi nöbet etyolojisinde; en sık neden HİE olup SSS enfeksiyonları, İKK, SSS konjenital malformasyonları, serebrovasküler olaylar, doğuştan metabolik hastalıklar, akut metabolik bozukluklar(hipoglisemi, hipomagnezemi, hipokalsemi) ve yenidoğanın benign nöbetleri rol almaktadır (121-123). Prematüre doğan bebeklerde görülen nöbetlerin nedenlerinin dağılımı %30-65 HİE, %15-25 İVK, %10-15 SSS enfeksiyonları, %4 SSS konjenital malformasyonları, %5 akut metabolik bozukluklar, %5-6 serebrovasküler bozukluklar, %4 doğuştan metabolizma bozuklukları olarak sınıflandırılmıştır (124, 125). Prematüre doğan bebeklerde HİE'ye bağlı nöbetler fokal/multifokal tipte olup ilk 72 saat içinde görülmektedir. Subependimal hemoraji eşlik ediyorsa tonik nöbetler görülmekte olup yaygın beyin hasarı ile ilişkilidir. Hipoglisemide nöbet dışında siyanoz, apne, jitteriness, apati, hipotoni, taşipne, beslenme güçlüğü ve koma görülebilir. Hipoglisemiye bağlı nöbetler ilk 72 saat içinde görülmektedir (126, 127).

Yenidoğan nöbetleri, 1/3'ü ilk gün, 1/3'ü ilk haftada görülmektedir. Prematüre doğan bebeklerde doğum ağırlığı <1500 gram olması, erkek cinsiyet risk faktörü iken, miadında doğanlarda doğum şeklinin sezaryan olması ve genç anne yaşı risk faktörleri olarak bulunmuştur (118-120).

Prematüre doğan bebeklerde en sık subtle nöbetler görülmektedir (128). Subtle nöbetler; emme, ağız buruşturma, yutkunma hareketleri, tekrarlayan göz kırpmaları, göz deviasyonu, sırtıma, boks yapma, adımlama, yüzme ve pedal çevirme şeklinde olup ekstremitelerde tonik ya da klonik hareketler olmadan görülmektedir (129, 130). Prematüre bebeklerde klonik, tonik, miyoklonik nöbetlerde görülmektedir (126, 131).

İntrakranial patolojileri saptamak için K-USG, kranyal MRG en sık kullanılan yöntemlerdir. Kullanım kolaylığı nedeni ile en sık K-USG kullanılmaktadır (132). SSS'nin yapısal değerlendirmesinde altın standart kranyal MRG'dir (133).

Nöbet şüphesi olan bebeklerin 2/3'ünde elektroensefalografi (EEG)'de patolojik bulgu saptanmamıştır. Bunun nedeni miyelinizasyon tamamlanmadığı için elektriksel aktivitenin elektroda yansımaması olarak yorumlanmıştır (121). Prematüre doğan bebeklerde EEG deşarjları; anormal paroksizmal ritimler ve keskin dalgalar veya tekrarlayıcı dikenler şeklindedir (126).

Yenidoğan dönemindeki nöbetlerin teşhisi ve sınıflandırılması için klinik bulgular ile aEEG (amplitude EEG), mümkünse 32 kanallı EEG monitorizasyonu bulguları birlikte değerlendirilmelidir. Klinik veriler değerlendirilirken tıbbi öykü, klinik muayene, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve laboratuvar sonuçları incelenmelidir (131, 134).

Yenidoğan nöbetlerinde alta yatan nedene yönelik spesifik tedavi başlanmalıdır. Öncelikli olarak hipoglisemi, hipokalsemi, hipomagnezemi gibi tedavi edilebilir nedenlere yönelik uygun tedavilerin verilmesi önemlidir (131). Tedavi edilebilir metabolik nedenlerden B6 eksikliğine bağlı nöbetlerin dışlanması öncelikli yaklaşımdır. Nöbetlerinin santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı uzun etkili antinöbet ilaçları (ANI) ile tedavi önerilmektedir. İlk seçenek fenobarbital olup levitirasetam, topiramet kullanılmakta ve acil tedavide ise lorazepam ve diazepam sırasıyla kullanılmaktadır (134, 135).

2.5.3. Serebral Palsi

Serebral Palsi (SP), hareket ve postür bozukluğu ile seyreden immatür beyinde ortaya çıkan progresif seyretmeyen kalıcı hasar ile karakterizedir. SSS etkilendiği için motor tutulumla birlikte duysal, bilişsel ve iletişimsel bozukluklar eşlik etmektedir (136-138). SP prevalansı prematüre doğum öyküsü olan olgularda 1000 canlı doğumda 2,4 olarak bildirilmiştir (139). SP prevalansı Türkiye'de 1000 canlı doğumda 4,4 olarak saptanmıştır (140).

Serebral Palsi gelişimine neden olan beyin hasarının %21'i prenatal, %30,5'i perinatal, %17,1'i postnatal dönemde gelişmektedir (141). En önemli risk faktörleri; prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, hiperbilirubinemi, HİE, İVK, PVL'dir (142,

143). SP prevalansı doğum ağırlığı 1500-2500 gram arasında bebeklerde 1000 canlı doğumda 11,2 ve doğum ağırlığı <1500 gram 1000 canlı doğumda 63,5 olarak bulunmuştur. SP prevalansı gebelik haftası 22-27 olan prematüre bebeklerde 1000 canlı doğumda 146, gebelik haftası 28-31 olan prematüre bebeklerde 1000 canlı doğumda 62, gebelik haftası 32-36 olan prematüre bebeklerde 1000 canlı doğumda 7 olarak saptanmıştır(144). Ülkemizde en sık görülen risk faktörü prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığı olduğu tespit edilmiştir(145).

Serebral Palsi; ekstrapiramidal, piramidal disfonksiyon ve bunlara bağlı koordinasyon bozukluğun kombinasyonu ile karakterize olup hareket bozukluğu en belirgin özelliğidir. Klinik olarak rijidite, spastiste, distoni ve korea görülmekte olup etkilenen ekstremitelerde kontraktürler görülmektedir (146, 147). Bu kontraktürler ilerleyici deformitelere neden olup hastalarda eklem dislokasyonları, torsiyonel kemik deformiteleri ve omurga deformiteleri görülmektedir (146). SP'li çocukların yaşam kalitesini ve gelişimi olumsuz etkileyen sorunları bulunmaktadır. En sık saptanan sorunları zihinsel gerilik ve konuşma bozukluğudur. SP'nin spastik, atetoid (diskinetik), ataksik ve hipotonik olmak üzere 4 tipi bulunmaktadır. Çalışmalarda en sık saptanan spastik tip olduğu görülmüştür (145). Prematüre bebeklerde ise spastik diplejik tip sık görülmektedir. Bunun nedeni PVL lezyonlarının alt ekstremitelerle ilgili inen motor yolları içeren beyaz cevherde olmasıdır (148). SP'li ÇDDA'lı bebeklerle yapılan bir çalışmada, spastik SP'li çocukların %37,5'inde dipleji, %37,5'inde kuadripleji ve %25'inde hemipleji saptanmış (149).

Serebral palsili çocukların nörogörüntüleme teknikleri ile (özellikle kranyal ve difüzyon MRG), altta yatan nedenler %80-90 oranında saptanmaktadır (150). En sık saptanan bulgular beyaz cevher hasarı, PVL, serebral atrofi, beyaz ve gri cevheri içeren hacim kaybı, yaygın parankimal sinyal anormalliği, ventrikülomegali, asimetrik BOS mesafesi genişlemesidir (151).

2.5.4. İşitme İle İlgili Sorunlar

İşitme kaybı 1000 canlı doğumda 1-3 arasında görülmektedir (152). Konjenital işitme kaybı için yüksek risk faktörleri; doğum ağırlığı<1500 gram olması, erken doğum, yoğun bakımda kalma, menenjit, hiperbilirubinemi, gebelikte rubella, sifilis,

sitomegalo virüs, herpes gibi konjenital enfeksiyon geçirilmiş olması, ailede işitme kaybı varlığı, pinna ve kulak kanalında morfolojik anomali olmasıdır (153-155).

Tüm bebeklere AAP tarafından rutin olarak 3. aydan önce işitme taraması yapılması önerilmekte ve uygun girişimler 6. aydan önce başlatılmalıdır (156). Ülkemizde yenidoğan döneminde rutin işitme taraması otoakustik emisyon testleri ile yapılmaktadır. İlk 9 ayda işitme kaybı tanısı alması ve dil gelişimi açısından erken işitme rehabilitasyonu yapılması kritik önem taşımaktadır (157).

Konjenital işitme kaybı tanısı konulan hastalar için rehabilitasyon seçenekleri; konvansiyonel işitme cihazı, koklear implant ve beyin sapı implantıdır (158).

2.5.5.Görme İle İlgili Sorunlar

Prematüre bebeklerin hayatta kalma şansları gelişen teknolojilerle birlikte artmakta olup uzun vadede oftalmik problemler sık görülmektedir. Prematüre bebeklerde en sık görülen ve yıkıcı görme kaybına neden olan PR'dir (159). Türkiye de yapılan TR-ROP çalışmasında 33-35 gebelik haftasında doğan bebeklerde PR sıklığı % 6,1 ve ileri evre PR % 0,6 olarak bulunmuştur. ÇDDA prematürlerde PR sıklığı %42, ileri evre PR sıklığı %11 olarak bildirilmiştir. Doğum ağırlığı 1500-2000 gr olan bebeklerde PR sıklığı %10,3 bulunmuştur (62).

Prematürelerin uzun süreli takiplerinde %45-65'inde görme problemleri olmaktadır. 5-7 yaşında %20-25'inde ambliyopi ve kırma kusuru, %25-30'unda şaşılık saptanmıştır. Prematüre doğum öyküsü ve doğum ağırlığı <2000 gram olan çocuklar 1-3. yaşlarda ve okula başlamadan önce oftalmolojik değerlendirme yapılmalıdır (159). Okul çağındaki motor ve bilişsel gerilikler görme problemleri ile ilişkilidir (160).

2.5.6.Bilişsel Sorunlar

Prematüre doğum öyküsü olan çocukların bilişsel puanları gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir (161). Gelişimsel değerlendirmelerle belirlenen çocukluk dönemi bilişsel işlev bozukluk oranları Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişim Enstitüsü (NICHD) verilerine göre, gebelik haftası 22-26 olan prematüre bebeklerde %37-47, gebelik haftası 27-32 olan prematüre bebeklerde %23-30 ve doğum ağırlığı<1000 gram olan bebeklerde %34-37 olarak bildirilmektedir (162, 163).

İntelligence quotient (IQ) testlerindeki puanlar gebelik haftası ile ilişkilidir. Azalan her gestasyon haftası için 1.5-2.5 puan düşük alındığı gösterilmiştir (164). Prematüre doğum öyküsü olan çocuklar, zamanında doğan çocuklarla karşılaştırıldığında çeşitli yaşlarda uygulanan zeka testlerinde 8-13 puan daha düşük IQ puanı aldıkları tespit edilmiştir (165, 166).

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda %50-70 oranında okul çağında akademik becerilerinde (özellikle okuma ve matematik), anlama yeteneğinde, uyum, görsel-hareket becerilerinde, görevleri yerine getirmede ve bellekte (özellikle sözel bellek) değişik düzeylerde sorunlar görülmektedir. Ergenlik ve genç erişkinlikte anksiyete, depresyon, kendine zarar verici davranışlar, özgüven eksikliği ortaya çıkmaktadır (167). ÇDDA'lı çocukların % 50-70'inde hafızayla ilgili sorunlar, akademik sınavlarda düşük puan alma, motor- görsel, sözel ve yazılı becerilerde sorun yaşamaktadır. İDDDA'lı çocuklarda bilişsel ve duyuşsal sorunları olmasa da matematikte öğrenme güçlüğü görülmektedir. İDDDA'lı çocukların %50'sinde okul ve özel eğitim beraber yürütülmektedir (168).

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda dikkat eksikliği, öğrenme bozukluğu ve hiperaktivite %50-60 oranında görülmektedir (169). Prematüre doğum öyküsü ve DDA'lı çocukların özel eğitim ihtiyacı diğer çocuklara göre %50 daha fazla olduğu saptanmıştır (170).

Erken bebeklik ve çocukluk çağında minör gelişimsel gecikmenin tanınması ve riskli prematürelerin belirlenip önlemlerin alınması nörolojik sekellerin azaltılmasını sağlar. Bu nedenle uzun dönem takiplerde 6 yaşına kadar Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) gibi tarama testleri kullanılmaktadır (171).

2.6.Denver Gelişimsel Tarama Testi

İlk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından yayınlanmış olup 50'den fazla ülkede standardize edilerek uygulamaya başlanmıştır. 1982'de Yalaz ve Epir tarafından Türk toplumundaki çocuklara göre uyarlaması yapılmıştır (172). Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT), nörogelişimsel anormallikler erken saptanması için yaygın kullanılan tarama testidir. Eğitimli kişiler tarafından yapılan pratik, basit, uygulaması kolay ve güvenilirliğinin yüksek olması nedeniyle tercih edilmektedir (172). 1990'da gözden geçirilerek dil alanında yeni maddeler eklenmiş ve 2009 yılında

Yalaz ve ark. tarafından gözden geçirilerek Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) olarak halen kullanılmaktadır (173).

Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) kaba motor, ince motor-uyumsal, kişisel-sosyal, dil olmak üzere dört bölüm 134 maddeden oluşmaktadır. Teste çocuğun yaşına uygun noktadan başlanılır. Alınan puanlara göre, “normal”, “anormal”, “şüpheli” ve “test edilemez” şeklinde yorumlanır (173, 174).

Çocuğun kendi yaş grubundaki çocuklarla kaba motor, ince motor, kişisel-sosyal ve dil alanlarda karşılaştırılarak hangi yüzdelik diliminde olduğunu göstermektedir. Bu nedenle çoğu gelişimsel tarama testine göre daha kolay uygulanmaktadır. Sağlıklı gelişimi olan çocukların 0-6 ay arasında mutlaka olmak üzere, 12-18 ay arası, 2-3 yaş arası ve 5-6 yaş arasında gelişim testi yapılmalıdır. İlk değerlendirmede sonuç şüpheli ise daha sık görüşme yapılmalıdır (173, 175, 176).

2.7.Taburculuk Sonrası Nörolojik ve Gelişimsel İzlem

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edilen prematüre bebekler ilk 10 gün içinde kontrole çağırılmalıdır. Düzeltilmiş yaş; postkonsepsiyonel 40. haftaya göre hesaplanmalı ve 2-3 yaşına kadar kontroller düzeltilmiş yaşa göre planlanmalıdır (177). Prematüre bebeklerin nörogelişimsel anormallikler yönünden takibi gerekmektedir. Takipler ilk üç ayda her ay, sonrasında bebeğin gelişimine göre karar verilerek 3 ayda bir izlemlere devam edilmelidir (178). Nörolojik değerlendirmenin önemli bir parçası nörolojik muayenedir. Nörolojik muayenede tonus, refleksler, kaba motor fonksiyon, kraniyal sinirler, serebellar fonksiyonlar, dil gelişimi, uyum, postür, iletişim yeteneği ve hareket yeteneği değerlendirilir (177).

Prematüre bebeklerde beynin gelişimsel bozuklukları K-USG, konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı MRG görüntülemelerle değerlendirilebilir. Çok pretermelerde ve ÇDDA’lı bebeklerde K-USG yapılması rutin önerilmektedir (177).

Ülkemizde gelişimsel geriliği saptamak için DGTT II ile birlikte Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri (AGTE) de sık kullanılmaktadır. Fonksiyonel becerileri ve kognitif durumu değerlendirmede 6-18 yaş arası “Weschler’s intelligence scale-revised”(WISC-R) en sık kullanılan skaladır. Gelişimsel ve nörolojik sorunları olan çocuklarda fonksiyonel becerilerin değerlendirilmesiyle problemlerin ciddiyetinin saptanması ve ilgili alanlara yönlendirmesini sağlar(177).

Serebral palsi ve diğ er nörolojik problemlerin tespiti için düzeltilmiş 8. ay uygun bir zamandır. Gelişimsel testler düzeltilmiş 8. aydan itibaren yapılabilir. Düzeltilmiş 18-24. aylarda geçici nörolojik problemler düzelmiş ya da nörolojik anormalliği olan hastalarda uyum mekanizması geliştirilmiş olacaktır. Kognitif fonksiyonlar 3 yaşında test edilebilir. Daha hafif nörolojik, davranışsal ve görsel problemler 4 yaşında saptanabilir ve zeka düzeyi normal olsa bile, bu tür sorunlar okul başarısını olumsuz yönde etkiler (179).

Özel gereksinime sahip çocukların önemli bir kısmını prematüreler oluşturmaktadır. Nörogelişimsel sorunları olan prematüre çocuklar erken tanınmalı ve düzenli izlenmelidir. Erken rehabilitasyon programları ile nörolojik sekel oranı azaltılmalı ve topluma sağlıklı birey olarak kazandırılması hedeflenmelidir.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmanın konusu; 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2021 tarihleri arası Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran ve prematüre doğum öyküsü olan olguların nörolojik gelişimlerini etkileyen risk faktörlerinin araştırılması planlanmış olup dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar dahil edilmiştir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 06/08/2022 tarih ve OMÜ KAEK 2022/359 karar numarası ile etik kurul onayı (EK-1) alındıktan sonra başlanmıştır.

Çalışmanın tüm maddi giderleri çalışmanın yürütücüleri tarafından karşılanmıştır, herhangi bir maddi yardım kullanılmamıştır. Çalışma retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2021 tarihleri arasında prematüre doğum öyküsü olan ve çocuk nöroloji polikliniğinde takip edilen
2. 18 yaş altı

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2021 tarihleri dışında çocuk nöroloji polikliniğine başvuran hastalar
2. Gestasyonel doğum haftası 37 hafta üzerinde olması
3. Konjenital anomaliler

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastaların dosyası taranmış olup tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların verileri Microsoft Excell programında her hasta için oluşturulan alana ayrı ayrı not edilmiştir.

Değerlendirmeye alınan veriler (EK-2);

1. Hastaların demografik özellikleri ve aktüel yaşa uygun klinik değerlendirme bulguları
2. Olguların yenidoğan dönemindeki biyokimyasal değerler (Glukoz, Total Bilirubin, Direkt Bilirubin, Kalsiyum, Magnezyum, Sodyum, Potasyum, Klor)
3. Olguların yenidoğan yoğun bakım yatışlarında yapılan K-USG (Volpe'ye göre İVK sınıflandırılması) ve takiplerinde yapılan EEG, MRG sonuçları

4. Olguların nöroloji takiplerindeki nöropsikometrik değerlendirilmeleri (Denver Gelişim Tarama Testi II, WISC-R)

İstatistiksel analizler Chicago, IL: SPSS versiyon 26 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (*olasılık grafikleri*) ve analitik yöntemlerle (*Kolmogorov- Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri*) incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen veriler için *Mann Whitney U testi* ve *Kruskall Wallis Testi* yapılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için *Bağımsız gruplar T Testi* ve *One Way Anova Testi* yapılmıştır. Nominal veriler çapraz tablolar kullanılarak verilmiştir, gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı yerine göre *Ki-Kare* ve *Fisher testleri* kullanılarak karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nöroloji BD Polikliniğine 1 Ocak 2020 - 1 Ocak 2021 tarihleri arasında prematüre doğum öyküsü olan 18 yaş altı 197 çocuk çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların 89'u (%45,2) kız, 108'i (%54,8) erkek idi. Cinsiyet yönünden hasta dağılımında istatistiksel fark saptanmamıştır($p>0.05$). Olguların doğum haftaları ve cinsiyete göre dağılım Tablo 6' de gösterilmiştir.

Tablo 6. Doğum Haftaları ve Cinsiyete Göre Dağılım

	KIZ	%	ERKEK	%	N	%
Geç Preterm	38	50,6	37	49,4	75	38
Orta Preterm	21	39,6	32	60,4	53	27
Çok Preterm	28	41,8	39	58,2	67	34
İleri Derece Preterm	2	100	0	0	2	1

Hastaların çalışmaya alındığı aktüel yaş, anne yaşı, doğum haftası, doğum kilosu, yenidoğan yoğun bakımda yatış süresi, entübe kalma süresine ait demografik özellikler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların Demografik Özellikleri

	Ort $\pm$ SS	Median	Min	Max
Aktüel Yaş (ay)	50,02 $\pm$ 44,86	33	11	215
Anne yaşı (doğumdaki yaşı)	29,58 $\pm$ 5,56	30	17	46
Doğum Haftası	32,23 $\pm$ 3,11	33	24	36
Doğum Kilosu (gr)	1859 $\pm$ 722	1830	500	4230
YDYB'da yatış süresi (gün)	35,41 $\pm$ 30,86	27	0	138
MV'de izlem Süresi (gün)	13,07 $\pm$ 12,66	10	0	75
Anne Sütü Alma Süresi (ay)	7,72 $\pm$ 4,90	7	0	36

MV:Mekanik Ventilasyon

Hastalar doğum ağırlıklarına göre sınıflandırıldığında çoğunluğunun düşük doğum ağırlığına (96, %59,3) sahip oldukları görüldü (Tablo 8).

Tablo 8. Doğum Ağırlığına Göre Dağılım

	N	%
DDA	96	59,3
ÇDDA	38	23,5
İDDDA	28	17,3

DDA:Düşük doğum ağırlığı, ÇDDA:Çok düşük doğum ağırlığı, İDDDA:İleri derecede düşük doğum ağırlığı

Hastaların prenatal ve natal özellikleri Tablo 9’de özetlenmiştir. Olguların 188’inde (%95,4) antenatal takipli olduğu ve sezaryan doğumun 183’ünde (%92,9) gerçekleştiği dikkati çekmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların Prenatal /Natal Özellikleri

	N	%
Antenatal Takip	188	95,4
Doğum Şekli		
C/S	183	92,9
NSVY	14	7,1

C/S: Cesarean section, NSVY: Normal spontan vajinal yol

Olguların çoğunluğunun 135’inde (%68,5) antenatal dönemde ikili tarama testi, detaylı USG 101’inde (%51,3), OGTT 81’ine (%41,1) yapıldığı görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların Antenatal Dönem Özellikleri

		N	%
İTT	Normal	130	96,3
	Anormal	5	3,7
	Toplam	135	
Detaylı USG	Normal	88	87,1
	Anormal	13	12,9
	Toplam	101	
ÜTT	Normal	90	92,8
	Anormal	7	7,2
	Toplam	97	
OGTT	Normal	74	91,3
	Anormal	7	8,7
	Toplam	81	

İTT: İkili tarama testi, ÜTT:Üçlü tarama testi, OGTT:Oral glukoz tolerans testi

Prenatal/ antenatal risk faktörleri Tablo 11’de gösterilmiştir. Hastaları BPD, NEK, PDA, EMR yönünden değerlendiremediğimiz için natal risk faktörü olarak araştırılamamıştır.

Tablo 11. Prenatal/Natal Risk Faktörleri

	N	%
Düşük 1.Dk Apgar Skoru (≤ 7)	182	92,3
Düşük 5.Dk Apgar Skoru(≤ 7)	117	59,4
Riskli Düşük Gestasyon Haftası(<32 hafta)	69	35
Antenatal Steroid Uygulaması	66	33,5
İkiz Eşi	44	22,3
Maternal yaş (≥ 35 yaş)	32	16,2
Akrabalık	27	13,7
Riskli düşük doğum ağırlığı(<1000 gr)	28	14,2
IVF Gebelik	17	8,6
Annede İYE	16	8,1
Annede Hipertansiyon	10	5,1
Annenin Sigara	9	4,6
Annede Diyabet	7	3,6
Annede Obezite	5	2,5
Üçüz Eşi	3	1,5
Maternal yaş (≤ 17 yaş)	2	1

IVF : İn-vitro fertilizasyon, İYE :İdrar yolu enfeksiyonu

Hastaların antenatal steroid uygulamasının doğum haftasına göre dağılımı tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12:Antenatal Steroid Uygulmasının Doğum Haftasına Göre Dağılım

	Antenatal steroid Var	%	Antenatal steroid Yok	%	N
Geç Preterm	9	12	66	88	75
Orta Preterm	18	34	35	66	53
Çok Preterm	38	56,7	29	43,3	67
İleri Derece Preterm	2	100	0	0	2

Postnatal risk faktörleri Tablo 13’da gösterilmiştir. Hastaların 190’ında (%96,4) yoğun bakım ihtiyacı, 119’unda (%60,4) entübasyon ihtiyacı, 69’unda (%34,8) metabolik sorunlar, 28’inde (%14,2) yenidoğan yoğun bakımda takibi sırasında nöbet öyküsü saptandı.

Tablo 13. Postnatal Risk Faktörleri

	N	%
Yoğun Bakım İhtiyacı	190	96,4
MV İhtiyacı	119	60,4
Metabolik Sorunlar	69	34,8
Neonatal Hiperbilirubinemi	56	28,4
Fototerapi Uygulaması	53	26,9
YDYB’da Nöbet Öyküsü	28	14,2
İVK	23	11,7

İVK: İntraventriküler kanama, YDYB: Yenidoğan yoğun bakım, MV: Mekanik Ventilasyon

Yenidoğan yoğun bakımda kalış süresi boyunca 69 (%34,8) hastada metabolik sorun saptanmış olup en sık hipokalsemi 19 (%27,5) olguda görülmüştür. Üçüncü sıklıkta 16 (%23,1) olguda hipoglisemi dikkati çekmiş olup ortalama kan şekeri 54 mg/dl olarak bulunmuştur (Tablo 14). Olgularımızda Travma öyküsü, X-RAY öyküsü, Exchange ihtiyacı saptanmamıştır.

Tablo 14. Yenidoğan Yoğun Bakımda Yatış Süresince Metabolik Sorunlar

	N(69)	%
Hipokalsemi	19	27,5
Hiponatremi	18	26
Hipoglisemi	16	23,1
Hipernatremi	7	10,1
Hiperkalemi	6	8,6
Hipokalemi	3	4,3

Yenidoğan yoğun bakımda yatışı sırasında 115’inde (%58,4) K-USG yapıldığı 43’ünde (%37,4) anormallik saptanmıştır (Tablo 15). Bu patolojiler evre 1 kanama(n:14), evre 2 kanama (n:3), evre 3 kanama(n:5), evre 4 kanama(n:1), kistik ensefalomalazik alan(n:2), periventriküler ekojenite(n:4), periventriküler lökomalazi(n:2), ventriküler genişleme(n:5), koroid pleksus kisti(n:2), kaudotalamik alanda kistik lezyon(n:3), serebellar vermis agenezi(n:1) şeklinde geniş bir yelpazede idi.

