



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAğLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAğLIğI VE HASTALIKLARI KLİNİğİ

ANTENATAL STEROİD UYGULANMIŞ VE UYGULANMAMIŞ GEÇ
PRETERMLERİN OYUN OCUKLUğU DÖNEMİNDE (2-5 YAŞ)
NROGELİŐİMSSEL AÇIDAN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. yk Korubeyi Bezci

İSTANBUL/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE
ARAŞTIRMA MERKEZİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ANTENATAL STEROİD UYGULANMIŞ VE UYGULANMAMIŞ GEÇ
PRETERMLERİN OYUN ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE (2-5 YAŞ)
NÖROGELİŞİMSEL AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öykü Korubeyi Bezci

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Evrim Kıray Baş

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PRETERM TANIMI.....	2
2.2. GEÇ PRETERM BEBEKLERİN NEONATAL MORBİDİTELERİ.....	2
2.2.1. Hiperbilirubinemi:	2
2.2.2. Yenidoğanın geçici takipnesi:	4
2.2.3. Neonatal Pnömoni:	5
2.2.4. Respiratuvar Distress Sendromu:.....	5
2.2.5. Apne:	6
2.2.6. Sepsis:.....	6
2.2.7. Hipoglisemi:.....	7
2.2.8. Hipotermi:	8
2.2.9. Beslenme Problemleri:.....	8
2.3. GEÇ PRETERM BEBEKLERDE MORTALİTE	9
2.4. GEÇ PRETERM BEBEKLERİN UZUN DÖNEM MORBİDİTELERİ	9
2.4.1. Solunumsal sorunlar:	10
2.4.2. Büyüme Geriliği:.....	10
2.4.3. Nörogelişimsel Sorunlar:.....	11
2.5. GEÇ PRETERM BEBEKLERİN NÖROGELİŞİMSEL AÇIDAN TAKİBİ	15
2.6. ANTENATAL STEROİD UYGULAMASI	16
2.7. GEÇ PRETERM DOĞUMLARDA ANTENATAL STEROİD.....	17
2.8. ANTENATAL STEROİDLERİN NÖROGELİŞİMSEL ETKİSİ	18
2.9. BAYLEY III GELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	19
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
4. BULGULAR.....	22
4.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	22
4.2. GELİŞİMSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	27

5. TARTIŞMA.....	28
6. SONUÇLAR.....	31
7. KAYNAKLAR	32



TEŞEKKÜR

Asistanlığım ve tez yazım sürecim boyunca tecrübeleriyle hep yanımda olan sevgili tez danışmanım Doç. Dr. Evrim Kıray Baş'a,

Çalışmamız süresince her aşamada bilgi ve desteklerini benimle paylaşan Doç. Dr. Gizem Kara Elitok'a; her bir hastamız ile sabırla ve severek ilgilenen Çocuk Gelişimi Uzmanı Sümeyye Dilber'e ve Gelişimsel Pediatri hemşireleri Türkan Toraman ve Tuba Arabacı'ya,

Pediatrist olma sürecinde bilgileri ve deneyimleriyle bana yol gösteren tüm hocalarım ve uzmanlarıma,

Asistanlık süresince en büyük motivasyonum ve en yakın arkadaşlarım olan sevgili eşkıdemlerim ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Gücünü ve mücadele azmini her zaman örnek aldığım canım annem Kadriye Korubeyi'ne ve hep yanımda hissettiğim babam Hikmet Korubeyi'ne,

Her adımda desteğim olan eşim İshak Bezci ve ailemize yeni katılan oğlum Aras Bezci'ye,

Ve oğlumla sabır ve sevgisini eksik etmeden ilgilenen sevgili Zeynep Erdoğan ve ailesine,

Teşekkürlerimi sunarım.

*Dr. Öykü Korubeyi Bezci
İstanbul, 2023*

KISALTMALAR

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği)

AGA: Appropriate for Gestational Age (Doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun)

ANS: Antenatal steroid

CPAP: Continuous positive airway pressure (Sürekli pozitif havayolu basıncı)

DEHB: Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu

İVK: İntraventriküler kanama

LGA: Large for Gestational Age (Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre fazla)

NICE: National Institute of Health and Care Excellence (Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü)

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

ROP: Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)

RSV: Respiratuvar Sinsityal Virüs

SDS: Standard Deviation Score (standart sapma skoru)

SGA: Small for Gestational Age (Doğum ağırlığı gebelik yaşına göre düşük)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

YGT: Yenidoğanın Geçici Takipnesi

YDYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Grupların demografik özelliklerinin ve erken dönem sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 2 Grupların yenidoğan yoğun bakım yatış endikasyonlarının karşılaştırılması

Tablo 3 Grupların antenatal özellikleri bakımından karşılaştırılması

Tablo 4 Grupların muayene bulguları açısından karşılaştırılması

Tablo 5 Grupların Bayley III skorları açısından karşılaştırılması



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 Grupların Bayley III skorları açısından karşılaştırılması



ÖZET

Giriş ve Amaç: Geç preterm doğum 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel haftalar arasında olan doğumlar olarak tanımlanır ve tüm preterm doğumların %70'inden fazlasını oluşturur. Geç preterm doğumlarda, term doğumlara oranla yenidoğan döneminde solunumsal sorunlar, hipotermi, hipoglisemi, beslenme problemleri benzeri morbiditeler daha sık görülür.

