



## Orijinal Araştırma

# Gebelik Süresi 34 Hafta Altındaki Preterm Bebeklerin Orta Dönem Nöromotor Gelişim Sonuçları

● Ali Bülbül,<sup>1</sup> ● Dilek Kabakçı,<sup>1</sup> ● Gülperi Yağar Keskin,<sup>1</sup> ● Gülşen Köse,<sup>2</sup> ● Lida Bülbül,<sup>3</sup>  
● Gizem Kara Elitok,<sup>1</sup> ● Ebru Ayyıldız,<sup>1</sup> ● Evrim Kıray Baş,<sup>1</sup> ● Sinan Uslu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Çalışmamızda prematüre bebeklerin orta dönemde (3 yaş) nöromotor gelişimini değerlendirmek ve nöromotor gelişimine etki eden risk faktörlerini belirlemek amaçlandı.

**Yöntem:** Hastanemizde 2011-2014 tarihleri arasında doğan ve yenidoğan kliniğimize yatırılan, gebelik haftası 34 hafta ve altında olan tüm bebekler çalışmaya alındı. Hastaların prenatal, perinatal ve postnatal özellikleri kaydedildi. Poliklinik takibi olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ailelerden çalışma onamı alındı. Bebeklere nörolojik muayene ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT-II) uygulanarak sonuçları kaydedildi. Nörogelişim üzerine etki eden faktörler incelendi.

**Bulgular:** Çalışma süresince 96 bebeğin tam verisi elde edildi. Olguların 50'si (% 52.1) kız idi. Bebeklerin doğum kilosu ortalama  $1542.1 \pm 518.5$  gram iken, muayene sırasındaki düzeltilmiş yaşlarının ortalaması  $20.9 \pm 10.7$  ay idi. Nörolojik muayene ile 11 bebekte (%11.5) serebral palsi, DGTT-II ile 15 bebekte (% 15.6) gelişimsel gerilik saptandı. Düşük doğum ağırlığı, gebelik süresinin 25-26 hafta olması, Apgar skorunun 5. dakikada <7 olması serebral palsi ve anormal DGTT-II sonucu için ana risk faktörleri olduğu ( $p < 0.05$ ) belirlendi. Anormal nörolojik muayenesi saptanan bebeklerde bronkopulmoner displazi, sepsis, intraventriküler kanama sıklığı yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ). Anormal DGTT-II sonucu olan bebeklerde ise respiratuvar distress sendromu, bronkopulmoner displazi ve sepsis sıklığı yüksek saptandı ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızda doğum süresi 34 haftanın altında olan preterm bebeklerde anormal nörolojik muayene oranı %11.5 ve anormal DGTT-II oranı %15.6 olarak saptandı. Nöromotor gelişimi etkileyen ana faktörlerin gebelik haftası, doğum ağırlığı ve 5. dakika Apgar skoru olduğu görüldü. Anormal nörolojik muayenesi olan bebeklerde bronkopulmoner displazi, sepsis ve intraventriküler kanama sıklığı, anormal DGTT-II sonucu olan bebeklerde ise respiratuvar distress, bronkopulmoner displazi ve sepsis sıklığı yüksek oranda saptandı.

**Anahtar sözcükler:** Nöromotor gelişim; morbidite; prematüre.

Atf için yazım şekli: "Bülbül A, Kabakçı D, Yağar Keskin G, Köse G, Bülbül L, Kara Elitok G, ark. Midterm Neuromotor Development Results of Preterm Babies less than 34 Weeks Gestational Age. Med Bull Sisli Etfal Hosp 2020;54(3):337-345".

Yenidoğan yoğun bakımlarda hizmet sunumundaki gelişmeler özellikle sürfaktan uygulaması ve antenatal steroid tedavisi gibi uygulamalar sayesinde preterm bebeklerde mortalite oranları önemli oranda azalmıştır.<sup>1</sup>

<sup>2</sup> Son dönemde gebelik süresi 25 hafta olan bebeklerde sağ kalım oranının %56 olduğu, gebelik süresi 22-25 hafta olan bebeklerde sağ kalım oranının bakım hizmetleri ile giderek arttığı bildirilmektedir.<sup>3</sup> Prematüre doğumlarda

**Yazışma Adresi:** Ali Bülbül, MD. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Turkey

**Telefon:** +90 505 265 44 25 **E-posta:** drbulbul@yahoo.com

**Başvuru Tarihi:** 03.03.2020 **Kabul Tarihi:** 27.05.2020 **Online Yayınlanma Tarihi:** 04.09.2020

©Telif hakkı 2020 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim [www.sislietfaltip.org](http://www.sislietfaltip.org)