Tablo 15. Yenidoğan Yoğun Bakım Yatışı Sırasında Yapılan K-USG Sonuçları

		N	%
K-USG	Normal	72	62,6
	Anormal	43	37,4
	Toplam	115	

Nöroloji takibinde 7 hastaya WISC-R yapıldığı ve hastaların ancak 101’ine (% 51,2) Denver Gelişimsel Tarama Testi II(DGTT-II)yapıldığı dikkati çekmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Psikometrik Değerlendirme (Denver Gelişimsel Tarama Testi II)

Denver Testi	N	%
Denver A	61	60,4
Denver N	40	39,6
Toplam	101	

Denver A: Anormal, Denver N: normal

Hastaların gebelik haftasına göre DGTT-II sonuçları tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17:Denver Testi Sonuçlarının Gebelik Haftası Göre Dağılımı

	Denver A	%	Denver N	%	n
Geç Preterm	21	65,6	11	34,4	32
Orta Preterm	15	57,7	11	42,3	26
Çok Preterm	24	58,5	17	41,5	41
İleri Derece Preterm	1	50	1	50	2

Hastaların DGTT-II sonuçlarının alt başlıklarına bakıldığında 38(%51,3)’inde genel gelişim gecikmesi olduğu saptandı (tablo 18).

Tablo 18:Denver testi sonuçlarının alt başlıklara göre dağılımı

	N	%
Gecikme	74	
Genel Gelişim Gecikmesi	38	51,3
Dil	11	14,9
Kaba Motor	11	14,9
Kişisel-Sosyal	8	10,8
İnce Motor	6	8,1

Nöroloji takiplerinde 48 (%24,4) hastada nöbet öyküsü olduğu ve bu hastaların 27 (%56,2) sinde epilepsi, 3 (%6,2)’ünde West sendromu, 13 (%27)’ünde ateşli nöbet, 5 (%10,4)’inde afebril nöbet olduğu saptanmıştır. 28 (%14,2) hastada yenidoğan döneminde nöbet olduğu ve yenidoğanda nöbeti olan 14 (%50) hastada nöroloji takibinde epilepsi tanısı konulmuştur. Ayrıca yenidoğanda nöbeti olmayan 30 hastada nöroloji takibinde nöbet olduğu saptanmış olup bu hastaların 13(%43,3)’üne epilepsi tanısı konulmuştur. 83 (%42,1) hastaya EEG çekimi yapıldığı ve 34’ünde (%41) anormallik saptandığı görülmüştür. 117 (%59,4) hastaya kranyal MRG ile görüntüleme yapıldığı ve son muayenelerinde 120’sinin (%60,9) anormallik saptanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19. İzlem Değerlendirilmesi

		N	%
EEG	Normal	49	59
	Anormal	34	41
	Toplam	83	
MRG	Normal	31	26,4
	Anormal	86	73,6
	Toplam	117	
Son Muayene	Normal	77	39,1
	Anormal	120	60,9
	Toplam	197	
Takip Nöbet	Var	48	24,4
	Yok	149	75,6
	Toplam	197	

Hastaların son muayene bulguların doğum haftaları ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı tablo 20’de gösterilmiştir.

Tablo 20. Son Muayene Bulguların Doğum Haftalarına ve Doğum Ağırlıklarına Göre Dağılımı

		N	%			N	%
İleri derecede preterm				İDDDA			
	Normal	0	0		Normal	7	25
	Anormal	2	100		Anormal	21	75
	Toplam	2			Toplam	28	
Çok preterm	Normal	16	23,9	ÇDDA	Normal	10	26,3
	Anormal	51	76,1		Anormal	28	73,7
	Toplam	67			Toplam	38	
Orta derecede preterm				DDA			
	Normal	16	30,1		Normal	37	38,5
	Anormal	37	69,9		Anormal	59	61,5
	Toplam	53			Toplam	96	
Geç preterm	Normal	45	60				
	Anormal	30	40				
	Toplam	75					

Hastaların nöroloji poliklinik takiplerindeki bilgilerine bakıldığında toplamda 82(% 41,6) hastanın yenidoğan ve/veya takiplerinde ANİ başlandığı son kontrollerinde ise 35 (% 42,7) hastada ilaç kullanımına devam edildiği dikkati çekmiştir. 115 (%58,3) olguda YYBÜ'sinde yatışı süresince veya nöroloji takiplerinde ANİ kullanımı olmadığı saptanmıştır (Tablo 21). Takiplerde 1 (%0,5) hastada işitme problemi olduğu özel eğitim ve PR sorunları Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Takipteki Sorunlar

		N	%
Özel eğitim	Hayır	107	54,3
	Evet	90	45,7
	Toplam	197	
Prematüre Retinopatisi (<34 gestasyonel hafta)			
	Yok	147	74,6
	Var	50	25,4
	Toplam	197	
Son Muayene ANİ Kullanımı			
	Yok	47	57,3
	Var	35	42,7
	Toplam	82	

Yenidoğan yoğun bakım takiplerinde yapılan K-USG anormal sonuçları ile risk faktörleri olan maternal yaş, çok ve ileri derecede preterm, İDDA, düşük 1.dk Apgar Skoru (≤ 7), düşük 5.dk Apgar Skoru(≤ 7), kan şekeri ≤ 60 altında olması, yenidoğan yoğun bakım takibinde nöbet öyküsü, DGMT-II sonuçları, WISC-R sonuçları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Düşük doğum ağırlığı ile kranyal MRG sonucu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır($p:0,038$) (tablo 22).

Tablo 22. Doğum Ağırlığı ve MRG anormallik Değerlendirilmesi

		MRG	MRG		
Doğum ağırlığı		Normal	Anormal	Toplam	p*
DDA	N(%)	24(%77,4)	43(%51,8)	67(%58,8)	0,038
ÇDDA	N(%)	5(%16,1)	22(%26,5)	27(%23,7)	
İDDDA	N(%)	2(%6,5)	18(%21,7)	20(%17,5)	

*Ki kare

Kranyal MRG bulguları ile doğum haftası, 5. dk Apgar skoru ve YDYB’da yatış süresi arasında fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (Tablo 23).

Tablo 23. MRG Sonucuna Göre Klinik Durumun Değerlendirilmesi-1

	MRG	N	ORT	±SS	p
Doğum Haftası	Normal	31	33,06	2,57	0,004
	Anormal	86	31,27	3,56	
5.dkAPGAR	Normal	31	7,1	1,47	0,007
	Anormal	86	6,17	1,82	
YDYB’da yatış süresi	Normal	31	29,74	30,11	0,004
	Anormal	86	48,23	34,7	

*Student t testi

Kranyal anormal MRG bulguları kız hastalarda ve entübasyon İhtiyacı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark dikkati çekmiştir (Tablo 24). Son nörolojik muayenedeki anormal bulguları ile anormal MRG bulguları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(p>0.05).

Tablo 24. MRG Sonucuna Göre Klinik Durumun Değerlendirilmesi-2

			Normal	Anormal	p
Cinsiyet	Kız	N(%)	9(%29)	50(%58,1)	0,005
	Erkek	N(%)	22(%71)	36(%41,9)	
Toplam		N(%)	31(%100)	86(%100)	
MV İhtiyacı	Yok	N(%)	16(%51,6)	19(%22,1)	0,002
	Var	N(%)	15(%48,4)	67(%77,9)	
Toplam		N(%)	31(%100)	86(%100)	

MV:Mekanik Ventilasyon

Anormal kranyal MRG sonuçları ile prenatal, natal, postnatal risk faktörleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Doğum haftası ile EEG sonuçları karşılaştırıldığında orta pretermelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (tablo 25).

Tablo 25. Doğum Haftasına Göre EEG Sonuçlarının Değerlendirilmesi

		EEG	EEG	Total	P
		Normal	Anormal		
Geç Preterm	N(%)	17(%34,7)	8(%23,5)	25(%30,1)	
Orta Preterm	N(%)	9(%18,4)	15(%44,1)	24(%28,9)	0,039
Çok Preterm	N(%)	23(%46,9)	11(%32,4)	34(%41)	

Nöroloji takiplerinde nöbet olan hastaların EEG sonuçlarında gözlenen anormallik istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$) (Tablo 26).

Tablo 26. EEG Sonucuna Göre Klinik Durumun Değerlendirilmesi

			EEG Normal	EEG Anormal	p
Takipte Nöbet	Yok	N(%)	33(%67,3)	7(%20,6)	0,001
	Var	N(%)	16(%32,6)	27(%79,4)	
Toplam		N(%)	49(%100)	34(%100)	

Hastaların EEG sonuçları ile prenatal, natal, postnatal risk faktörleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Hastaların DGTT II sonuçları ile prenatal, natal, postnatal risk faktörleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$). Hastaların nöroloji takiplerinde yapılan DGTT II sonuçları ile doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakımda nöbet öyküsü, nöroloji takibinde nöbet, nöroloji takibindeki son muayene bulguları, özel eğitim, nöroloji takibindeki kranyal MRG ve EEG sonuçları ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0,05$)



5.TARTIŞMA

Neonatoloji ve perinatoloji alanlarındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin sağ kalım oranları artmaktadır (1-4). Prematüre doğan bebeklerin uzun süreli takiplerinde nörogelişimsel bozukluklar önemli olduğu gösterilmiştir (180). Dünyada son 25 yılda prematüre doğumlar %25 oranında artmıştır. Çok prematürelerde bu oran %4, orta ve geç prematürelerde %30'dur (181). Çalışmamızda çok preterm %34, orta preterm %27, geç preterm %38 oranında saptanmıştır.

Prematüre bebeklerde doğum şeklinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Ghi ve ark. (182) 32 haftadan küçük bebeklerde doğum şekli ve prematüre komplikasyonları arasında ilişki gösterememişlerdir. Malloy ve ark. (183) doğum ağırlığı < 1500 gr olan prematürelerde C/S ile doğumun koruyucu etkisi olmadığını, gebelik haftası 32-36 olan prematürelerde ise mortaliteyi arttırdığını bildirdiler. 1999-2000 yılları arasında Lee ve ark. (184), Amerika Birleşik Devletleri Sağlık İstatistikleri'ne göre doğum ağırlığı< 1300 gr olan prematürelerde C/S ile doğumun hayatta kalımı arttırdığını saptamışlardır. Lee ve ark.(185) aynı veri tabanında gebelik haftası 26-31 olan 535.515 prematüre çalışmasında NSVY ile doğumun uygun gebelik haftasına doğan bebeklerde neonatal mortaliteyi %20 azalttığını saptamışlardır. 2018 Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması (TNSA) verilerine göre sezaryan oranı 2013'de %48'e ve bu oranın 2018'de %52'ye yükseldiği görülmekte olup araştırmamızda C/S oranı %92,9 olarak oldukça yüksek bulunmuştur. Maternal ve fetal komplikasyonları önlemek, çalışmamızın riskli gebelikleri takip eden 3. Basamak olan merkezde olması nedeniyle C/S ile doğumun tercih edildiğini ancak çalışmamızda C/S oranının yüksek olmasına rağmen prematürelerin nörogelişimine olumsuz etkisinin fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Prematüre doğum öyküsü olan bebekler, zamanında doğan bebeklerle göre daha fazla hastanede yatmakta ve taburcu edildikten sonra da tıbbi problemler yaşamaktadırlar. 1 Ocak 1993 ile 30 Eylül 1994 tarihleri arasında 'Vermont Oxford of Neonatal Network' verileri değerlendirildiğinde, 25 merkezde doğum ağırlığı <1500 gr olan 3288 prematüre bebekte ortalama yoğun bakım yatış süresi 49 gün olarak bildirilmiş olup doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça hastanede kalış süresinin arttığı

saptanmıştır (186). 2001 yılında Arnon ve ark. (187) ortalama hastanede yatış süresi gebelik haftası 34 olan prematürelerde $16 \pm 2,7$ gün; 35 hafta olan prematürelerde $15 \pm 3,1$ gün ve 36 hafta olanlarda $4 \pm 0,3$ gün olarak bulunmuş olup gebelik haftası azaldıkça yatış süresinin arttığı gösterilmiştir. 2008 yılında McIntire ve ark. (188) 21.771 geç prematüre bebeğin ortalama hastanede yatış süresi gebelik haftası 34 olan prematürelerde $6,6 \pm 6$ gün; gebelik haftası 35 olan prematürelerde 5 ± 5 gün; gebelik haftası 36 olanlarda $4,3 \pm 5$ gün saptanmış olup yıllar içinde yatış sürelerinin gelişen bakım şartları nedeni ile azaldığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ortalama doğum haftası $32,23 \pm 3,11$ olup YDYB’da kalma süresi $35,41 \pm 30,86$ gün olarak literatüre göre uzun saptanmıştır. Çalışmamızda orta ve geç preterm hasta sayısının fazla olması, orta pretermdeki antenatal steroid uygulama oranının düşük olması ve entübasyon ihtiyacının artması sonucu YDYB’da kalma süresi uzun olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda YDYB’da yatış süresi ile kranyal MRG sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmıştır ($p=0,004$).