Antenatal kortikosteroidlerin ön planda solunumsal morbiditeleri ve intraventriküler kanama (İVK) riskini azalttığı ve mortalitede anlamlı düşüşe sebep olduğu gösterildiğinden 24+0/7 ile 33+6/7 gestasyonel hafta arasında gerçekleşmesi öngörülen tüm doğumlardan önce uygulanması önerilmektedir. Bunun yanında geç preterm doğumlarda uzun dönem nörogelişimsel sonuçları izlenmesi gerektiğinden rutin olarak kullanımı önerilmemektedir.

Çalışmamızda; ANS uygulanmış olan geç preterm olarak doğan bebekleri 24-42. ayları arasında Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeği ile değerlendirmeyi ve aynı özelliklere sahip ANS uygulanmamış kontrol grubu ile karşılaştırarak gelişimsel farklarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniğinde Ocak 2019-Aralık 2020 arasında 34+0/7 ile 36+6/7 haftaları arasında doğan bebekler ile yapıldı. Olgular antenatal steroid uygulanmış (n=40) ve uygulanmamış (n=40) hastalar olarak iki gruba ayrıldı ve 24-42 ayları arasında deneyimli tek bir çocuk gelişimi uzmanı tarafından Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeği ile olarak değerlendirildi.

Bulgular: Antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayan gruplar karşılaştırıldığında doğum ağırlıkları ortalaması, doğum boyu ve baş çevresi ANS uygulanan grupta daha düşük bulundu. ANS uygulanmayan grubun ise daha çok YDYBÜ yatışı ihtiyacı olduğu saptandı. Her iki grup arasında Bayley III test sonuçlarında farklılık saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda ANS uygulaması ile erken çocukluk döneminde nörogelişimsel sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığından geç preterm doğumlarda antenatal steroid kullanımı önerilmek ile birlikte ileri çalışmalara gereksinim mevcuttur.

Anahtar kelimeler: Geç preterm, antenatal steroid, nörogelişim

ABSTRACT

Introduction and Objective: Late preterm birth is defined as births occurring between 34+0/7 and 36+6/7 gestational weeks, constituting more than 70% of all preterm births. Respiratory problems, hypothermia, hypoglycemia, and feeding problems are more common in late preterm infants during the neonatal period compared to term infants.

Antenatal corticosteroids have been shown to reduce respiratory morbidity and the risk of intraventricular hemorrhage and significantly decrease mortality, so it's recommended to administer before all births anticipated between 24+0/7 and 33+6/7 gestational weeks. However, routine use is not recommended in late preterm births due to the necessity of monitoring long-term neurodevelopmental outcomes.

In our study, we aimed to evaluate infants born late preterm who received antenatal steroids, using the Bayley III developmental assessment scale between 24 and 42 months and compare their developmental differences with a control group of infants with similar characteristics but who did not receive antenatal steroids.

Materials and Methods: The study was conducted with infants born between 34+0/7 and 36+6/7 gestational weeks at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, between January 2019 and December 2020. The cases were divided into two groups: those who received antenatal steroids (n=40) and those who did not (n=40). Neurodevelopmental assessments were conducted using the Bayley III developmental assessment scale by a single experienced child development specialist between 24 and 42 months.

Results: When comparing the groups with and without antenatal steroid administration, the average birth weight, length, and head circumference were lower in the antenatal steroid group. The group without antenatal steroid administration required more NICU admissions. There were no significant differences in Bayley III test results between the two groups.

Conclusion: Our study found no statistically significant relationship between antenatal steroid administration and neurodevelopmental outcomes in early childhood. Although antenatal steroid use is recommended in late preterm births, further studies are needed to validate our findings.

Keywords: Late preterm, antenatal steroid, neurodevelopment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Preterm doğum Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 37+0/7 gestasyonel haftasını tamamlamadan gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır. Geç preterm doğum ise 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel haftalar arasında olan doğumlar olarak tanımlanır ve tüm preterm doğumların %70'inden fazlasını oluşturur (1). Geç preterm doğumlarda, term doğumlara oranla yenidoğan döneminde solunumsal sorunlar, hipotermi, hipoglisemi, beslenme problemleri benzeri morbiditeler daha sık görülür. Bu bebeklerde term bebeklere göre yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) yatışı daha siktir ve geç dönemde nörogelişimsel sorunlar açısından daha risklidirler (2).

Antenatal kortikosteroidlerin ön planda solunumsal morbiditeleri ve intraventriküler kanama (İVK) riskini azalttığı ve mortalitede anlamlı düşüşe sebep olduğu gösterildiğinden 24+0/7 ile 33+6/7 gestasyonel hafta arasında gerçekleşmesi öngörülen tüm doğumlardan önce uygulanması önerilmektedir (3-4).