**OPEN ACCESS** This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



ve sağ kalım oranındaki artışa uzun dönem nörogelişimsel gerilik oranında azalma eşlik etmemiştir. Yaşayan prematüre bebekler, serebral palsi (SP) ve mental retardasyon (MR) gibi nörogelişimsel sorunlar için önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. Özellikle ÇDDA ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) yenidoğanlar nörogelişimsel gerilik için yüksek riskli grubu oluşturmaktadır. Günümüzde tüm dünyada yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin başarı ölçütünün nörogelişimsel sonuçlar olduğu kabul edilmektedir.<sup>[4]</sup>

Preterm bebeklerde SP oranı term bebeklerden daha yüksektir.<sup>[5]</sup> Amerika Birleşik Devleti'nde serebral palsili çocukların yaklaşık %45'ini, görme bozukluğu olan çocukların %35'ini ve bilişsel bozukluğu olanların ya da işitme engelli olan çocukların %25'ini preterm bebekler oluşturmaktadır.<sup>[6]</sup> Ayrıca preterm bebeklerde çocukluk döneminde; okul başarısını etkileyen bilişsel alanlarda, dil, dikkat ve davranış alanlarında sorunlar ortaya çıkabilmektedir.<sup>[7]</sup> Yapılan çalışmalarda SP, MR, körlük, sağırlık ve hidrosefali major nörolojik sekel olarak kabul edilmiştir.<sup>[7, 8]</sup> Prematüre çocukların daha fazla kısmını etkileyen minör nörolojik sekeller ise; konuşmada gecikme, öğrenme güçlüğü, algılama sorunları, dikkat bozuklukları, davranış sorunlarıdır. Minör nörolojik bozukluklar genellikle okul dönemine kadar tespit edilememektedir.<sup>[9]</sup> Prenatal dönemde saptanan risklere göre uygun aralıklarla ve yöntemlerle bebeklerin uzun dönem izlemlerinin yapılması; morbiditenin erken saptanmasına, gerekli önlemlerin alınmasına ve tedavilerin planlanmasına olanak sağlar.

Çalışmamızda, birincil amaç 2011-2014 tarihleri arasında hastanemizde doğan, Yenidoğan Kliniğimize yatırılan, gebelik haftası 34 hafta ve altında olan bebeklerin erken dönemde nöromotor gelişimine etki eden risk faktörlerini belirlemek; ikinci amaç ise orta dönemde (yaşamın ilk 3 yılında) bebeklerin nöromotor gelişiminin nörolojik muayene ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTT-II) ile değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir.

## Yöntem

Çalışma prospektif, kesitsel olarak planlandı. Çalışma iki aşamada gerçekleştirildi. İlk aşamada hastanemizde 2011-2014 tarihleri arasında doğan, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatırılan, gebelik haftası 34 hafta ve altında olan tüm bebekler çalışmaya alındı. Bebeklerin yatış esnasındaki bilgileri kaydedildi. İkinci aşamada poliklinik kontrollerine gelen hastalarımıza çalışma hakkında bilgi verilerek nörolojik muayene ve Denver II Gelişimsel Tarama Testi için hastanemize davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar ile çalışma sonlandırıldı.

## Çalışmaya alınmama kriterleri

Dış merkezde doğan, hastanemizde doğan ve dış merkeze sevk edilen, yatışı esnasında kaybedilen, konjenital majör anomalisi (örn: Siyanotik konjenital kalp hastalığı, nöral tüp defekti) olan ve doğumsal metabolik hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmadı.

## Veri toplanması

Çalışma için Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (06/05/2014-317) onay alındı.

Birinci aşamada; verilerine ulaşılabilen bebeklerin hasta kayıt dosyalarından ve yenidoğan yoğun bakım elektronik veri tabanından belirlenen özellikleri tarandı. Hastaların gebelik yaşı; cinsiyeti; antenatal steroid uygulanıp uygulanmadığı; doğum kilosu, boyu ve baş çevresi; 1. ve 5. dakika Apgar skoru; doğumda resüsitasyon uygulanıp uygulanmadığı; doğum şekli; hastanede yatış süresi, oksijen alma, mekanik ventilatöre bağlı kalma ve CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) uygulanma süresi; sürfaktan, kafein ve antibiyotik tedavisi verilip verilmediği; respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) tanılarını alıp almadığı ve bronkopulmoner displazi için postnatal steroid alıp almadığı bilgileri kaydedildi.

İkinci aşamada; ulaşılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden bebeklerin ailelerine bilgi verilerek aileler çalışma için kontrole çağrıldı. Sağlam Çocuk Polikliniği'ne getirilen ve nörogelişimsel değerlendirme yapılabilen olgular çalışma grubunu oluşturdu. Ailelerden gönüllü onam formu alınarak hastalara nörolojik muayene yapıldı, DGTT-II testi uygulandı. Nörolojik muayene çocuk uzmanı tarafından yapıldı patolojik saptanan olgular çocuk nöroloğu tarafından tekrar değerlendirildi. DGTT-II testi sertifikası olan Çocuk Gelişim Uzmanı tarafından uygulandı. Nörolojik muayenesi ve DGTT-II sonucu anormal olan olgular çocuk nöroloji ve çocuk gelişim uzmanı tarafından takibe alındı.