Prematüre bebeklerde nörogelişimsel prognozda en etkili faktör gebelik haftası ve doğum ağırlığıdır (5, 6). ÇDDA (<1500 gr) ve gebelik haftası ≤ 32 doğan bebekler “yüksek riskli” olarak kabul edilmektedir (189). Gebelik haftası ve nörogelişim arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda gebelik haftası <32 olan bebeklerin nöromotor gelişimlerinde anormallik olduğu ve bu anormalliklerin okul sorunlarında belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (190). Çalışmamızda 69 (%35) olguda ileri derecede ve çok preterm doğduğu saptanmış olup ileri derecede ve çok preterm doğum ile DGTT-II karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmamıştır. Bunun nedeninin DGTT-II tarama testinin tüm hastalara yapılamamasının etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Doğum ağırlığı <750 gram olan prematürelerde major nörogelişimsel bozukluk sıklığı %50 iken, doğum ağırlığı 1500 gram olan bebeklerde %10-20 civarındadır (5, 6). Vohr ve ark. (162) İDDDA ve gebelik haftası <32 olan prematürelerin mental becerileri, kaba motor ve ince motor gelişim alanlarının etkilendiğini belirtmişlerdir. İDDDA’lı yaklaşık 5000 canlı doğumun düzeltilmiş 18-22 ayda nörogelişimsel değerlendirmesinde doğum ağırlığının fazla olması, yenidoğana ait sorunların olmaması, kız cinsiyet normal nörogelişimsel sonuç ile ilişkili bulunmuştur (13). Literatürde doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça nörogelişimsel sekel oranının arttığı bildirilmiştir (18). Diğer taraftan çelişkili şekilde Thompson ve ark. (191)

doğum ağırlığı <1000 gr ve doğum ağırlığı $\geq$ 1000 gr olan prematürler arasında gelişimsel gerilik açısından fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda İDDDA olan 23(%11,7) hasta saptanmış olup İDDDA ile EEG, kranyal MRG, DGTT-II sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Bunun nedeninin İDDDA hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Prematürelerin morbiditesinde etkili antenatal risk faktörlerinden biri antenatal steroid uygulanmasıdır. Kesiak M. ve ark. (192) antenatal steroid kullanımının SSS'ndeki büyüme ve gelişimi üzerine olan etkisini incelemişler. Tek doz betametazon kullanımının yenidoğan döneminde mortalite ve İVK sıklığını azalttığını belirtmişlerdir. Rajadurai ve ark. (193) preterm doğum eylemi olan kadınlara tek doz antenatal steroid uygulamasının; neonatal mortalite, İVK, RDS ve SP gibi nöromotor sekel sıklığını azaltmada yüksek etkinliğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bazı çalışmalarda ise antenatal steroid yapılmamasının GMK-İVK ve PVL açısından risk faktörü olduğu bildirilmiştir (194, 195). Bülbül ve ark. (196) prematürelerde antenatal steroid kullanımının erken dönem hastalık görülme ve ölüm oranını belirgin bir şekilde düşürdüğünü bildirilmiştir. Koç ve ark. (197) 2016-2017 yılları arasında ülkemizde 69 merkezli çalışmada antenatal steroid uygulamasını %42,9 olarak bulmuşlar. Çalışmamızda 66 (%33,5) hastada antenatal steroid uygulaması yapılmış olup Antenatal steroid uygulanması ile K-USG, EEG, Kranyal MRG ve DGTT II' nin sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bunun nedeninin tüm hastalarımızın K-USG, kranyal MRG'inin olmamasından ve geç preterm ve orta preterm hasta sayımızın fazla olmasına bağlı antenatal steroid uygulamamızın düşük olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Doğum salonunda yenidoğanın değerlendirilmesinde kullanılan APGAR skorlamasının 5. dakika değerinin nörolojik durumu ve mortalite belirlemede daha anlamlı olduğu bilinmektedir (198). Holcroft ve ark. (199) doğum ağırlığı <1500 gr olan prematürelerde 5.dakika APGAR skorunun <7 olmasının nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir. Karin B. Nelson ve ark. (200) SP oranının 5. dakika APGAR skoru 4-6 arasında olanlarda %1,3; 5. Dakika APGAR skoru 0-3 arasında ise %5,1 olarak bulmuşlardır. Hacettepe Üniversitesi'nde Göçer ve ark. (9) 5.dakika APGAR skoru < 6 olan prematürelerde %50 oranında gelişimsel gerilik saptanmıştır. 2011 yılında Görker ve ark. (201) çok prematüre olan 92 hasta

değerlendirilmiş olup gebelik haftası < 32 olan prematüre bebeklerde, gebelik haftası> 32 olan prematürelere göre 1 ve 5. dakika APGAR skorlarını daha düşük olduğu, düşük APGAR skoru olan prematürelerde ölüm oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Danimarka'dan Hack ve ark. (12) 5. dakika APGAR skorunun <7 olmasının nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediği saptanmıştır. Ancak birçok araştırmacı tarafından da ÇDDA'lı bebeklerde APGAR skorunun uzun dönem prognozu belirlemediği öne sürülmektedir (202). 2006 yılında Erdem ve ark. (203) Hacettepe Üniversitesi'nde yaptıkları çalışmalarında SP ile 5.dk Apgar skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda 117 (%59,4) hastada 5. dakika APGAR skoru ≤ 7 olarak saptanmış olup 5.dk Apgar skoru ile DGTT II arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda 5. dakika APGAR skoru ≤ 7 olmasının kranyal MRG'de anormallik bulunması açısından anlamlı ilişki olduğu görülmüştür($p=0,007$).

İleri yaş gebeliklerin, yenidoğan mortalite ve morbiditesini artırdığı belirtilmektedir (204). Dünyada gebeliklerin % 10- 16'sında maternal yaş ≥ 35 olduğu saptanmıştır (205, 206). Ülkemizde bu oran % 8,6- 11,8 olarak belirtilmiştir (206). Tamay ve ark. (207) yaptığı çalışmada doğum yapan hastaların % 4,2'si maternal yaş ≥ 35 olduğu belirtilmiştir. Adölesan gebelikler annenin biyolojik immatüritesi ve yetersiz antenatal bakım nedeniyle yüksek riskli gebelik olarak değerlendirilmektedir (208-210). 2018 TNSA verilerine göre ülkemizde kadınların %4'ü ilk doğumlarını 18 yaşın altında yapmaktadır. 2000 yılında Pickett ve ark. (211)'nin epidemiyolojik çalışmalarında maternal ırk ve maternal yaşın prematüre doğum üzerinde etkilerinde anlamlı farklılık olduğunu görmüşlerdir. Foix-L Helias L ve ark. 1995'teki "The National Perinatal Survey"de 12869 gebenin dahil edildiği araştırmada prematüre doğum için ana risk faktörlerinin; maternal yaş ≥ 35 , düşük öyküsü, yetersiz antenatal bakım olduğunu tespit etmişlerdir. Maternal yaş ≤ 20 olmasının prematüre doğum için istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlar (212). 2002 yılında Balaka B. ve ark. (213) prospektif çalışmalarında prematüre doğum için ana risk faktörleri; kötü gebelik öyküsü, indüklenmiş düşük öyküsü, maternal yaş ≤ 20 , primiparite durumu, yetersiz antenatal bakım, düşük eğitim seviyesi ve çok çalışan anne olarak kabul etmişlerdir. Çalışmamızda materyal yaş ortalama $29,58 \pm 5,56$ olup 2 olguda ≤ 17 yaş, 32 (%16,2)

olguda ise ≥ 35 olarak saptanmıştır. Maternal yaş ile EEG, kranyal MRG, DGTT-II arasında anlamlılık saptanmamıştır.

1978 yılında İngiltere’de yardımcı üreme tekniği (YÜT) ile ilk bebeğinin doğmasından bu yana dünyada bir milyonun üzerinde bebek bu yöntemler sonucu dünyaya gelmiştir. Gelişmiş ülkelerde tüm gebeliklerin yaklaşık %1-4’ünü YÜT ile oluşan gebelikler oluşturmaktadır (214). Çalışmamızda 17(%8,6) bebek YÜT gebeliği sonucu doğmuştur. YÜT ile birlikte çoğul gebeliklerde önemli bir artış olup YÜT’de başarının, canlı doğum sayısı ile değerlendirildiği için çoklu embriyo transferlerinin yapılması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (215, 216). YÜT gebelikleri %51 oranında çoğul gebeliklerdir (217, 218). 2010 yılında Amerikan Üreme Tıbbı Derneği ve Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı embriyo transferi için kararı 35 yaş altında birinci ve ikinci uygulamada sadece bir embriyo, üçüncü ve sonraki uygulamalarda iki embriyo, 35 yaş sonrasında ise ancak iki embriyo transferi şeklindedir (219, 220). Çalışmamızda 44(%22,3) bebek ikiz, 3(%1,5) bebek üçüz gebelik sonucu doğmuştur. Prematüre doğum riski ikizlerde tekizlere göre beş kat fazla olup çoğul gebelik ve prematüre doğumun YÜT gebeliklerinin prognozunu olumsuz etkileyen en önemli faktörlerden biridir (217).

Diabetes mellitus(DM)’lu anne, prematüre doğum için prenatal risk faktörlerinden biridir (221). Çalışmamızda 7(%3,6) olguda annede diabetes mellitus tanısı ile izlendiği saptanmış olup oranın düşük olduğu dikkati çekmiştir.

Annede İYE öyküsü, prematüre doğum riskini artıran prenatal risk faktörlerinden biri olarak tanımlanmış olmasına rağmen Sangkomkamhang ve ark. (222) annede İYE öyküsünün prematüre doğan bebeklerde çalışmamızda olduğu ek bir nörogelişimsel risk oluşturmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda da 16(%8,1) olguda annede İYE saptanmış olup anormal EEG, kranyal MRG, DGTT-II sonuçları ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Maternal sigara kullanımı prematüre doğum riskini arttırdığı bilinmekte olup nörogelişimde gecikme üzerindeki etkisi tartışmalıdır (223). Lee ve ark. (224) sigaraya maruz kalma ve kullanımın prematüre nörogelişiminde gecikme olabileceğini belirtmiştir. 2016 yılında Cahill ve ark. (225) meta analizde ise sigara kullanımının net bir etkisi olduğunu gösterecek yeterli kanıt olmadığını ve çalışmamızda da olası sayı

az (%4,6) olması nedeni ile anormal EEG, kranyal MRG, DGMT-II sonuçları ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Türkiye’de akraba evliliği 2018 TNSA verilerine göre %24 oranında akraba evliliği saptanmış olup çalışmamızda %13,7 olduğu görülmüştür (226).

Nörolojik gelişimi etkileyen postnatal risk faktörlerinden biri mekanik ventilasyon tedavisidir. Gaillard ve ark. (227) mekanik ventilasyon tedavisinin uzun süreli olmasının nörogelişimi olumsuz etkilediğini, surfaktan ve antenatal steroid tedavilerinin kullanımıyla olumsuz etkinin azalmakta olduğunu bildirmişler. Mekanik ventilasyon tedavisinin enfeksiyon, İVK, NEK, PR gibi ciddi komorbiditeler ve okul öncesi çocuklarda düşük motor fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (14). Çalışmamızda 119 (%60,4) olguda entübasyon ihtiyacı olduğu ve ortalama entübasyon süresinin $13,07 \pm 12,66$ gün olduğu saptanmış olup entübasyon ihtiyacı ile anormal kranyal MRG sonuçları karşılaştırıldığında kranyal MRG anormalliği entübasyon ihtiyacı olanlarda daha fazla görülmüştür ($p=0.02$). Bunun nedeninin anormal kranyal MRG sonuçları olan hastalaradaki antenatal steroid uygulama oranlarının düşük olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Neonatal hiperbilirubinemi yaşamın ilk haftasında, prematüre bebeklerin %60-80’inde görülür (40, 228). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi Newman ve ark.’nın (229) ciddi hiperbilirubinemde sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada görsel-motor entegrasyon alanları, zeka ve nörolojik muayenede fark saptanmamıştır.

Yenidoğan döneminde olan nöbetler YYBÜ’lerinde en sık karşılaşılan nörolojik sorunlarından biridir (115). Uzun dönem izlemde epilepsi önemli nörolojik sekellerden biridir. Clancy ve Legido yenidoğan döneminde nöbeti olan çocukların, çocukluk çağı epilepsi riski % 10-50 iken genel popülasyonda bu risk % 0.05 olarak bildirilmiştir (230). Çalışmamızda 28 (%14,2) hastada yenidoğan döneminde nöbet olduğu, 48 (%24,4) hastada ise nöroloji izleminde nöbet olduğu saptanmıştır. Nöroloji takibinde nöbet olan hastaların 27 (%56,2) sinde epilepsi, 3 (%6,2)’ünde West sendromu, 13 (%27)’ünde ateşli nöbet, 5 (%10,4)’ünde afebril nöbet olduğu saptanmıştır. Yenidoğanda nöbeti olan 14 (%50) hastada nöroloji takibinde epilepsi tanısı konulmuştur. Ayrıca yenidoğanda nöbeti olmayan 30 hastada nöroloji takibinde nöbet olduğu saptanmış olup bu hastaların 13(%43,3)’üne epilepsi tanısı konulmuştur.