Geç pretermelerde antenatal steroid (ANS) uygulanması yenidoğanın solunumsal morbiditelerine etkili olduğu gösterildiğinden 2017 yılında Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG) tarafından önerilmiştir. Ancak uzun dönem nörogelişimsel sonuçları açısından ileri araştırmanın gerekliliği vurgulanmıştır (5).

Erken çocukluk döneminde nörogelişimsel değerlendirme için kullanılan önemli ölçeklerden biri Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeğidir. Çocukların gelişimini takip amacıyla 1-42 ay arasında kullanılır. Zihinsel, alıcı dil, ifade edici dil, ince motor ve kaba motor olmak üzere beş farklı gelişim alanını değerlendirir (6).

Çalışmamızda; ANS uygulanmış olan geç preterm olarak doğan bebekleri 24-42. ayları arasında Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeği ile değerlendirmeyi ve aynı özelliklere sahip ANS uygulanmamış kontrol grubu ile karşılaştırarak gelişimsel farklarını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PRETERM TANIMI

Normal gebelik süresi 40 haftadır ve 38 ila 42 hafta arasında değişebilir. WHO'nun tanımına göre 36+6/7 gestasyonel hafta ve öncesinde gerçekleşen doğumlar preterm, 42+0/7 gestasyonel hafta ve sonrasında olan doğumlar post-term doğum olarak değerlendirilir (7).

Preterm doğumlar morbidite ve mortalite olarak farklı olduklarından kendi içlerinde ağırlıklarına göre sınıflandırılır. 31+6/7 gestasyonel hafta ve öncesinde doğan bebekler ileri derecede prematüre, 32+0/7 ile 33+6/7 gestasyonel hafta arası doğan bebekler orta derecede prematüre, 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel hafta arasında doğan bebekler geç prematüre olarak isimlendirilirler (8).

Daha önce 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel hafta arasında doğan bebekler sınırda term olarak isimlendirilmiştir. Ancak 2005 yılında Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Uluslararası Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development-NICHD) tarafından düzenlenen panelde bu bebeklerin mortalite ve morbiditeler açısından term bebelerden çok preterm bebeklere yakın olması nedeniyle geç preterm olarak isimlendirilmesi kararlaştırılmıştır. Bu isimlendirme değişikliği, geç preterm bekleyen kısa ve uzun vadeli sonuçlar açısından ileri araştırma yapılması için bir çağrı olarak değerlendirilmektedir (9).

2.2. GEÇ PRETERM BEBEKLERİN NEONATAL MORBİDİTELERİ

Geç preterm bebekler solunumsal sorunlar, hipoglisemi, hipotermi, sepsis, hiperbilirubinemi beslenme güçlüğü gibi neonatal morbiditeler açısından term bebeklere oranla daha yüksek risk altındadır (10). Bu bebeklerde hastane yatışı oranları ve mortalite term bebeklere göre artmıştır. Ayrıca uzun dönemde nörogelişimsel gerilik de görülebilmektedir (11).

2.2.1.Hiperbilirubinemi:

Hiperbilirubinemi yenidoğanın en sık tıbbi değerlendirme ve tedavi gerektiren sorunu ve aynı zamanda geç preterm bebeklerin en sık hastaneye yatış sebebidir (12).

Total bilirubin düzeyi 5mg/dL'yi aştığında sarılık bebeğin skleralarından başlayarak görülebilir hale gelir. Yenidoğanların hemen hepsinde yaşamın ilk haftasında kan bilirubin düzeyi yükselir, term bebeklerin %60'ında, preterm bebeklerin ise %80'inde gözle görülebilir sarılık meydana gelir (13).

Yenidoğan bebeklerde eritrosit yıkımına ve karaciğerden bilirubin atılımındaki gecikmeye bağlı indirekt bilirubin düzeylerinde yükselme beklenen bir değişiktir ve fizyolojik sarılık olarak isimlendirilir (14). Fizyolojik sarılık olarak yorumlanabilmesi için bebeğin gebelik haftası, postnatal yaşı, risk faktörleri bilinmeli, bu değişkenlere göre bilirubin nomogramı değerlendirilerek total bilirubin değerinin tedavi sınırı altında kaldığı gösterilmelidir (15). Sarılığın ilk 24 saatte başlaması, total bilirubin değerinin bilirubin nomogramına göre 95 persentilden yüksek olması, direkt hiperbilirubinemi, bilirubinin hızlı artışı (saatte 0,2mg/dL'den fazla) ve 14 günden uzun süren sarılık patolojik sarılık olarak değerlendirilmelidir (15).