**Orta dönem sonuçlar:** Düzeltilmiş yaşı 3 yılı (36 ayı) doldurmamış olan bebekler çalışmaya alındı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştır-

malarında Oneway Anova testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact Ki-Kare testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk gösteren parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Yenidoğan Kliniğimizde belirlenen süre içerisinde çalışma kriterlerine uyan, verileri tam olan ve poliklinik muayenesine getirilen olguların verileri kaydedildi. Çalışmanın akış diyagramı Şekil 1'de verildi. Çalışmaya dahil edilen olguların prenatal, natal ve postnatal özellikleri ile yenidoğan döneminde yatış esnasındaki demografik özellikleri Tablo 1'de sunuldu. Antenatal steroid tedavisi uygulanan 51 (%53.1) anne vardı; bunların 29'una (% 30.2) tek doz, 22'sine (%22.9) tam kür steroid tedavisi uygulandığı saptandı. Bebeklerin muayenedeki kronolojik yaşları 5 ile 39 ay arasında değişmekte olup, ortalama kronolojik yaş  $22.1 \pm 9.7$  ay, düzeltilmiş yaş ortalama  $20.9 \pm 10.7$  ay idi. Olguların nörolojik muayene ve DGTT-II sonuçları Tablo 2'de sunuldu. Nörolojik muayene bulguları ile 11 hasta serebral palsi tanısı aldı.

Nörolojik muayene sonuçları ile olguların risk faktörlerinin değerlendirilmesi Tablo 3'te sunulmuştur. Anormal nörolojik muayene ile düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.02$ ,  $p=0.03$ ). Nörolojik muayene sonuçlarına göre gebelik haftalarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı

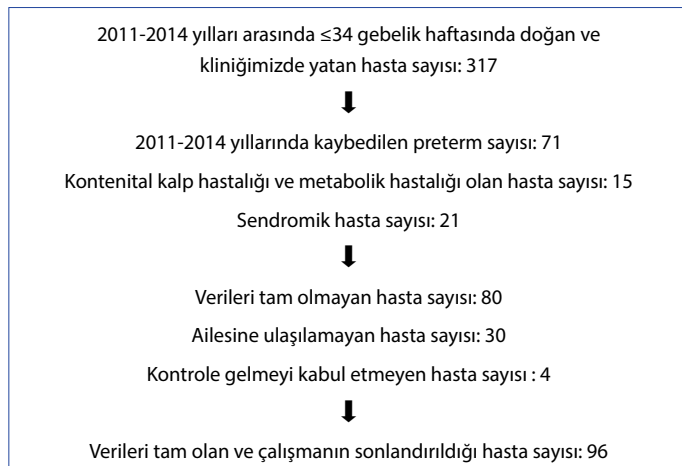
( $p=0.031$ ). Farklılığın hangi gebelik haftasından kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, nörolojik muayene bulguları anormal olan bebeklerin gebelik haftasının 25-26 hafta arasında görülme oranı daha yüksek saptandı. Anormal nörolojik muayenesi olan hastalarda BPD, sepsis ve İVK görülme sıklığı yüksek idi ( $p=0.009$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.026$ ). Anormal nörolojik muayenesi olan ve normal nörolojik muayenesi olan hastalar arasında RDS ve NEK görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmadı. Nörolojik muayenesi anormal olan hastalarda mekanik ventilatör gereksinimi anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.01$ ). Anormal nörolojik muayenesi olan hastalarda oksijen tedavisi ve CPAP uygulanma süresi daha yüksek saptandı ( $p=0.01$ ,  $p=0.024$ ).

DGTT-II sonuçları ile olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 4'te sunuldu. Anormal DGTT-II sonucu ile düşük doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p=0.001$ ,  $p=0.002$ ). Farklılığın hangi gebelik haftasından kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda, DGTT-II sonucu anormal olan bebeklerin gebelik haftasının 25-26 hafta arasında görülme oranı daha yüksek saptandı. Anormal DGTT-II sonucu ile bebeklerin kilo grupları (SGA, AGA, LGA), doğum şekli ve cinsiyetleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anormal DGTT-II sonucu olan hastalarda RDS, BPD ve sepsis görülme sıklığı yüksek saptandı ( $p=0.028$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.014$ ). Anormal DGTT-II sonucu olan ve normal DGTT-II sonucu olan hastalar arasında NEK ve İVK görülme sıklığı arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4). DGTT-II sonuçları anormal olan hastalarda mekanik ventilatör gereksinimi anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.05$ ). DGTT-II sonuçları anormal olan hastalarda sürfaktan tedavisi uygulanma sıklığı DGTT-II sonuçları normal olan hastalardan yüksek saptandı ( $p=0.028$ ).