Toplamda 82(% 41,6) hastanın yenidoğan ve/veya takiplerinde ANİ başlandığı, nöroloji takibinde son muayenede 35 (%42,7) hastada ANİ kullanımı olduğu gözlemlendi. ANİ kullananların etyolojisine bakıldığında 27'sinde epilepsi, 3'ünde West sendromu, 5'inde afebril nöbet olduğu görülmüştür. 115 (%58,3) olguda YYBÜ'sinde yatışı süresince veya nöroloji takiplerinde ANİ kullanımı olmadığı saptanmıştır.

Nöbetlerin klinik ve EEG kombinasyonu ile doğru teşhis edilmesi önemlidir. Literatürde prematüre doğum öyküsü olanların takiplerindeki EEG patolojisinin nörogelişimsel prognozda olumsuz etkisi olduğuna dair görüşler bulunmaktadır (115, 231). Datta ve Wirrell (232) EEG'de patoloji saptanmamasının nörogelişimi ve konvülsiyon seyrinin daha iyi olduğunu saptamışlar. Eke tez çalışmasında prematürelerin uzun dönem takibindeki EEG bulgularında %14,5'inde anormallik saptanmış olup EEG'si anormal olan hastaların %72,7'si SP idi. Çalışmamızda 83 hastaya takiplerinde çekilen EEG lerde, 34 (%41)'ünde anormallik saptanmış olup yenidoğan nöbetleri nörogelişim için önemli bir prognostik faktördür.

Neonatal bakımdaki iyileşmeler ile birlikte yenidoğan döneminde nöbet geçiren bebeklerin mortalite ve morbiditeleri gebelik haftası düştükçe artmaktadır (231, 233). Çok ve ileri derecede pretermilerin nörolojik sekel oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir. 2009 yılında Pisani ve ark. 106 bebeğin değerlendirildiği çalışmada gebelik haftası < 29'da doğan bebeklerde yenidoğan döneminde nöbetlere bağlı olumsuz nörogelişimsel prognoz %86, gebelik haftası 29-36 doğanlarda %34 saptanmıştır (231). Çalışmamızda EEG sonuçları ile doğum haftası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olup orta pretermelerde daha fazla EEG anormalliği görülmüştür(p=0,039). Bunun nedenin çok ve ileri derecede preterm hastalarımızda EEG çekiminin az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Nörogelişimsel prognoza olumsuz katkı sağlayan en önemli postnatal risk faktörlerden biriside İVK'dır. Çok ve ileri derecede pretermilerin uzun süreli izleminde İVK en önemli morbidite nedeni olup sekel oranı yüksektir. Motor ve bilişsel alanda ciddi geriliğe neden olmaktadır (234, 235). Evre 3 veya 4 İVK'sı olan bebeklerin yaklaşık 1/3'ünde psikiyatrik problemler ve yönetim işlevlerinde bozukluk saptanmıştır (236, 237). Çalışmamızda YYBÜ'sinde K-USG yapılan 115 hastanın 43 (%37,3)'ünde

anormallik saptanmış olup 23 (%53,4)'ünde İVK olduğu saptanmıştır. K-USG sonuçları ile DGTT-II sonuçları karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmamış olup hastalarımızın hepsine yenidoğan yoğun bakımda yatışları sırasında K-USG yapılmamış olması ve en sık evre I kanama görülmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hollanda Boswinkel ve ark. (238) gebelik haftası 32-36 olan prematürelerde yapılan kranyal MRG incelemesinde olguların %33,9'unda lezyon ve %39,4'ünde iki veya daha fazla lezyonu, %4,7 orta-şiddetli beyin lezyonları saptamıştır. Çalışmamızda kranyal MRG olan 117 hastanın 86'sında (%73,6) anormallik saptanmış olup doğum haftası ile istatistiksel olarak negatif korelasyon göstermiş olup ortalama doğum haftası $31,27 \pm 3,56$ olanlarda daha fazla kranyal MRG anormalliği saptanmıştır.

Prematüre bebeklerin en sık metabolik ve en önemli sorunu hipoglisemidir (41). Tekrarlayan hipoglisemiler şiddetli ve tek bir hipoglisemik atağa göre uzun dönemde gelişimsel sorunlara neden olması açısından prognostik önem taşımaktadır. Gebelik haftası <32 olan 661 prematüre bebekle yapılan bir çalışmada, hipoglisemi (<47 mg/dl) süresi ve tekrarlama, 18. ayda yapılan mental ve motor gelişim skorlarında azalmaya yol açtığı saptanmıştır (45). Çalışmamızda 16(%23,1) hastada hipoglisemi saptanmış ve ortalama kan şekeri 54 mg/dl olup anormal DGTT-II sonuçları ile istatistiksel fark saptanmamıştır. Yenidoğan bakımındaki gelişmeler ve hipoglisemi yönetiminin doğru zamanda doğru şekilde yapılması sayesinde anormal DGTT-II sonuçlarında korelasyon olmadığını düşünmekteyiz.

Nörogelişimsel anormalliklerin taranmasında Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) yaygın olarak kullanılmaktadır (172). 12 farklı merkezde yapılan İDDDA'lı 1151 prematüre bebeğin nörogelişimsel prognozu; nörosensöriyel, gelişimsel ve fonksiyonel morbiditenin doğum ağırlığı azaldıkça arttığı rapor edilmiştir (239). Ancak Thompson ve ark. (191) doğum ağırlığı <1000 gr ve doğum ağırlığı ≥ 1000 gr olan gruplar arasında gelişimsel gerilik açısından bir fark olmadığını bildirilmiştir. Ülkemizde Göçer ve ark. (9) takiplerinde DGTT-II uygulanan 117 riskli prematüre bebeğin %27,4'ü anormal, %72,6'sı normal olarak değerlendirilmişlerdir. Hacettepe Üniversitesi'nde Korkmaz ve ark. (19) ÇDDA'lı bebekler ile yaptığı çalışmada, DGTT-II ile nörolojik ve gelişimsel gerilik korele olarak bulunmuştur. Çalışmamızda

101 (%51,2) hastaya DGTT-II yapıp bunların ve 61 (% 60,4)'inde anormallik saptanmış olup DGTT-II' nin nörolojik sekelleri belirlemede duyarlı bir test olduğunu ve erken rehabilitasyon programlarına yönlendirmede yardımcı olduğunu düşünmekteyiz.

Prematüre bebeklerde nörogelişimsel prognozda en etkili faktör gebelik haftasıdır (5, 6). Erdem ve ark.(203) ülkemizde 62 gebelik haftası <34 olan bebekte nörolojik muayenede anormallik oranını %24,2 olarak bildirmişler ve bunların %14,5'inde SP saptandığını vurgulamışlardır. Prematüre doğum öyküsü olan çocukların 2.5 yaşında nörolojik muayene ile değerlendirilmesinde %58'inde nörolojik muayene anormal saptanabilmektedir (240). Çalışmamızda nöroloji takibinde son muayene aktüel yaş $50,02 \pm 44,86$ ay olduğunu gözlemlendi ve son muayene bulguları değerlendirildiğinde 120 (%60,9) hastada anormallik saptanmış olup SP açısından değerlendirmelerin yetersiz olduğu görülmüştür. Çalışmamız 3. basamak merkezde riskli gebeliklerin takip edilmesi, prematürelerin takiplerindeki tıbbi sorunlar ve ailelerin özel eğitim farkındalığının düşük olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda 67 çok pretermin 51 (%76,6)' inde, 53 orta derecede pretermin 37 (%69,9)'sinde son nörolojik muayene bulgularında anormallik saptanmıştır.

Nörogelişimsel morbidite doğum ağırlığı azaldıkça artış göstermektedir (241, 242). Aylward ve ark. (243) doğum ağırlığı<1000 gr olan prematürelerin %20-25'inde majör nörolojik anormallik oranının, 1501-2500 gr arasında olan prematüre bebeklerde % 6-8 arasında, 1001-1500 gr arasında olan prematüre bebeklerde %14-17 olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda İDDDA olan 28 hastanın 21 (%75)'inde, ÇDDA olan 38 hastanın 28 (%73,7)'inde nöroloji takibindeki son muayene bulgularında anormallik saptanmıştır. Nörogelişimsel morbidite etkili olan doğum ağırlığı çalışmamızda literatüre göre yüksek oranda saptanmıştır.

Düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerin ilerleyen süreçte dil gelişimi, kaba ve ince motor işlevleri, akademik becerileri gibi özgül gelişimsel alanlarında da % 45 oranında en az bir alanı ilgilendiren sorunun görüldüğü saptanmıştır (244-247). Ailenin ve çocuğun içinde bulunduğu durumun olumsuz etkilerini en aza indirmek, erken çocuklukta özel eğitim ve çocuğun sağlıklı gelişimini, ailenin gereksinimlerini maksimum düzeyde desteklemek için uygun hizmetler sunulmalıdır. Sucuoğlu ve ark.

(248) erken eğitim ve rehabilitasyon programları ile çocukların gelişimsel becerilerinin artması ile yaşam kalitesinin de arttırdığını, ailelerin çocuğa karşı tutumların olumlu yönde değiştiğini saptamışlardır. Erken özel eğitim programlarının özel gereksinimli çocuklar için olumlu sonuçlar doğurması için ailenin sürece aktif katılımı gerektiği vurgulanmaktadır (249, 250). Çalışmamızda 90 (%45,7) hastanın özel eğitim aldığı saptanmış olup erken özel eğitime başlama zamanının önemli olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Serebral palsi gelişimine neden olan risk faktörleri; prematüre doğum öyküsü, düşük doğum ağırlığı, hiperbilirubinemi, HİE, İVK, PVL'dir (142, 143). 2009 yılında Spittle ve ark. (251) prematüre doğan bebeklerin kranyal MRG'lerinde beyaz cevher değişikliklerinin görülmesiyle SP gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. Skranes ve ark. (252) ÇDDA'lı prematüre doğan çocukların 6 yaşındaki kranyal MRG sonuçlarında çocukların %50'sinde özellikle oksipital beyaz cevherde periventriküler gliosis olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda DDA'lı prematüreler ile anormal kranyal MRG arasında negatif korelasyon istatistiksel olarak anlamlılık saptanmış olup bunun nedeni ÇDDA ve İDDDA hasta sayımızın az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Erkek cinsiyetin nörogelişimsel prognozda negatif yönde etkili olduğu bildirilmiştir. ÇDDA'lı prematürelerin olumsuz nörogelişimsel prognozda erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu, erkeklerde orta-ağır SP sıklığının yüksek olduğu bildirilmektedir (253).Literatürün aksine çalışmamızda kız cinsiyet ile anormal kranyal MRG sonuçları ile istatistiksel olarak anlamlılık fark saptanmıştır. Bunun nedeni erkek cinsiyetteki tüm hastalarımızın kranyal MRG çekilmediği için sonucun bu şekilde olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda doğum ağırlığının, çok ve ileri derecede preterm doğumun, 5. Dk APGAR skorunun, YDYB'da yatış süresinin, kız cinsiyetin, entübasyon ihtiyacının, uzun süreli izlemde nöbet geçirmenin nörogelişimde etkili olduğunu gördük ve prematürlerin nörogelişimsel sorunları halk sağlığı sorunu olarak algılanmalı, nörogelişimsel değerlendirmeler uygun zamanda yapılmalı, erken rehabilitasyon ile topluma kazandırılması hedeflenilmelidir.

6.ÇALIŞMA KISITLILIKLARI

Retrospektif çalışma olması nedeniyle BPD, NEK, PDA, EMR, sepsis yönünden değerlendiremediğimiz için prematürlerin nörogelişimini etkileyen postnatal risk faktörü olarak araştırılamaması kısıtlılıklardan biridir.

Çalışmamızda İDDDA, ÇDDA, ileri derecede preterm hasta sayımızın az olması, hastalarımızın tümüne DGTT-II, EEG, kranyal MRG yapılmamış olması takipteki nörolojik prognozu değerlendirmedeki kısıtlılıklardan biridir.

Çalışma süremiz kısa olduğu için minör nörogelişimsel sorunları değerlendiremememiz kısıtlılıklardan biridir.

Uzun dönem takiplerde olası sorunların erken tespitinde gerekli dosya bilgilerinin yetersiz olduğunu gözlemledik.

Erken gelişimsel programlarının farkındalığı ile ilgili hem sağlık çalışanı hemde ailelerin farkındalığının sağlanması adına dosyalarda özel eğitim planı ile ilgili bilgilerin yetersiz olması diğer kısıtlılıklardan biridir.

7.SONUÇLAR

Perinatoloji ve neonatoloji alanlarındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler, antenatal steroid uygulamalarının artması, tidal hacim hedefli senkronize ventilasyon yöntemlerinin kullanılması, surfaktan tedavisi sayesinde prematüre sağkalımı artmıştır. Sağkalımın artmasıyla prematüre bebeklerin uzun süreli izlemlerinde majör ve minör gelişimsel sorunlarda da artış gözlenmektedir.

Prematüre doğum öyküsü olan çocuklarda majör nörolojik sorunlar zihinsel gerilik, SP, nöbet, PHVD, senserinöral işitme kaybı ve görme kusurlarıdır. Minor nörogelişimsel sorunlar ise okul çağında öğrenme güçlüğü(özellikle matematik ve okuma-yazmada gerilik), konuşma bozukluğu, uyum ve denge bozuklukları, dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış sorunlarıdır.