Geç preterm bebeklerde, immatüriteye bağlı karaciğerde bilirubin atılımının daha yavaş olması ve beslenmenin gecikmesine bağlı olarak enterohepatik siklusun uzamasına bağlı olarak hiperbilirubinemi daha sık görülür (16). Ayrıca yapılan çalışmalarda kan beyin bariyerindeki geçirgenliğin daha fazla olması nedeniyle preterm bebeklerde term bebeklere oranla bilirubin ensefalopatisi gelişme olasılığının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle 35 gestasyonel hafta altında doğan bebekler için tedavi sınırları daha düşük tutulmaktadır (17).

Hiperbilirubineminin en önemli komplikasyonu bilirubin ensefalopatisidir. Yenidoğanlarda kan beyin bariyeri geçirgenliğinin fazla oluşundan ötürü kan bilirubinin kan beyin bariyerini geçerek bazal gangliyonlar ve beyin sapı çekirdeklerinde birikmesi ile ortaya çıkar (18). Pretermelerde daha düşük düzeylerdeki bilirubin değerlerinde gerçekleşebilmektedir. Preterm bebeklerdeki kötü nörogelişimsel sonuçların tanı koyulmamış bilirubin ensefalopatisi tablosuyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19).

İndirekt bilirubineminin ilk aşama tedavisi fototerapi ile yapılır. Çok yüksek bilirubin değerlerinde bilirubin toksisitesinin önlenmesi adına kan değişimi endikasyonu bulunmaktadır (20).

Geç preterm bebekler bu hassasiyetlerinden dolayı beslenme ve sarılık yönünden yakın izlenmeli ve varsa diğer risk faktörleri değerlendirilmelidir. Hastane

yatışı sırasında bebeklerin beslenmeleri desteklenmeli ve gerekiyorsa formül mama takviye edilmelidir. Geç preterm bebekler sık kontrole çağırılarak tartı alımı, beslenme ve hiperbilirubinemi açısından yakın takip edilmelidir (21).

2.2.2.Yenidoğanın geçici takipnesi:

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), fetal akciğer sıvısının geç rezorbe olması nedeniyle oluşan, her gebelik haftasında görülebilen, yenidoğanın en sık solunum sıkıntısı sebebi olan iyi prognozlu bir akciğer parankim hastalığıdır (22). Doğum sonrası solunum sıkıntılarının %40'ını oluşturur (23).

Doğum öncesi fetüsün akciğerleri alveoller tarafından salgılanan bir sıvıyla doludur. Bu sıvının görevi hem normal akciğer büyüme gelişmesini sağlamak, hem de doğum sonrası hava ile dolacak fonksiyonel rezidüel kapasiteyi oluşturmaktır (24). Doğum öncesi anneden geçen stres hormonlarının etkisiyle alveolar hücrelerdeki epitelyal sodyum kanalları (ENaC) aktive olur. Sodyum ve onu takiben fetal akciğer içindeki su pasif taşımayla hücre içine alınır. Sıvının küçük bir kısmı da vajinal doğum sırasında vajenden geçerken bebeğin toraksının sıkışması ile larinks aracılığı ile akciğerden atılır (25). Bu fizyolojik sürecin tamamlanamaması sonucu yenidoğanın akciğerlerinde sıvı bulunması yetersiz ventilasyon ve solunum sıkıntısı ile sonuçlanır (26).

Elektif sezaryen doğum, düşük gebelik haftası, erkek cinsiyet, annede astım öyküsü, annede diyabet öyküsü ve makrozomi YGT riskini arttıran durumlardır (27).

Yenidoğanın geçici takipnesi çoğunlukla doğum sonrası solunum sayısında artış, retraksiyonlar, inleme ve artmış oksijen ihtiyacı ile prezente olur (28). Kan gazında çoğunlukla hafif respiratuvar asidoz mevcuttur. Bir dışlama tanısıdır ve neonatal pnömoni, hava kaçağı sendromları ve respiratuvar distres sendromunun (RDS) dışlanmasını gerektirir. Göğüs radyografisinde havalanma artışı, kostalarda düzleşme ve interlober fissürlerde sıvı görülmesi YGT tanısını destekler (29).

Term bebeklerde %1'den az görülürken gebelik haftası küçüldükçe sıklık artar. Pretermelerde fetal akciğer sıvısının emilememesi daha sık görülse de çoğunlukla eşlik eden RDS gibi diğer solunumsal morbiditeler YGT kliniğini maskeler (22). Çukurova Üniversitesinde Özlü ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada geç pretermelerin %12,9'unda YGT görüldüğü bildirilmiştir (30).

Temel tedavisini solunum desteği oluşturur. Rutinde antibiyotik veya medikal tedavinin yeri yoktur (23). Çoğunlukla 72 saat içinde bulgular düzelir. Korunmak için 39 hafta öncesi elektif sezaryenden kaçınılması önerilmektedir (23).

2.2.3.Neonatal Pnömoni:

Yenidoğan döneminde pnömoni solunum sıkıntısının önemli bir ayırıcı tanısıdır. Akciğerlerin enfeksiyona sekonder inflamasyonu olarak tanımlanır.