## Tartışma

Son yıllarda perinatoloji ve neonatal yoğun bakım hizmetlerindeki gelişmeler sayesinde prematüre bebeklerin yaşam oranı belirgin olarak artmıştır.<sup>[10]</sup> Tüm bu olumlu ilerlemelere rağmen, prematüre ve DDA doğan bebek sıklığı azaltılamamıştır. Özellikle ileri preterm bebekler olmak üzere yaşayan prematüre bebekler serebral palsi ve mental retardasyon gibi nörogelişimsel sorunlar için önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır. ABD'de SP'li çocukların %45'ini, görme engellilerin %35'ini, işitme engellilerin ve bilişsel bozukluğu olanların %25'ini preterm bebekler oluşturmaktadır.<sup>[6]</sup>

SP; prenatal ve perinatal dönemdeki olayların gelişmekte olan beyin dokusunu etkilemesi ile ortaya çıkan, postür



Şekil 1. Çalışma akış diyagramı.

**Tablo 1.** Olguların prenatal, natal ve postnatal özellikleri ile yenidoğan döneminde yatış esnasındaki demografik özellikleri

	Ortalama±Standart sapma	Alt-Üst sınır
Doğum ağırlığı, g	1542.1±518.5	625-2950
<b>Gebelik süresi, hafta</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
25-26	11	11.5
27-28	5	5.2
29-30	19	19.8
31-32	42	43.8
33-34	19	19.8
Antenatal steroid	51	53.1
Apgar skoru, (1. dakika <7)	54	56.3
Apgar skoru (5. dakika <7)	12	12.5
Doğum şekli, sezaryen	86	89.4
Yatış tanışları		
Respiratuar Distres Sendromu	27	28.1
Bronkopulmoner Displazi	20	20.8
Hafif	17	17.7
Orta	3	3.1
Sepsis	20	20.8
Nekrotizan Enterokolit	25	26
Evre 1	20	20.8
Evre 2	5	5.2
İntraventricüler kanama	24	25
Evre 1	16	16.6
Evre 2	4	4.2
Evre 3	4	4.2
Yatışta uygulanan tedaviler		
Oksijen desteği	88	91.7
Mekanik ventilasyon desteği	42	43.8
Sürekli pozitif havayolu basıncı	68	70.8
Sürfaktan	27	28.1
Kafein	45	46.9
Antibiyotik	88	91.7
Bronkopulmoner displazi nedeniyle steroid tedavisi		
1 kez	15	15.6
2 kez	5	5.2
<b>Hastanede yatış özellikleri</b>	<b>Ortalama±Standart sapma</b>	<b>Alt-Üst sınır</b>
Hastanede yatış süresi, gün	40±28.9	5-166
Oksijen gereksinimi süresi, gün	20.1±27.3	1-166
Mekanik ventilasyon süresi, gün	10.5±17.4	1-83
CPAP uygulanma süresi, gün	5.6±6.3	1-33
Antibiyotik tedavisi süresi, gün	14.3±11.8	3-74

ve hareket bozukluklarını içeren, santral sinir sisteminin ilerleyici olmayan hastalığıdır.<sup>[11]</sup> Gebelik haftasına göre serebral palsy sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda en yüksek oran 22. gebelik haftasında (%21.7) ve 23. gebelik

**Tablo 2.** Olguların orta dönemde (3 yıllık sürede) nörolojik muayene ve DGTT-II sonuçları

	n	%
Nörolojik muayene		
Normal	85	88.5
Anormal	11	11.5
DDST-II		
Normal	81	84.4
Anormal	15	15.6
DGTT-II sonuçlarının dağılımı		
Anormal Kişisel-Sosyal gelişim	4	4.2
Anormal İnce motor gelişim	6	6.3
Anormal Dil gelişimi	5	5.2
Anormal Kaba motor gelişim	9	9.4

DGTT-II: Denver II Gelişimsel Tarama Testi.

haftasında (% 17.8) iken 33. gebelik haftasında doğanlarda %4 ve 34. gebelik hastasında doğanlarda %0.7 olarak bildirilmiştir.<sup>[12, 13]</sup> Gebelik haftasından bağımsız olarak 183 preterm doğan çocuğun 6 yaşında yapılan değerlendirmesinde SP sıklığının %14.2 olduğu saptanmıştır.<sup>[14]</sup> Ülkemizde prematüre bebeklerde SP sıklığının %8.5-24.2 aralığında tespit edilmiştir.<sup>[15, 16]</sup> Çalışmamızda, SP sıklığının ülkemizde bildirilen sonuçlar ile benzer oranlarda olduğu görüldü.