Prematüre doğum öyküsü olan hastaların nörolojik gelişimlerini etkileyen risk faktörlerini araştırdık.

- Çalışmamızda düşük doğum ağırlığının, çok ve ileri derecede prematüreliliğin nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediği saptandı.
- Nörogelişimsel prognozda 5. Dk APGAR skorunun önemli olduğu ve prognozu olumsuz etkilediği sonucuna vardık
- Entübasyon ihtiyacının ve YDYB’da yatış süresinin nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediğini gözlemledik.
- Kız cinsiyetin nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediğini saptadık.
- Prematürelerin uzun süreli izleminde nöbet geçirmenin nörogelişimi olumsuz etkilediği sonucuna vardık.

Çalışmamızda nöroloji polikliniğinde özgeçmişinde prematüre doğum öyküsü olan olguların takiplerindeki eksikliklerimizi belirlemeyi ve uygun yaklaşım algoritması geliştirmeyi amaçladık. Uzun dönem takiplerde prematüre doğum öyküsü olan hastaların okul çağında öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu, uyum ve denge bozuklukları, dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış sorunları gibi minör nörogelişimsel sorunlar açısından tekrar değerlendirilebilmesi için uzun dönem izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

8.KAYNAKÇA

1. Gladstone M, Oliver C, Van den Broek N. Survival, morbidity, growth and developmental delay for babies born preterm in low and middle income countries—a systematic review of outcomes measured. PLoS One. 2015;10(3):e0120566.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, 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. The lancet. 2012;379(9832):2162-72.
3. Türkmen M, Altıncık A, Acar Ç, Tosun A, Aydoğdu A. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. 2006.
4. Güran Ö, Bülbül A, Uslu S, Dursun M, Zubarioğlu U, Nuhoğlu A. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalık ve ölüm oranlarının zaman içerisindeki değişimi. Türk Pediatri Arşivi. 2013;48(2):102-9.
5. Cromer B, Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: Elsevier; 2011.
6. Vohr BR, editor How should we report early childhood outcomes of very low birth weight infants? Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2007: Elsevier.
7. Mandy GT. Long-term outcome of the preterm infant. U: UpToDate, Weisman LE ed UpToDate [Internet] Waltham, MA: UpToDate. 2019.
8. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. New England Journal of Medicine. 2008;358(16):1700-11.
9. Göçer C, Kavuncuoğlu S, Arslan G, Ertem İ, Özbek S, Öztüregen E, et al. Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik hastalığa etki eden etmenlerin araştırılması. Türk Pediatri Arşivi. 2011;46(3):207-14.
10. Bayram E, Bayram MT, Topcu Y, Hiz S, Kayserili E. Periventriküler-intraventricüler kanaması bulunan prematür bebeklerin uzun dönem nörogelişimsel sonuçları. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2012;3(3):326-30.
11. Acunaş B, Uslu S, Baş AY. Türk Neonatoloji Derneği yüksek riskli bebek izlem rehberi. Türk Pediatri Arşivi. 2018;53(1):180-95.
12. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2000;154(7):725-31.
13. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wrage LA, et al. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. Pediatrics. 2009;124(1):112-21.
14. Guillot M, Guo T, Ufkes S, Schneider J, Synnes A, Chau V, et al. Mechanical ventilation duration, brainstem development, and neurodevelopment in children

born preterm: a prospective cohort study. The Journal of pediatrics. 2020;226:87-95. e3.

15. 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;292(19):2357-65.
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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(2):147. e1-. e8.
17. Lane SJ, Attanasio CS, Huselid RF. Prediction of preschool sensory and motor performance by 18-month neurologic scores among children born prematurely. *The American Journal of Occupational Therapy*. 1994;48(5):391-6.
18. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA, editors. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Seminars in perinatology*; 2003: Elsevier.
19. Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D, Anlar B, Yiğit Ş, Yurdakök M, et al. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2009;52(3):101-12.
20. Can G, Çoban A, İnce Z, Özmen M. Yenidoğan ve hastalıkları. Neyzi O Ertuğrul T(Eds) *Pediatric Üçüncü baskı*, Nobel tıp Kitapevleri. 2002.
21. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M, editors. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2004: Elsevier.
22. Müdürlüğü DPG-HSG. Dünya Prematüre Günü - Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2021 [
23. ÖZCAN PY, ÇITIRIK M, ÖZÇALIŞKAN Ş. Prematüre Retinopatisinde Güncel Epidemiyoloji, Patofizyoloji ve Risk Faktörleri. *Retina-Vitreous/Journal of Retina-Vitreous*. 2016;24(4).
24. Korkmaz A, Akçören Z, Alanay Y, Özyüncü Ö, Yiğit Ş, Deren Ö, et al. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi 2001-2006 dönemi perinatal mortalite analizi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2010;53(3):175-88.
25. Ölüm İstatistikleri -T-VP. Ölüm İstatistikleri, 2017 - TÜİK - Veri Portalı 2017 [
26. Mathews T, MacDorman MF, Thoma ME. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. 2015.
27. Robinson JN, Regan JA, Norwitz ER, editors. The epidemiology of preterm labor. *Seminars in perinatology*; 2001: Elsevier.
28. Martin RJ FA, Walsh MC. Obstetric management of prematurity. Elsevier S, editor2011.
29. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs: McGraw-Hill Education Medical New York, NY; 2013.

30. ÖZDEMİR ÖM. Prematürede anemi ve transfüzyon politikaları. Pamukkale Tıp Dergisi.15(2):2-.
31. Lopriore E. Updates in red blood cell and platelet transfusions in preterm neonates. American journal of perinatology. 2019;36(S 02):S37-S40.
32. Letterio J, Pateva I, Petrosiute A, Ahuja S, FRACP. Hematologic and Oncologic Problems in the Fetus and Neonate. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 2020;79:1416-75.
33. Saito-Benz M, Flanagan P, Berry MJ. Management of anaemia in pre-term infants. British journal of haematology. 2020;188(3):354-66.
34. Merve A, YILDIZ S. Prematüre Apnesi ve Hemşirelik Yönetimi. Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2021;8(1):151-6.
35. London ML, Ladewig PW, Davidson MR. Clinical Handbook for Contemporary Maternal-newborn Nursing Care: Pearson Prentice Hall; 2006.
36. Mishra S, Agarwal R, Jeevasankar M, Aggarwal R, Deorari AK, Paul VK. Apnea in the newborn. The Indian Journal of Pediatrics. 2008;75(1):57-61.
37. Picone S, Aufieri R, Paolillo P. Apnea of prematurity: challenges and solutions. Res Rep Neonatol. 2014;4:101-9.
38. Zhao J, Gonzalez F, Mu D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. European journal of pediatrics. 2011;170(9):1097-105.
39. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine e-book: diseases of the fetus and infant: Elsevier Health Sciences; 2014.
40. Cayabyab R, Ramanathan R. High unbound bilirubin for age: a neurotoxin with major effects on the developing brain. Pediatric research. 2019;85(2):183-90.
41. Çoban DAPDA. YENİDOĞANDA HİPOGLİSEMİ.
42. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. Pediatrics. 2008;122(1):65-74.
43. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. Acute Neuronal Injury. 2018:175-88.
44. Kaiser JR, Bai S, Gibson N, Holland G, Lin TM, Swearingen CJ, et al. Association between transient newborn hypoglycemia and fourth-grade achievement test proficiency: a population-based study. JAMA pediatrics. 2015;169(10):913-21.
45. Lucas A, Morley R, Cole T. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. British medical journal. 1988;297(6659):1304-8.
46. Brand P, Molenaar N, Kaaijk C, Wierenga W. Neurodevelopmental outcome of hypoglycaemia in healthy, large for gestational age, term newborns. Archives of disease in childhood. 2005;90(1):78-81.
47. Harris DL, Weston PJ, Harding JE. Incidence of neonatal hypoglycemia in babies identified as at risk. The Journal of pediatrics. 2012;161(5):787-91.

48. Namgung R, Tsang RC. Perinatal calcium and phosphorus metabolism. *Nephrology and Fluid/electrolyte Physiology*. 2019;65-84.
49. Abrams S, Tiosano D. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism in the neonate. *Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant* 10th ed Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2015:1460-79.
50. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, Oguz SS, Erdevi O, Uras N, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *American journal of perinatology*. 2012;29(02):95-100.
51. Özkan H, Erdevi Ö, Kutman HGK. Türk Neonatoloji Derneği respiratuvar distres sendromu ve surfaktan tedavisi rehberi. *Türk Pediatri Ars*. 2018;53(Suppl 1):S45-S54.
52. DERNEĞİ TN. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ KORUNMA ve İZLEM REHBERİ. 2018.
53. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. *The Lancet*. 2006;368(9543):1271-83.
54. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(3):255-64.
55. DERNEĞİ TN. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT TANII, TEDAVİ VE KORUNMA REHBERİ.
56. Hackam DJ, Sodhi CP, Good M. New insights into necrotizing enterocolitis: from laboratory observation to personalized prevention and treatment. *Journal of pediatric surgery*. 2019;54(3):398-404.
57. Thakkar HS, Lakhoo K. The surgical management of necrotising enterocolitis (NEC). *Early human development*. 2016;97:25-8.
58. Derneği TN, Derneği TO. Türkiye Prematüre Retinopatisi Rehberi 2021 Güncellemesi. Erişim linki: <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2021/08/Turkiye-Premature-Retinopatisi-2021-Guncellemesi-1.pdf>.
59. Stahl A, Hellström A, Smith LE. Retinopathy of prematurity. *Anti-Angiogenic Therapy in Ophthalmology*: Springer; 2016. p. 21-9.
60. Coats DK, Olitsky SE. Retinopathy of prematurity: Pathogenesis, epidemiology, classification, and screening. *UpToDate Waltham, MA: UpToDate*. 2017.
61. Adams GG, Bunce C, Xing W, Butler L, Long V, Reddy A, et al. Treatment trends for retinopathy of prematurity in the UK: active surveillance study of infants at risk. *BMJ open*. 2017;7(3):e013366.
62. Bas AY, Demirel N, Koc E, Isik DU, 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;102(12):1711-6.

63. Fierson WM, Chiang MF, Good W, Phelps D, Reynolds J, Robbins SL, et al. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2018;142(6).
64. Köksal N, Aygün C, Uras N. PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A YAKLAŞIM REHBERİ 2016.
65. Aygün NKPD, Uraş N. PREMATÜRE BEBEKTE PATENT DUKTUS ARTERİOSUS'A YAKLAŞIM REHBERİ 2016.
66. Sundaram V, Kumar P, Dutta S, Mukhopadhyay K, Ray P, Gautam V, et al. Blood culture confirmed bacterial sepsis in neonates in a North Indian tertiary care center: changes over the last decade. *Jpn J Infect Dis*. 2009;62(1):46-50.
67. DERNEĞİ TN. YENİDOĞAN ENFEKSİYONLARI TANI VE TEDAVİ REHBERİ. 2018.
68. Deshpande G, Rao S, Patole S, Bulsara M. Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Pediatrics*. 2010;125(5):921-30.
69. Obstetricians ACo, Gynecologists, Pediatrics AAo. Neonatal encephalopathy and neurologic outcome: American Academy of Pediatrics; 2014.
70. Martinello K, Hart AR, Yap S, Mitra S, Robertson NJ. Management and investigation of neonatal encephalopathy: 2017 update. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2017;102(4):F346-F58.
71. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Türk Neonatoloji Derneği yenidoğan ensefalopati rehberi. *Türk Pediatri Arşivi*. 2018;53(Supp: 1):32-44.
72. Kurinczuk JJ, White-Koning M, Badawi N. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Early human development*. 2010;86(6):329-38.
73. Tan S, Wu Y, Nordli D, Weisman L. Etiology and pathogenesis of neonatal encephalopathy. *UpToDate*, TW Post, ed(Waltham, MA). 2015.
74. Ensefalopati TNDHİ, Grubu Ç. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008;51(3):123-29.
75. Greco P, Nencini G, Piva I, Scioscia M, Volta C, Spadaro S, et al. Pathophysiology of hypoxic-ischemic encephalopathy: a review of the past and a view on the future. *Acta Neurologica Belgica*. 2020;120(2):277-88.
76. Wassink G, Davidson JO, Dhillon SK, Zhou K, Bennet L, Thoresen M, et al. Therapeutic hypothermia in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Current neurology and neuroscience reports*. 2019;19(1):1-10.
77. Thompson C, Puterman A, Linley L, Hann F, Van der Elst C, Molteno C, et al. The value of a scoring system for hypoxic ischaemic encephalopathy in predicting neurodevelopmental outcome. *Acta paediatrica*. 1997;86(7):757-61.
78. Papile L-A, Baley JE, Benitz W, Cummings J, Carlo WA, Eichenwald E, et al. Hypothermia and neonatal encephalopathy. *Pediatrics*. 2014;133(6):1146-50.