Yenidoğan dönemi pnömonileri erken ve geç başlangıçlı pnömoni olarak ikiye ayrılır. Erken başlangıçlı pnömoni ilk 3 gün içinde başlar ve doğum sırasında-sonrasında solunum sıkıntısı ile bulgu verir. Etyolojide intrauterin enfeksiyonlar ya da enfekte amniyon sıvısının aspirasyonu suçlanmaktadır. Erken başlangıçlı pnömonide etken olarak sıklıkla grup B streptokoklar, Escherichia Coli ve Klebsiella türleri görülür. Uzamış membran rüptürü, prematürite, düşük sosyoekonomik düzey, maternal ateş varlığı erken başlangıçlı pnömoni için risk faktörleridir.

Geç başlangıçlı pnömoni hayatın ilk 72 saatinden sonra görülür. Etken olarak sıklıkla Streptococcus Pneumonia, Staphilococcus Aureus ve gram negatif enterik basiller görülür. YDYBÜ yatışı, mekanik ventilatörde izlem, sık aspirasyon geç başlangıçlı pnömoninin risk faktörlerini oluşturur.

Tanıda klinik, göğüs radyografileri ve mikrobiyolojik analizler birlikte değerlendirilir. Etken üretilmesinde trakeal aspirat kültürleri, kan kültürleri ve varsa plevral efüzyon örneklemleri değerlidir. Tedavide etken üretilene kadar ampirik antibiyotiklerden faydalanılır. Ampirik antibiyotik seçimi erken ya da geç başlangıçlı neonatal pnömoni olmasına göre değişiklik gösterir. Uzamış hastane yatışı olan hastalarda dirençli gram negatif basillere etkili ampirik antibiyoterapi seçilmelidir (23).

Gebelik haftası dştk immun sistemin zayıflaması, solunum sisteminin anatomik ve fizyolojik yapısı immaturitesi ve yenidoğan yoğunbakım yatışının artışı nedeniyle neonatal pnömoni ile karşılaşılma olasılığı artmaktadır (31).

2.2.4.Respiratuvar Distress Sendromu:

Respiratuvar distress sendromu (RDS), preterm yenidoğanlarda sıklıkla görülen, akciğerin immaturitesi ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan bir respiratuvar hastalıktır. Sürfaktan eksikliğinin neden olduğu mikroatektaziler,

pulmoner ödem ve düşük akciğer hacmi nedeniyle ventilasyon ve oksijenizasyon bozulur. Gebelik haftası küçüldükçe daha sık görülür. Yirmi dört gestasyonel hafta altında doğan bebeklerin hemen hemen hepsinde görülürken geç preterm bebeklerin %5'inde, term bebeklerin ise %1'inde görülmektedir.

Prematürite ile birlikte diyabetik anne bebeği olmak da sık görülen bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

Doğum sonrası birkaç saat içinde solunum güçlüğü ve oksijenizasyonda bozulma ile bulgu verir. İnleme sık görülen bir bulgudur. Hasta düşük akciğer volümünü kompanse etmek için ekspiryum sırasında vokal kordları kapatarak akciğerde fonksiyonel rezidüel kapasite oluşturmaya çalışır.

Tedavide sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP), invaziv solunum desteği ve gereği halinde eksojen surfaktan kullanılması önerilmektedir (32).

2.2.5.Apne:

Apne 20 saniyeden daha uzun süren ya da bradikardi veya desatürasyonun eşlik ettiği solunum durması olarak tanımlanır. Prematürelerde santral sinir sisteminin immatüritesinin ve solunum yollarının açıklığının immatüriteden ötürü korunamayışına bağlı olarak sık gözlenen bir sorundur. Otuz gestasyonel haftada doğan bebeklerin %85'inde, 34 Gestasyonel haftada doğan bebeklerin ise %20'sinde görülür. Bu nedenle 35 hafta ve altında doğan bebeklerin kardiyorespiratuar monitorizasyonu önerilmektedir (33).

Bir yenidoğanın apnesini prematür apnesi olarak değerlendirmeden önce başka bir neden olmadığından emin olunmalıdır. Anemi, gastroözefageal reflü, sepsis gibi morbiditeler yenidoğanda apne ile bulgu verebilmektedir.

Tedavide sürekli pozitif havayolu basıncı, kafein gibi metilksantin türevleri ve gereklilik halinde ileri havayolu uygulamaları ile mekanik ventilasyon değerlendirilebilecek seçenekler arasında bulunmaktadır (34).

2.2.6.Sepsis:

Yenidoğan sepsisi, sistemik enfeksiyon bulgularının olduğu ve mikrobiyolojik incelemelerde etken mikroorganizma üretilen klinik durum olarak tanımlanır. Yenidoğan döneminde sık karşılaşılan bir mortalite olması nedeniyle erken tanı ve tedavisi önem teşkil eder.