DGTT-II ile nörolojik değerlendirmenin yapıldığı bir çalışmada; anormal DGTT-II sonuçları olan bebeklerde ağır RDS sıklığı ve sürfaktan gereksinimi sıklığının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>[17]</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde anormal DGTT-II sonucu olan bebeklerde bu oranlar yüksek saptandı.

Nörogelişimsel prognozu olumsuz etkileyen klinik hastalıkların içerisinde BPD önemli rol oynar. Ülkemizde preterm bebeklerde yapılan çalışmalarda BPD sıklığı %13.1 ile %30 arasında bildirilmektedir.<sup>[17, 18]</sup> BPD'nin; beslenmeyi olumsuz etkilemesi, sık akciğer enfeksiyonu geçirilmesine neden olması ve hastaneye yatış sıklığını artırması nedeniyle büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilediği düşünülmektedir. Kavuncuoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada BPD tanısı alan ve almayan hastalar karşılaştırılmış, BPD tanısı olan hastalarda %32 oranında, kontrol grubunda ise %6 oranında anormal DGTT-II olduğu saptanmış ancak BPD tanısı olan hastalarda SP oluşumunda gruplar arasında fark görülmemiştir.<sup>[19]</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde DGTT-II sonucu anormal olanlarda BPD sıklığı yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda farklı olarak SP'li hastalarda BPD görülme sıklığı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

**Tablo 3.** Nörolojik muayene sonuçları ile olguların risk faktörlerinin değerlendirilmesi

	Nörolojik Muayene		p
	Normal n=85	Anormal n=11	
	Ortalama±Standart sapma		
Doğum ağırlığı, g	1598.8±503.9	1103.8±427.8	<0.001
Gebelik süresi, hafta	30.9±2.3	28.6±2.6	0.003
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Gebelik süresi, hafta		0.031	
25-26	7 (7.3)	4 (4.2)	
27-28	4 (4.2)	1 (1)	
29-30	16 (16.7)	3 (3.1)	
31-32	39 (40.6)	3 (3.1)	
33-34	19 (19.8)	0 (0)	
Apgar skoru (1. dakika <7)	44 (45.8)	10 (10.4)	0.021
Apgar skoru (5. dakika <7)	7 (7.3)	5 (5.2)	0.004
Bronkopulmoner displazi	14 (14.6)	6 (6.3)	0.009
Sepsis	14 (14.6)	6 (6.3)	0.009
İntraventricüler kanama	18 (18.8)	6 (6.3)	0.026
Mekanik ventilatör gereksinimi	32 (33.3)	10 (10.4)	0.001
Sümfaktan tedavisi	21 (21.9)	6 (6.3)	0.069
Oksijen tedavisi süresi	15.5±19.4 (7)	52.8±47.9 (40)	0.001
CPAP uygulanma süresi	5.3±6.4 (3)	7.7±5.3 (6)	0.024

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure.

**Tablo 4.** DGTT-II sonuçlarına etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

	DDST-II		p
	Normal n=81	Anormal n=15	
	Ortalama±Standart sapma		
Doğum ağırlığı, g	1616.4±497	114.9±456.8	0.001
Gebelik süresi, hafta	31±2.2	28.5±2.8	0.001
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Gebelik süresi, hafta			0.002
25-26	5 (5.2)	6 (6.3)	
27-28	4 (4.2)	1 (1)	
29-30	15 (15.6)	4 (4.2)	
31-32	39 (40.6)	3 (3.1)	
33-34	18 (18.8)	1 (1)	
Apgar skoru (5. dakika <7)	6 (6.3)	6 (6.3)	0.003
Respiratuvar distres sendromu	19 (19.8)	8 (8.3)	0.028
Bronkopulmoner displazi	11 (11.5)	9 (9.4)	0.001
Sepsis	13 (13.5)	7 (7.3)	0.014
Mekanik ventilasyon gereksinimi	30 (31.3)	12 (12.5)	0.005
Sümfaktan tedavisi	19 (19.8)	8 (8.3)	0.028

DDST-II: Denver II Gelişimsel Tarama Testi.