79. Wu Y, Nordli D, Weisman L, Dashe J. Clinical features, diagnosis, and treatment of neonatal encephalopathy. UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc. 2014.
80. Silveira RC, Procianoy RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *Jornal de pediatria*. 2015;91:S78-S83.
81. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic–ischemic encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(15):1574-84.
82. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(14):1349-58.
83. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2011;165(8):692-700.
84. ÖzdeMİR ÖMA, Gürses M, KüçüKtAşçı K, Koçylğİt A, Ergin H. Periventriküler/intraventriküler kanamalı yenidoğanlarda risk faktörleri. *İzmir Dr Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi*. 2015;5(3):161-6.
85. Akman İ, Galip N. Pretermde germinal matriks intraventriküler kanama. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*. 2011;74(2):43-6.
86. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus. *Volpe's Neurology of the Newborn*: Elsevier; 2018. p. 637-98. e21.
87. 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;314(10):1039-51.
88. Su B-H, Hsieh W-S, Hsu C-H, Chang J-H, Lien R, Lin C-H, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatrics & Neonatology*. 2015;56(1):46-52.
89. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clinics in perinatology*. 2009;36(4):737-62.
90. de Vries LS, Leijser LM, Nordli Jr DR. Germinal matrix hemorrhage and intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) in the newborn: Pathogenesis, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate Waltham, MA: UpToDate. 2018.
91. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *The Journal of pediatrics*. 1979;94(1):118-21.
92. Noori S, Seri I, editors. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*; 2015: Elsevier.
93. Ment LR, Ådén U, Lin A, Kwon SH, Choi M, Hallman M, et al. Gene–environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. *Pediatric research*. 2014;75(1):241-50.

94. Härtel C, König I, Köster S, Kattner E, Kuhls E, Küster H, et al. Genetic polymorphisms of hemostasis genes and primary outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;118(2):683-9.
95. Szpecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Drews K, Szymankiewicz M. The role of FV 1691G> A, FII 20210G> A mutations and MTHFR 677C> T; 1298A> C and 103G> T FXIII gene polymorphisms in pathogenesis of intraventricular hemorrhage in infants born before 32 weeks of gestation. *Child's Nervous System*. 2017;33(7):1201-8.
96. 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. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2016;17(3):260-9.
97. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handbook of clinical neurology*. 2019;162:173-99.
98. Lim J, Hagen E. Reducing germinal matrix-intraventricular hemorrhage: perinatal and delivery room factors. *NeoReviews*. 2019;20(8):e452-e63.
99. Lowe LH, Bailey Z. State-of-the-art cranial sonography: Part 1, modern techniques and image interpretation. *American journal of roentgenology*. 2011;196(5):1028-33.
100. Çizmecici MN, Akın MA, Özek E. Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama ve komplikasyonlarının tanı ve yönetimi rehberi 2021 [
101. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(6):e119-e25.
102. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Oei J-L, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics*. 2014;133(1):55-62.
103. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, Walsh MC, Vohr BR, Bann CM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA pediatrics*. 2013;167(5):451-9.
104. De Vries LS, Groenendaal F, Liem KD, Heep A, Brouwer AJ, van't Verlaat E, et al. Treatment thresholds for intervention in posthaemorrhagic ventricular dilation: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2019;104(1):F70-F5.
105. McGrath MM, Sullivan MC, Lester BM, Oh W. Longitudinal neurologic follow-up in neonatal intensive care unit survivors with various neonatal morbidities. *Pediatrics*. 2000;106(6):1397-405.
106. Ziobro J, Shellhaas RA, editors. Neonatal seizures: diagnosis, etiologies, and management. *Seminars in neurology*; 2020: Thieme Medical Publishers.

107. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. *Neurology of the Newborn*. 2001.
108. Brouwer MJ, De Vries LS, Kersbergen KJ, van der Aa NE, Brouwer AJ, Viergever MA, et al. Effects of posthemorrhagic ventricular dilatation in the preterm infant on brain volumes and white matter diffusion variables at term-equivalent age. *The Journal of pediatrics*. 2016;168:41-9. e1.
109. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R, Network NR. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1167-e77.
110. Brouwer AJ, Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS. Early and late complications of germinal matrix-intraventricular haemorrhage in the preterm infant: what is new? *Neonatology*. 2014;106(4):296-303.
111. Limbrick DD, Mathur A, Johnston JM, Munro R, Sagar J, Inder T, et al. Neurosurgical treatment of progressive posthemorrhagic ventricular dilation in preterm infants: a 10-year single-institution study. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*. 2010;6(3):224-30.
112. de Vries LS, Brouwer AJ, Groenendaal F. Posthaemorrhagic ventricular dilatation: when should we intervene? : BMJ Publishing Group; 2013. p. F284-F5.
113. Taylor AG, Peter JC. Advantages of delayed VP shunting in post-haemorrhagic hydrocephalus seen in low-birth-weight infants. *Child's Nervous System*. 2001;17:328-33.
114. Takenouchi T, Perlman JM. Intraventricular hemorrhage and white matter injury in the preterm infant. *Neurology, neonatology questions and controversies Philadelphia: Elsevier Saunders*. 2012:27-45.
115. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics*. 2006;117(4):1270-80.
116. Chapman KE, Raol YH, Brooks-Kayal A. Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isolette. *European Journal of Neuroscience*. 2012;35(12):1857-65.
117. Rennie J, Boylan G. Seizure disorders of the neonate. *Fetal and neonatal neurology and neurosurgery 4th ed Philadelphia: Elsevier*. 2009:698-710.
118. Saliba RM, Annegers JF, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Harris County, Texas, 1992–1994. *American Journal of epidemiology*. 1999;150(7):763-9.
119. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(1):71-5.
120. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(1):24-8. e1.

121. Volpe J. Neurology of the newborn. ed. Philadelphia, pa London: Saunders. 2008.
122. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1997;76(2):F88-F93.
123. Levene M, Trounce J. Cause of neonatal convulsions. Towards more precise diagnosis. Archives of disease in childhood. 1986;61(1):78-9.
124. Bernes SM, Kaplan AM. Evolution of neonatal seizures. Pediatric Clinics of North America. 1994;41(5):1069-104.
125. Rennie J. Neonatal seizures. European journal of pediatrics. 1997;156(2):83-7.
126. YALÇINKAYA C, BENBİR G. Yenidoğan Nöbetleri. Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society. 2014;20.
127. GM. F. Seizures. Neonatal neurology. 3rd ed. . In: Fenichel GM e, editor1990. 17-34 p.
128. Malone A, Boylan G, Ryan A, Connolly S. FC21. 3 Ability of medical personnel to accurately differentiate neonatal seizures from non-seizure movements. Clinical Neurophysiology. 2006(117):1.
129. Rose AL, Lombroso CT. Neonatal seizure states: A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow-up. Pediatrics. 1970;45(3):404-25.
130. Dam M, Gram L. Comprehensive epileptology: Raven Press (ID); 1991.
131. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Infantile spasms and related syndromes. Aicardi's epilepsy in children 3rd ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2004:14.
132. Leijser LM, de Vries LS, Cowan FM. Using cerebral ultrasound effectively in the newborn infant. Early human development. 2006;82(12):827-35.
133. Glass HC, Bonifacio SL, Sullivan J, Rogers E, Ferriero DM, Goldstein R, et al. Magnetic resonance imaging and ultrasound injury in preterm infants with seizures. Journal of child neurology. 2009;24(9):1105-11.
134. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary profile of seizures in neonates: a prospective cohort study. The Journal of pediatrics. 2016;174:98-103. e1.
135. Pressler RM, Mangum B, editors. Newly emerging therapies for neonatal seizures. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine; 2013: Elsevier.
136. Dursun H. Özgül A. Tedavi edici egzersizler Ed: Oğuz H, Dursun E, Dursun N Tıbbi rehabilitasyon Nobel tıp kitabevi İstanbul. 2004:433-45.
137. Köseoğlu E, Karaoğlu B, Zinnuroğlu M. Serebral palsili 132 olgunun demografik verileri ve klinik özellikleri. Journal of Physical Medicine & Rehabilitation Sciences/Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi. 2014;17(3).

138. Rosenbaum PL, Palisano RJ, Bartlett DJ, Galuppi BE, Russell DJ. Development of the gross motor function classification system for cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;50(4):249-53.
139. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri A, Zalutsky R. How common are the “common” neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68(5):326-37.
140. Serdaroğlu A, Cansu A, Özkan S, Tezcan S. Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Developmental medicine and child neurology*. 2006;48(6):413-6.
141. Abd Elmagid DS, Magdy H. Evaluation of risk factors for cerebral palsy. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2021;57:1-9.
142. Jongmans M, Henderson S, de Vries L, Dubowitz L. Duration of periventricular densities in preterm infants and neurological outcome at 6 years of age. *Archives of Disease in Childhood*. 1993;69(1 Spec No):9-13.
143. Kuban K, Leviton A. Medical progress. *The New England Journal of Medicine*. 1994;330(3):188-95.
144. Oskoui M, Coutinho F, Dykeman J, Jette N, Pringsheim T. An update on the prevalence of cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55(6):509-19.
145. Eriman EO, Icagasioglu A, Demirhan E, Kolukisa S, Aras H, Haliloglu S, et al. Demographic data and clinical characteristics of 202 cerebral palsy cases/Serebral palsili 202 olgunun demografik verileri ve klinik ozellikler. *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009:94-8.
146. Badawi N, Watson L, Petterson B, Blair E, Slee J, Haan E, et al. What constitutes cerebral palsy? *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1998;40(8):520-7.
147. Graham HK, Aoki KR, Autti-Rämö I, Boyd RN, Delgado MR, Gaebler-Spira DJ, et al. Recommendations for the use of botulinum toxin type A in the management of cerebral palsy. *Gait & posture*. 2000;11(1):67-79.
148. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatric Clinics*. 2009;56(3):631-46.
149. O’Shea TM. Diagnosis, treatment, and prevention of cerebral palsy in near-term/term infants. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2008;51(4):816.
150. Robinson MN, Peake LJ, Ditchfield MR, Reid SM, Lanigan A, Reddihough DS. Magnetic resonance imaging findings in a population-based cohort of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2009;51(1):39-45.
151. Fahey MC, MacLennan AH, Kretzschmar D, Gecz J, Kruer MC. The genetic basis of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017;59(5):462-9.

152. Wroblewska-Seniuk KE, Dabrowski P, Szyfter W, Mazela J. Universal newborn hearing screening: methods and results, obstacles, and benefits. *Pediatric research*. 2017;81(3):415-22.
153. Chi DH, Sabo D. Pediatric audiology and implantable hearing devices. *Bailey's Head and Neck Surgery Otolaryngology* 5th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2014;1507-22.
154. Appelbaum EN, Howell JB, Chapman D, Pandya A, Dodson KM. Analysis of risk factors associated with unilateral hearing loss in children who initially passed newborn hearing screening. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2018;106:100-4.
155. Konukseven O, Kaya S, Genc A, Muluk NB, Basar FS, Kirkim G, et al. Regional differences of Turkey in risk factors of newborn hearing loss. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2017;102:49-55.
156. Awad R, Oropeza J, Uhler KM. Meeting the joint committee on infant hearing standards in a large metropolitan children's hospital: Barriers and next steps. *American journal of audiology*. 2019;28(2):251-9.
157. KUDUBAN O. Yenidoğan İşitme Tarama Sonuçlarımız ve Güncel Durum. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi*. 2021;8(3):199-203.
158. Liu CC, Anne S, Horn DL. Advances in management of pediatric sensorineural hearing loss. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2019;52(5):847-61.
159. O'Connor A, Wilson C, Fielder A. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye*. 2007;21(10):1254-60.
160. Hård A-L, Niklasson A, Svensson E, Hellström A. Visual function in school-aged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Developmental medicine and child neurology*. 2000;42(2):100-5.
161. Glascoe FP. Screening for developmental and behavioral problems. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*. 2005;11(3):173-9.
162. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA, Study NNRNF-u. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants< 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005;116(3):635-43.
163. Dorling J, Field D. Follow up of infants following discharge from the neonatal unit: structure and process. *Early human development*. 2006;82(3):151-6.
164. Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. *Clinics in perinatology*. 2009;36(4):773-89.
165. Khwaja O, Volpe J. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2008;93(2):F153-F61.
166. Rickards AL, Kelly EA, Doyle LW, Callanan C. Cognition, academic progress, behavior and self-concept at 14 years of very low birth weight children. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2001;22(1):11-8.

167. Msall ME, Park JJ, editors. The spectrum of behavioral outcomes after extreme prematurity: regulatory, attention, social, and adaptive dimensions. Seminars in perinatology; 2008: Elsevier.
168. MacDonald MG, Seshia MM. Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
169. Anderson PJ, Doyle LW, editors. Cognitive and educational deficits in children born extremely preterm. Seminars in perinatology; 2008: Elsevier.
170. Caravale B, Tozzi C, Albino G, Vicari S. Cognitive development in low risk preterm infants at 3–4 years of life. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2005;90(6):F474-F9.
171. Baş EK, Bülbül A, Arslan S, Elitok PG, Uslu S, Baş V, et al. ORTA VE AĞIR DERECE PREMATÜRELERDE OKUL ÖNCESİ DÖNEMDE (4-6 YAŞ) DENVER GELİŞİM TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ. Nobel Medicus Journal. 2016;12(3).
172. Yalaz K, Epir S. Denver Gelişimsel Tarama Testi El Kitabı-Türk Çocuklarına Uygulanması ve Standardizasyonu. Ankara, Meteksan Mtb. 1982.
173. Yalaz K, Anlar B, Bayoğlu B. Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Türk Çocukları Standardizasyonu”. Ankara: Gelişimsel Çocuk Nöroloji Derneği. 2009.
174. Wilson D, Hack C. Follow up for high risk neonates. s Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant 7th ed Volume two St Louis: Missouri. 2002:934-8.
175. Renda Y, Yalaz K, Özdirim E, Aysun S. Pediatrik nöroloji. Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı Yayınları Ankara. 1983;309:311.
176. Yalaz K, Epir S. Denver Gelişimsel tarama testi el kitabı. Türk Çocuklarına Uygulanması ve Standardizasyonu Meteksan Mtb Ankara. 1982.
177. Derneği TN. YÜKSEK RİSKLİ BEBEK İZLEM REHBERİ. 2018.
178. Marcante K, Kliegman RM. Nelson essentials of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2014.
179. Wilson-Costello D, Hack M. Follow-up for high-risk neonates. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 8th ed Philadelphia, PA: Mosby Elsevier. 2006:1035-43.
180. Georgieff MK, Innis SM. Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. Pediatric research. 2005;57(7):99-103.
181. Ja M, haMiLton Be SP, Ventura S, Menacke F, KirMeYer S, MunSon M. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. Births: final data for 2007. Natl Vital Stat Rep. 2010;58:1-85.
182. Ghi T, Maroni E, Arcangeli T, Alessandroni R, Stella M, Youssef A, et al. Mode of delivery in the preterm gestation and maternal and neonatal outcome. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2010;23(12):1424-8.