Erken ve geç yenidoğan sepsisi olarak sınıflandırılabilir. Erken neonatal sepsis yaşamın ilk 72 saatinde ortaya çıkan sistemik enfeksiyondur. Çoğunlukla anneden vertikal yolla geçiş söz konusudur. Etyolojide sıklıkla grup B streptokoklar ve gram negatif enterik basiller rol alır. Koryoaminyonit varlığı, annede grup B streptokok taşıyıcılığı, uzamış membran rüptürü erken neonatal sepsis için risk faktörleri arasındadır.

Geç neonatal sepsis yaşamın 72. Saatinden 30. Gününe kadar ortaya çıkan sepsis olarak tanımlanır. Etyolojide koagülaz negatif stafilokoklar, staphylococcus aureus ve gram negatif enterik basiller rol alır. Uzamış yenidoğan yoğunbakım yatışı, invaziv girişimler, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme risk faktörlerini oluşturur (35).

Prematür bebeklerde immün sistemin immatüritesi, daha uzun yenidoğan yoğunbakım ünitesi izlemi ve daha fazla parenteral beslenme gereksinimi olması nedeniyle sepsis daha sık görülmektedir.

Tanıda klinik bulgular ve akut faz reaktanlarından faydalanılsa da sepsis tanısı için altın standart kan kültüründe etken üretilmesidir. Tedavide etkene yönelik antibiyoterapi kullanılır (36).

2.2.7.Hipoglisemi:

Hipoglisemi yenidoğanda sıklıkla karşılaşılan bir metabolik bozukluktur. Enerji ihtiyaçları fazla olmasına rağmen depolarının yetersiz olması, enzimatik reaksiyonlarının yavaş ve immatür olması nedeniyle yenidoğanlar hipoglisemiye yatkındır.

Yenidoğanlarda sürekli beslenmeden aralıklı beslenmeye geçiş nedeniyle doğum sonrası fizyolojik bir hipoglisemi görülür. Bu dönemde kan glukozu postnatal 2. Saatte en düşük değere ulaşır. Beslenme ve endojen kaynakların kullanımı ile dengelenir. Kan glukozunun 25 mg/dL'ye kadar düşebildiği bu fizyolojik hipoglisemi geçiş hipoglisemisi olarak adlandırılır. Semptomatik olmadıkça tedavi gerektirmez (37).

Prematürite, gebelik yaşına göre küçük (SGA) veya büyük (LGA) olma, gestasyonel diyabetli anne bebeği olma, perinatal asfiksi, polisitemi hipoglisemi için risk faktörü oluşturur. Prematürelerde immatüriteye bağlı glukoneogenez ve glukoliz

reaksiyonların yetersiz oluşu, substratların yetersiz oluşu nedeniyle daha sık hipoglisemi görülmektedir. Bu nedenle prematür doğan tüm bebeklerin özellikle de yoğun bakımda izlenmeyen geç preterm bebeklerin hipoglisemi açısından doğum sonrası belirli saatlerde semptomları olmasa bile taranması önerilmektedir.

Hipoglisemi semptomları arasında huzursuzluk, jitteriness, nöbetler, hipotoni, apne ve zayıf emme sayılabilir.

Asemptomatik yenidoğanda doğum sonrası ilk 4 saat kan glukozu sınırı 25mg/dL, 4-24 saatler arasında 35mg/dL, 24 saat sonrasında 47mg/dL olarak kabul edilmektedir. Bu değerlerden daha düşük bulunan ölçümlerde hasta asemptomatikse beslenme sonrası yeniden değerlendirilmesi, iki kez beslenme ile hipogliseminin düzelmemesi halinde intravenöz glukoz infüzyonu önerilmektedir. Hipoglisemi semptomu olan yenidoğanlarda kan glukozunun 40 mg/dL'den düşük ölçülmesi halinde bolus olarak intravenöz glukoz verilmesi, ardından glukoz perfüzyon hızı hesaplanarak intravenöz infüzyon ile devam edilmesi önerilmektedir (38).

2.2.8.Hipotermi:

Yenidoğan bir bebeğin vücut ısısının 36,5 °C altında olması hipotermi olarak adlandırılır. Prematür doğan bebeklerde kahverengi yağ dokusunun yetersiz olması, vücut yüzey alanlarının geniş olması ve immatürite nedeniyle hipotermiye termojenik hormon yanıtının az olmasından ötürü hipotermiye yatkındırlar. Geç preterm bebeklerde hipotermi sıklığı %10 olarak bildirilmiştir (39). Hipotermi ağır respiratuvar distress gibi önemli sorunlara da neden olur. Bu nedenle prematür doğan bebeklerin radyan ısıtıcı altında erken kurulanması, sıcak örtüler ile sarılması ve doğum sonrası izleminde sorun olmazsa hemen anne yanına verilmesi önerilmektedir (40).

2.2.9.Beslenme Problemleri:

Bir yenidoğanın beslenmeyi tolere edebilmesi için emme yutma koordinasyonunu sağlayabiliyor olması ve gastrointestinal sisteminin anne sütünü sindirebilecek matüriteye sahip olması gerekir. Geç preterm bebeklerde, yetersiz matürite nedeniyle term bebeklerden daha sık beslenme güçlüğü nedeniyle tedavi ve yeniden hastane yatışı gereksinimi görülür. Gestasyonel hafta küçüldükçe beslenme intoleransı sıklığı artmaktadır (41).