Preterm bebeklerde antenatal steroid kullanımı; RDS, mortalite, NEK ve İVK sıklığını azaltmaktadır.<sup>[20, 21]</sup> Ancak bazı çalışmalarda antenatal steroid kullanımının beyaz cevherde kistik gelişmelere neden olduğu bildirilmektedir.<sup>[22]</sup> Preterm bebeklerde doğum öncesi tek kür antenatal steroid verilmesinin yenidoğanın sinir sistemi üzerine güvenilir olduğu, serebral palsy gelişimini engellemede, ölüm oranı ve İVK sıklığını azaltmada etkili bir yöntem olduğu belirtilmiştir.<sup>[23]</sup> Anormal DGTT-II sonucu ile antenatal steroid uygulaması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmektedir.<sup>[15]</sup> Çalışmamızda da benzer şekilde anormal DGTT-II sonucu ile antenatal steroid uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Yapılan metaanaliz sonuçlarında sistemik postnatal dekzametazon kullanımının BPD sıklığını azalttığı görülmüş, ancak oluşturabileceği nörokognitif yan etkiler nedeniyle kullanımını sınırlanmıştır. Erken ve geç postnatal steroid kullanımını ayrı ayrı değerlendirildiğinde erken steroid kullanımının SP riskini arttırma etkisi olduğu, bu nedenle kullanılmaması önerilirken, geç kullanımında uzun dönemde nörolojik sekel riskini belirgin olarak arttırmadığı belirtilerek yan etkileri açısından kısıtlı kullanımı önerilmiştir.<sup>[24]</sup> Postnatal steroid kullanımının nöromotor gelişim üzerine etkileri ile ilgili çalışma sonuçları çelişkili olup net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Postnatal sistemik dekzametazon tedavisi alan prematüre bebeklerin 2 yaşında nöromotor gelişimleri değerlendirildiğinde, nöromotor disfonksiyon insidansının %40 oranında azaldığı bildirilmiştir.<sup>[25]</sup> Yapılan diğer bir çalışmada, 2358 prematüre bebeğin 366'sına postnatal sistemik kortikosteroid tedavisi verilmiş ve çalışmanın sonucunda her 1 mg/kg doz steroid maruziyetinde, mental gelişim indeksinde 2,0 puanlık azalma ve SP riskinde %40'luk bir risk artışı saptanmıştır.<sup>[26]</sup> Prematüre bebeklerin 7 yaşında değerlendirildiği bir çalışmada erken ve geç dönemde postnatal steroid alan BPD'li olgularda; SP ve davranış bozuklukları yönünden fark olmadığı bildirilmiştir.<sup>[27]</sup> Çalışmamızda BPD tanısı alan 20 (%20.8) hastaya geç dönem postnatal steroid (deksametazon) tedavisi uygulanmıştı. SP'li olgular ile normal nörolojik muayenesi olan olgular arasında steroid tedavisi açısından anlamlı bir fark bulunmadı.

Enfeksiyonların ÇDDA preterm bebeklerde nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediği gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Sepsiste gelişimsel bozukluklara neden olan temel mekanizma, perinatal ve postnatal dönemdeki enfeksiyonlara bağlı oluşan inflamatuvar sitokinlerin etkisiyle ortaya çıkan beyaz cevher hasarıdır.<sup>[29]</sup> Çalışmamızda da SP tanılı hastalarda sepsis görülme sıklığı yüksek saptanmıştır. Süt-

çüoğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada bebekler 2 yaşında değerlendirildiklerinde sepsis geçiren olgularda sepsis geçirmeyen olgulara göre DGTT-II sonucunun anormal saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>[17]</sup> Çalışmamızda bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu olarak DGTT-II sonucu anormal olan hastalarda sepsis görülme sıklığı yüksek saptandı.

Doğum ağırlığı 1000 gramın altındaki preterm bebeklerde Evre 3 ve üzeri NEK gelişiminin 18-22 aylarda gelişimsel sorunlar açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.<sup>[30]</sup> Literatürden farklı olarak çalışmamızda NEK ile anormal nörolojik muayene ve anormal DGTT-II sonucu arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bu durum çalışmamızdaki bebeklerin gebelik haftasının daha büyük olması ile açıklanabilir.

Nörogelişimsel olumsuz prognoza katkıda bulunan en önemli faktörlerden biriside intraventriküler kanama olarak kabul edilir. İntraventriküler kanaması Evre 3 ve 4 olan bebeklerin yaklaşık 1/3'ünde, psikiyatrik problemler ve yönetim işlevlerinde bozukluk görülmektedir.<sup>[31, 32]</sup> Ülkemizde yapılan 128 ÇDDA bebeğin düzeltilmiş 12-18 ayda değerlendirildiği bir çalışmada SP tanısı alan hastalarda İVK saptanma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.<sup>[33]</sup> Çalışmamızda İVK görülme sıklığı ile SP tanısı arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Doğum ağırlığı 1250 gramın altında olan bebeklerde, kafein tedavisinin mekanik ventilasyonda kalış sürelerini kısalttığı ve bu bebeklerde BPD gelişme sıklığını azalttığı gösterilmiştir.<sup>[34]</sup> Doğum ağırlığı 500-1250 gram arasında olan 2006 bebek, düzeltilmiş 18-21. ayda ve 5 yaşında değerlendirildiğinde; kafein kullanılan bebeklerde daha yüksek sağ kalım oranının saptandığı, nörogelişimsel gerilik açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirilmiştir.<sup>[35, 36]</sup> Çalışmamızda da kafein tedavisi verilmesinin nörolojik gelişim üzerine olumlu bir etkisi saptanmamıştır.

Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça nörogelişimsel gerilik oranı artar. Bebeklerin 2.5 yaşında değerlendirildiği bir çalışmada; gebelik süresi 27 haftadan az olan bebeklerde SP oranı %7 saptanırken, term bebeklerde bu sıklığın %0.1 olduğu bildirilmiştir.<sup>[37]</sup> Çalışmamızda SP tanılı hastaların gebelik süresi ve doğum ağırlığı ortalaması beklenildiği gibi anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır. Çalışmamızda anormal DGTT-II sonucu olan bebeklerde de gebelik haftası ile doğum ağırlığı ortalamasının anlamlı düzeyde düşük olduğu belirlendi.

ÇDDA bebeklerde olumsuz nörogelişimsel prognozun erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu, erkeklerde orta-ağır SP sıklığı-

nın yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>[38]</sup> Ülkemizde yapılan bir çalışmada DGTT-II ile yapılan değerlendirmede erkek cinsiyet, anormal nörogelişim için anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır.<sup>[15]</sup> Ancak çalışmamızda olduğu gibi farklı çalışmalarda da erkek cinsiyetin anormal DGTT-II sonucu ile bir ilişkisinin saptanmadığı görülmüştür.<sup>[33]</sup>

Prematüre bebekleri DGTT-II ile değerlendiren bir çalışmada 1. dakika Apgar skoru ile anormal DGTT- II sonucu arasında ilişki bulunmazken, 5. dakika Apgar skorunun düşük olması ile anormal DGTT-II sonucu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.<sup>[15]</sup> Çalışmamızda da 1. dakika Apgar skoru ile anormal DGTT- II sonucu arasında ilişki bulunmazken, DGTT-II sonucu anormal olan olgularda 5. dakika Apgar skoru anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda nörogelişimsel değerlendirme nörolojik muayene ve DGTT-II ile yapılmıştır. Preterm bebeklerin 2.5 yaşında nörolojik muayene ile değerlendirilmesinde %58'inde nörolojik muayene anormal saptanabilmektedir.<sup>[37]</sup> Çalışmamızda anormal nörolojik muayene saptanma sıklığının düşük olması bebeklerimizin gebelik haftasının daha büyük olması ile açıklanabilir.

Düzeltilmiş yaşı 15. ay olan 367 ÇDDA bebekte yapılan bir çalışmada, %10.9 oranında DGTT anormal saptanmıştır. Ayrıca kişisel-sosyal alanda %7.1, ince motor alanda %7.9, dil alanında %8.8 ve kaba motor alanda %10.7 oranında gerilik olduğu bildirilmiştir.<sup>[39]</sup> Ülkemizde ÇDDA bebeklerde düzeltilmiş 12-18 aylarında yapılan DGTT-II ile; kişisel-sosyal alanda %7-13, ince motor alanda %9.4-13, dil alanında %7.8-23.1 ve kaba motor alanda %10.3-12.5 oranlarında gerilik tespit edildiği belirlenmiştir.<sup>[15, 33]</sup> Çalışmamızda kişisel-sosyal, ince motor, dil ve kaba motor alanda saptanan anormal durum oranları ülkemiz oranlarına göre düşük oranlarda olduğu, bu durumun gelişen yenidoğan bakımın bebekler üzerine olumlu bir yansıması olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda doğum süresi 34 haftanın altında olan preterm bebeklerde anormal nörolojik muayene oranı %11.5 ve anormal DGTT-II oranı %15.6 olarak saptandı. Nöromotor gelişimi etkileyen ana faktörlerin gebelik haftası, doğum ağırlığı ve 5. dakika Apgar skoru olduğu görüldü. Anormal nörolojik muayenesi olan bebeklerde BPD, sepsis ve İVK sıklığı, anormal DGTT-II sonucu olan bebeklerde ise RDS, BPD ve sepsis sıklığı daha yüksek oranda saptandı. Anormal nörolojik muayene ve DGTT-II sonucu olan bebeklerde mekanik ventilatör gereksinimi, anormal nörolojik muayenesi olan bebeklerde oksijen tedavisi alma ve mekanik ventilatöre bağlı kalma sürelerinin daha fazla olduğu saptandı.

## Açıklamalar

**Etik Komite Onayı:** Çalışma Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı. (karar tarihi/numarası: 05/06/2014-317).

**Hakemli:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Bildirilmemiştir.

**Yazarlık Katkıları:** Konsept – A.B., S.U.; Tasarım – A.B., S.U.; Kontrol – L.B., G.K.E.; Materyal – D.K., G.Y.K., E.A.; Veri toplama ve/veya işleme – D.K., G.Y.K., E.A.; Analiz ve/veya yorumlama – L.B., G.K.E.; Kaynak taraması – E.K.B., D.K.; Yazan – A.B., G.K.; Kritik revizyon – G.K., E.K.B.