183. Malloy MH, Doshi S. Cesarean section and the outcome of very preterm and very low-birthweight infants. *Clinics in perinatology*. 2008;35(2):421-35.
184. Lee HC, Gould JB. Survival advantage associated with cesarean delivery in very low birth weight vertex neonates. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):97-105.
185. Lee HC, Gould JB. Survival rates and mode of delivery for vertex preterm neonates according to small-or appropriate-for-gestational-age status. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1836-e44.
186. Rogowski J. Measuring the cost of neonatal and perinatal care. *Pediatrics*. 1999;103(Supplement_E1):329-35.
187. Arnon S, Dolfen T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Fejgin M. Preterm labour at 34–36 weeks of gestation: should it be arrested? *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2001;15(3):252-6.
188. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;111(1):35-41.
189. Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (< 1500 g) or born prematurely (< 32 weeks) in 16 European centres: a database study. *The Lancet*. 2007;369(9555):43-50.
190. Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low-birth-weight children and their peers: a comparison of school-age outcomes. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1996;150(8):790-4.
191. Thompson CM, Buccimazza SS, Webster J, Malan AF, Molteno CD. Infants of less than 1250 grams birth weight at Groote Schuur Hospital: outcome at 1 and 2 years of age. *Pediatrics*. 1993;91(5):961-8.
192. Kesiak M, Gulczyńska E, Nowakowska D, Wilczyński J. Influence of antenatal steroid therapy on newborn nervous system. *Ginekologia Polska*. 2002;73(8):709-18.
193. Rajadurai V, Tan K. The use and abuse of steroids in perinatal medicine. *ANNALS-ACADEMY OF MEDICINE SINGAPORE*. 2003;32(3):324-34.
194. Cunningham S, Symon AG, Elton RA, Zhu C, McIntosh N. Intra-arterial blood pressure reference ranges, death and morbidity in very low birthweight infants during the first seven days of life. *Early human development*. 1999;56(2-3):151-65.
195. Resch B, Vollaard E, Maurer U, Haas J, Rosegger H, Müller W. Risk factors and determinants of neurodevelopmental outcome in cystic periventricular leucomalacia. *European journal of pediatrics*. 2000;159:663-70.
196. Bülbül A, Füsün O, Şahin S, Nuhoglu A. Düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerde erken dönem hastalık ve ölüm oranı sonuçları Orijinal Araştırma. *Türk Pediatri Arşivi*. 2008;43(3):94-8.

197. 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;14(12):e0226679.
198. Finegold J, Mizrahi E, Lee R. The newborn nervous system' Avery's Diseases of the Newborn'(Ed. Taeusch, HW ve Ballard RA)'da. WB Saunders Company, Philadelphia-USA; 1998.
199. Holcroft CJ, Blakemore KJ, Allen M, Graham EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(6):1249-53.
200. Nelson KB, Ellenberg JH. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. *Pediatrics*. 1979;64(2):225-32.
201. Pike A, Marlow N. The role of cortical evoked responses in predicting neuromotor outcome in very preterm infants. *Early human development*. 2000;57(2):123-35.
202. Forfar J, Hume R, McPhail F, Maxwell S, Wilkinson E, Lin JP, et al. Low birthweight: a 10-year outcome study of the continuum of reproductive casualty. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1994;36(12):1037-48.
203. Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49(3):185-92.
204. AYNIOĞLU Ö. 35 yaş üzeri doğum yapan gebelerin demografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15(2):152-5.
205. GEDİKBAŞI A, AKYOL A, MAĞAR V, ARK C, CEYLAN Y. 40 yaş üstü gebeliklerin perinatal sonuçları. *Perinatoloji Dergisi*. 2006;14(1):1-6.
206. Çetinoğlu EÇ, Canbaz S, Ağlan Z, Peşken Y. Samsun il merkezi 2004 yılı ileri yaş gebelik prevalansının saptanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2006;13(3):167-70.
207. Tamay AG, Güvenal T, Özgür N, Koltan SO, Koyuncu FM. Retrospective analysis of advanced maternal age pregnancies. *Gynecology Obstetrics & Reproductive Medicine*. 2011;17(2):83-6.
208. Jolly MC, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. Obstetric risks of pregnancy in women less than 18 years old. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(6):962-6.
209. Keskinoglu P, Bilgic N, Picakciefe M, Giray H, Karakus N, Gunay T. Perinatal outcomes and risk factors of Turkish adolescent mothers. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2007;20(1):19-24.
210. İmır GA, Çetin M, Balta Ö, Büyükayhan D, Çetin A. Perinatal Outcomes of Adolescent Pregnancies at a University Hospital in Turkey. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. 2008;9(2).

211. Pickett KE, Abrams B, Selvin S. Defining preterm delivery–the epidemiology of clinical presentation. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2000;14(4):305-8.
212. Foix-L'Hélias L, Ancel P, Blondel B. Risk factors for prematurity in France and comparisons between spontaneous prematurity and induced labor: results from The National Perinatal Survey 1995. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2000;29(1):55-65.
213. Balaka B, Baeta S, Agbere A, Boko K, Kessie K, Assimadi K. Risk factors associated with prematurity at the University Hospital of Lome, Togo. *Bulletin de la Societe de Pathologie Exotique* (1990). 2002;95(4):280-3.
214. 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 & Gynecology*. 2007;109(4):967-77.
215. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2007;21(1):67-81.
216. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstetrics & Gynecology*. 2006;107(1):183-200.
217. Norwitz ER, Edusa V, Park JS, editors. *Maternal physiology and complications of multiple pregnancy*. Seminars in perinatology; 2005: Elsevier.
218. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(1):141-52.
219. <https://www.asrm.org/>. 2023
220. <https://www.resmigazete.gov.tr/Eskiler/2010/03/20100306-10.Htm>. Üremeye yardımcı tedavi uygulamaları ve üremeye yardımcı tedavi merkezleri hakkında yönetmelik 2010
221. Frey HA, Klebanoff MA, editors. *The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth*. Seminars in fetal and neonatal medicine; 2016: Elsevier.
222. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Prasertcharoensuk W, Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2).
223. Ion R, Bernal AL. Smoking and preterm birth. *Reproductive Sciences*. 2015;22:918-26.
224. Lee M, Ha M, Hong Y-C, Park H, Kim Y, Kim E-J, et al. Exposure to prenatal secondhand smoke and early neurodevelopment: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study. *Environmental health*. 2019;18(1):1-11.
225. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane database of systematic reviews*. 2016(5).
226. Araştırması TNvS. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2018 [

227. Gaillard E, Cooke R, Shaw N. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2001;84(3):F194-F6.
228. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, et al. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics*. 2004;113(4):775-80.
229. Newman TB, Liljestrand P, Jeremy RJ, Ferriero DM, Wu YW, Hudes ES, et al. Outcomes among newborns with total serum bilirubin levels of 25 mg per deciliter or more. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(18):1889-900.
230. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006(2).
231. Pisani F, Sisti L, Seri S. A scoring system for early prognostic assessment after neonatal seizures. *Pediatrics*. 2009;124(4):e580-e7.
232. Datta AN, Wirrell EC. Prognosis of seizures occurring in the first year. *Pediatric neurology*. 2000;22(5):386-91.
233. Da Silva LFG, Nunes ML, Da Costa JC. Risk factors for developing epilepsy after neonatal seizures. *Pediatric neurology*. 2004;30(4):271-7.
234. Cooke R. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2005;90(1):F60-F3.
235. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. 2003;112(5):1108-14.
236. Indredavik MS, Vik T, Evensen KAI, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk A-M. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2010;31(4):286-94.
237. Whitaker AH, Feldman JF, Lorenz JM, McNicholas F, Fisher PW, Shen S, et al. Neonatal head ultrasound abnormalities in preterm infants and adolescent psychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*. 2011;68(7):742-52.
238. Boswinkel V, Krüse-Ruijter MF, Nijboer-Oosterveld J, Nijholt IM, Edens MA, Mulder-de Tollenhaer SM, et al. Incidence of brain lesions in moderate-late preterm infants assessed by cranial ultrasound and MRI: The BIMP-study. *European Journal of Radiology*. 2021;136:109500.
239. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics*. 2000;105(6):1216-26.
240. 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;309(17):1810-20.

241. Van Baar AL, Van Wassenae AG, Briët JM, Dekker FW, Kok JH. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *Journal of pediatric psychology*. 2005;30(3):247-55.
242. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid-and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: an analysis of prognostic factors. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2007;20(6):465-71.
243. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2005;26(6):427-40.
244. Aylward GP, Pfeiffer SI, Wright A, Verhulst SJ. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(4):515-20.
245. Marlow N, Roberts B, Cooke R. Motor skills in extremely low birthweight children at the age of 6 years. *Archives of Disease in Childhood*. 1989;64(6):839-47.
246. Saigal S, Szatmari P, Rosenbaum P, Campbell D, King S. Cognitive abilities and school performance of extremely low birth weight children and matched term control children at age 8 years: a regional study. *The Journal of pediatrics*. 1991;118(5):751-60.
247. Sung I-K, Vohr B, Oh W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *The Journal of pediatrics*. 1993;123(4):618-24.
248. Sucuoğlu B, Küçüker S, Kobal G, Bakkaloğlu H, Ünsal P, Kaygusuz Y, et al. Küçük adımlar erken eğitim programı. Eğitimde İyi Örnekler Konferansı'nda sunulan bildiri, İstanbul[Online]: http://www.erg.sabanciuniv.edu/iok2005/bildiriler/bulbin-sucuoğlu_ppt_adresinden. 2005;19.
249. Sucuoğlu NB. Anne babaların özel eğitim okullarını algılama biçimleri. 1991.
250. Küçüker S. The family-focused early intervention programme: evaluation of parental stress and depression. *Early Child Development and Care*. 2006;176(3-4):329-41.
251. Spittle AJ, Boyd RN, Inder TE, Doyle LW. Predicting motor development in very preterm infants at 12 months' corrected age: the role of qualitative magnetic resonance imaging and general movements assessments. *Pediatrics*. 2009;123(2):512-7.
252. Skranes J, Vik T, Nilsen C, Smevik O, Andersson H, Brubakk A. Cerebral magnetic resonance imaging and mental and motor function of very low birth weight children at six years of age. *Neuropediatrics*. 1997;28(03):149-54.
253. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD, Network NNR. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta paediatrica*. 2006;95(10):1239-48.

EKLER

Ek 1. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAşTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/516

08.08.2022

Sayın Prof.Dr. Ayşe AKSOY

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Prematürlerin nörolojik gelişimlerini etkileyen risk faktörlerinin araştırılması başlıklı OMÜ KAEK 2022/359 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 27.07.2022 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

ÇALIŞMAYA ALINDIĞI TARİH:

66

ANORMAL ELEKTROLİT	VAR	YOK
TFUSG. İLK 24		24 SAAT ↑
NÖBET	VAR	YOK
VAR İSE	İLK 24 H	24 SAAT ↑
ANNE YAŞI:		
TEDAVİ GEBELİĞİ:	VAR	YOK
ANNE SÜTÜ ALMA SÜRESİ;		
AKRABALIK:	VAR	YOK
İKİZ EŞİ:	EYET	HAYIR
KAÇINCI ÇOCUK:		
DENVER(Düzeltmiş yaş:		)
GEÇİKME	VAR	YOK
HANGİ ALANDA GEÇİKME:		
EEG:	VAR	YOK
ANORMALLİK:	VAR	YOK
MRG:	VAR	YOK
	NORMAL	ANORMAL
FTR / ÖZEL EĞİTİM:	ALDI	ALMADI
ROP:	VAR	YOK
İŞİTME	NORMAL	ANORMAL
Y. TANI/LAR:		

EK 3:Orjinallik Raporu

PREMATÜRE DOĞUM ÖYKÜSÜ OLAN HASTALARIN NÖROLOJİK GELİŞİMLERİNİ ETKİLEYEN RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 13	% 11	% 4	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	cms.guncelpediatric.com İnternet Kaynağı	% 1
3	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	acikerisim.nku.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
6	turkpediatri.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
7	jag.journalagent.com İnternet Kaynağı	<% 1