Geç preterm doğan bebeklerin beslenme güçlüğü nedeniyle hastane yatışlarını azaltmak için, anneye emzirme eğitimi verilmesi ve desteklenmesi, tartı ve bez takibi ile beslenme durumunun yakın monitorizasyonu, gereklilik halinde formül mamalar ile desteklenmesi önerilmektedir (42).

2.3. GEÇ PRETERM BEBEKLERDE MORTALİTE

Geç preterm bebekler nispeten terme yakın görünüşleri ve büyüklükleri nedeniyle term bebeklere yakın olarak değerlendirilse de tüm sistemlerdeki immatürimleri nedeniyle çeşitli hastalıklar açısından term doğan bebeklere göre daha riskli durumdadırlar. Tüm bu morbiditeler ve kimi zaman da erken doğuma sebep olan etken nedeniyle gebelik yaşı düştükçe mortalite oranı artmaktadır.

Tomashek ve arkadaşları tarafından 2007 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çok merkezli bir çalışmada bebek ölümleri üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Erken neonatal (0-6 gün), geç neonatal (7-27 gün) ve neonatal sonrası (28-364 gün) dönemlerdeki bebek ölümleri gebelik haftalarına göre karşılaştırılmış, geç preterm doğan bebeklerin term doğan bebeklere oranla mortalite açısından sırasıyla 6, 3 ve 2 kat daha riskli olduğu gösterilmiştir (43).

Geç preterm bebeklerin en sık ölüm nedenleri arasında konjenital malformasyonlar, immatürite, maternal komplikasyonlar, sepsis ve ani bebek ölüm sendromu sayılabilir. Geç preterm bebeklerin viral solunum yolu hastalıkları, pnömoni, sepsis ve ani bebek ölümü sendromu nedeniyle ölme riskleri term benzerlerine göre artmıştır (44).

Geç preterm olarak doğan bebeklerin yaşamlarının ilk yılı boyunca yakın izlemi, enfeksiyon kontrolü ve aşılama takibi yapılması hayati önem taşımaktadır.

2.4. GEÇ PRETERM BEBEKLERİN UZUN DÖNEM MORBİDİTELERİ

Geç preterm bebeklerin yenidoğan döneminde karşılaştıkları sorunların yanında uzun dönemde de çeşitli morbiditeler açısından daha riskli oldukları ortaya koyulmuştur. Solunumsal problemler, büyüme gelişme geriliği, nörogelişimsel gerilik gibi yaşam kalitesini etkileyecek sorunların yanında geç preterm doğan bebeklerin kısa ve uzun vadede mortalite açısından da term doğan benzerlerine oranla daha riskli

oldukları gösterilmiştir. Tıbbi olanakların gelişmesi ve tanı imkanının artışıyla geç preterm doğumların her geçen gün artması nedeniyle bu bebeklerin uzun vadede karşılaşacağı sorunlar toplum sağlığı açısından da önem arz etmektedir (45).

2.4.1.Solunumsal sorunlar:

Geç preterm bebekler akciğer gelişiminin en hızlı olduğu üçüncü trimesterde, akciğer gelişiminin geç sakküler evresinde dünyaya gelirler. Bu dönemde henüz sürfaktan sentezi ve antioksidan mekanizmalar immatürdür (46). Bu nedenle geç preterm doğan bebekler sıklıkla yenidoğan döneminde RDS, YGT gibi solunumsal morbiditelerle karşılaşır.

Yapılan çalışmalarda geç preterm olarak doğan bebeklerin süt çocukluğu ve oyun çocukluğu döneminde respiratuar sinsityal virüs (RSV) benzeri viral etkenlere bağlı solunum yolu hastalığı geçirme ve bu hastalıklar sırasında hastane yatışı risklerinin term bebeklere göre artmış olduğu bulunmuştur (47).

Geç preterm doğan bebekler sık solunumsal morbiditelerine bağlı olarak yenidoğan döneminde term benzerlerine oranla daha sık mekanik ventilatör desteği alırlar. Bu nedenle uzun dönemde yenidoğan döneminde mekanik ventilasyona bağlı akciğer hasarı beklenen bir sonuçtur. Ayrıca Todisco ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, geç preterm olarak doğan ve hiçbiri mekanik ventilatör desteği almayan 8-15 yaşındaki hastalar ile benzer yaştaki kardeşleri solunum fonksiyonları açısından değerlendirilerek, geç preterm doğan bebeklerin total akciğer kapasiteleri term doğan kardeşlerine göre belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (48). Bu çalışma yenidoğan döneminde herhangi bir solunumsal morbidite yaşamamış geç pretermelerin de akciğer kapasitesinin termelere oranla daha düşük olduğunu göstermesi bakımından değerlidir.

Geç preterm bebeklerin uzun dönem solunumsal sonuçları ile ilişkili risk faktörlerinin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (49).