## Kaynaklar

1. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008;336:1221-3.
2. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
3. Dani C, Poggi C, Romagnoli C, Bertini G. Survival and major disability rate in infant born at 22-25 weeks of gestation. *J Perinat Med* 2009;37:599-608.
4. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:631-46.
5. Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, Haataja P, Eriksson K, Gissler M, et al. Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics* 2014;134:e1584-93.
6. Allen MC. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants. *Curr Opin Neurol* 2008;21:123-8.
7. Vohr BR. Neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants. *Clin Perinatol* 2014;41:241-55.
8. Saigal S, Rosenbaum P, Stoskopf B, Hoult L, Furlong W, Feeny D, et al. Comprehensive assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: comparison with a reference group. *J Pediatr* 1994;125:411-7.
9. Weindrich D, Jennen-Steinmetz C, Laucht M, Schmidt MH. Late sequelae of low birthweight: mediators of poor school performance at 11 years. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:463-9.
10. Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants in Victoria over two decades: II. Efficiency. *Pediatrics* 2004;113:510-4.
11. Korzeniewski SJ, Birbeck G, DeLano MC, Potchen MJ, Paneth N. A systematic review of neuroimaging for cerebral palsy. *J Child Neurol* 2008;23:216-27.
12. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M; Neonatal Research Network, Japan. Outcomes of infants born at 22 and 23

- weeks' gestation. *Pediatrics* 2013;132:62–71.
13. Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, et al; Epipage Study Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30–34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007;110:72–80.
  14. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443–56.
  15. Göçer C, Kavuncuoğlu S, Arslan G, Ertem İ, Özbek S, Öztüregen E, et al. Neurodevelopmental problems of very low birth weight premature infants and factors affecting neurological morbidity. *Türk Ped. Arş* 2011;46:207–14.
  16. 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;49:185–92.
  17. Sütçüoğlu S, Dikerler A, Halicioğlu O, Akkaya Mİ, Öztürk C, Akman SA, Özer E. Neurodevelopmental follow-up results in very low birth weight premature infants and influential factors. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Dergisi* 2012;2:94–101.
  18. Özkan H, Köksal N, Çetinkaya M, Canitez Y. Bronkopulmoner displazide risk faktörleri. *Güncel Pediatri* 2008;6:66–71.
  19. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Altuncu E, Arduç A, Alpaslan S, Arslan G, et al. Bronkopulmoner displazili hastalarımızın uzun dönem izleminde somatik büyüme, akciğer sorunları ve nörogelişimsel özelliklerinin irdelenmesi. *Türk Ped Arş* 2008;43:17–23.
  20. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD004454.
  21. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, et al; PROGRESS study consortium and NGFN - Nationales Genomforschungsnetz Deutschland. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018;116:1–8.
  22. Ghotra S, Vincer M, Allen VM, Khan N. A population-based study of cystic white matter injury on ultrasound in very preterm infants born over two decades in Nova Scotia, Canada. *J Perinatol* 2019;39:269–77.
  23. Rajadurai VS, Tan KH. The use and abuse of steroids in perinatal medicine. *Ann Acad Med Singapore* 2003;32:324–34.
  24. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;CD001146.
  25. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998;101:E7.
  26. Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Laptook AR, Stoll BJ, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months' adjusted age: effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009;123:e430–7.
  27. Wilson TT, Waters L, Patterson CC, McCusker CG, Rooney NM, Marlow N, et al. Neurodevelopmental and respiratory follow-up results at 7 years for children from the United Kingdom and Ireland enrolled in a randomized trial of early and late postnatal corticosteroid treatment, systemic and inhaled (the Open Study of Early Corticosteroid Treatment). *Pediatrics* 2006;117:2196–205.
  28. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1449–54.
  29. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:290–7.
  30. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, et al; NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115:696–703.
  31. Indredavik MS, Vik T, Evensen KA, Skranes J, Taraldsen G, Brubakk AM. Perinatal risk and psychiatric outcome in adolescents born preterm with very low birth weight or term small for gestational age. *J Dev Behav Pediatr* 2010;31:286–94.
  32. 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. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:742–52.
  33. Long-term follow-up of very low birth weight infants at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital during 2003–2006 period. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009;52:101–12.
  34. Davis PG, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Asztalos E, Haslam R, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine for Apnea of Prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr* 2010;156:382–7.
  35. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med* 2007;357:1893–902.
  36. Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al; Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) Trial Investigators. Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA* 2012;307:275–82.
  37. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al; EXPRESS Group. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2013;309:1810–20.



- 
38. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Kenneth Poole W, Higgins RD; NICHD Neonatal Research Network. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birthweight infants. *Acta Paediatr* 2006;95:1239–48.
39. Schendel DE, Stockbauer JW, Hoffman HJ, Herman AA, Berg CJ, Schramm WF. Relation between very low birth weight and developmental delay among preschool children without disabilities. *Am J Epidemiol* 1997;146:740–9.