2.4.2.Büyüme Geriliği:

Erken doğan bebeklerin yakalama büyümesini yaşamın ilk iki yılında gerçekleştirmeleri beklenir. Ancak yapılan çalışmalarda geç preterm doğan bebeklerin büyümelerinin iki yaşından sonra bile term doğan yaşlılarından geri olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmalarda bu bebeklerin düşük ağırlıklı, zayıf ve bodur olma olasılıklarının term doğan benzerlerine göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (50).

Geç preterm doğan bebeklerin uzun vadede term bebeklere oranla büyüme açısından dezavantajlı olmalarının nedeni sık gözlenen beslenme sorunları ve eşlik eden morbiditeler olarak kabul edilmektedir.

Büyüme geriliği olan hastaların mortalite riskinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle riskli grupta olan geç preterm bebeklerin büyüme ve gelişme açısından çocukluk dönemi boyunca yakın takip edilmeleri ve sık doktor kontrolü ile boy kilo ve vücut kitle indeksi persentilleri açısından değerlendirilmeleri önem teşkil etmektedir (45).

2.4.3.Nörogelişimsel Sorunlar:

Beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemin gebeliğin son trimesteri olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar 34. gestasyonel hafta sonrasında beyin korteks hacminin %50'ye yakın bir oranda arttığını ve gelişimin büyük kısmının bu dönemde olduğunu ortaya koymuştur. Gebeliğin son haftaları boyunca beyin olgunlaşması nörogenez, sinaptogenez ve dentritik dallanma ile gerçekleşir. Beyin gelişiminin henüz tamamlanmadığı bu dönemde doğan geç preterm bebeklerin geç dönemde nörogelişimsel olarak term bebeklerden geri olması beklenebilir bir sonuçtur. Antioksidan mekanizmaları henüz gelişmemiş olan bu bebeklerde erken doğumun serbest radikal oluşumunu hızlandırarak serebral korteks hasarlanmasını hızlandırdığı düşünülmektedir. Tüm bunların yanında hipoglisemi, hiperbilirubinemi, İVK gibi yenidoğan döneminde sık görülen sorunların da henüz immatür olan beyni olumsuz etkilenmesi beklenmektedir (45).

Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Uluslararası Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development-NICHD) tarafından 2005 yılında sınırda term ifadesinin terkedilerek geç preterm teriminin kullanılmaya başlanmasıyla tüm dünyada geç preterm olarak doğan bebeklerin erken ve geç sonuçlarını araştıran çalışmalar sıklaşmıştır. Bu çalışmalarda geç preterm olarak doğan bebekleri kısa ve uzun vadede nörogelişimsel sorunların beklediği ortaya koyulmuştur. Bu bebekleri bekleyen sorunlar yaş gruplarına göre farklılık arz etmekle birlikte; erken nörogelişimsel sonuçlar, okul çağı nörogelişimsel sonuçları ve adolesan-yetişkinlik dönemi nörogelişimsel sonuçları olarak sınıflandırılabilir (51).

Erken nörogelişimsel sonuçlar:

Bebeklik ve okul öncesi yaşlarda geç preterm bebeklerin nörogelişimsel sonuçları araştırmacılar tarafından incelenmiş ve geç pretermilerin erken gelişimsel sonuçlar açısından daha dezavantajlı olduğu, serebral felç görülme olasılığının arttığı ve özellikle dil ve konuşma alanında gecikmelerinin daha belirgin olduğu saptanmıştır.

Cheong ve arkadaşları tarafından 2017 yılında yapılan bir çalışmada Bayley-III gelişimsel değerlendirme ölçeği kullanılarak 198 geç preterm ve 183 term bebek düzeltilmiş 2 yaşlarında nörogelişimsel olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada preterm doğan bebeklerin her alanda term bebeklerden daha geri olduğu, en anlamlı farkın ise dil bölümünde olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda bu çalışmada geç preterm olarak doğan bebeklerin sosyal duygusal becerilerinin term doğanlara göre daha geri olduğu ortaya koyulmuştur (52).

Serebral felç gelişmekte olan fetal-yenidoğan beyinde meydana gelen, aktivite kısıtlılıklarına yol açan hareket ve postür gelişimindeki kalıcı bozukluklara verilen isimdir. Serebral patoloji stabildir, ilerleyici olması beklenmez. Hirvonen ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yapılan bir çalışmada bir milyonun üzerinde doğum incelenmiş ve geç preterm doğan hastalarda term doğanlara oranla 6 kat fazla serebral felç görüldüğü saptanmıştır. Gebelik yaşı küçüldükçe serebral felç görülme olasılığı artmıştır. Aynı çalışmada doğum sırasında resüsitasyon uygulanmasının, 1. Dakika APGAR skorunun 7'nin altında olmasının, yenidoğan yoğunbakım yatışı sırasında antibiyotik uygulanmasının ve intrakraniyal kanama öyküsünün serebral felç sıklığını arttırdığı gözlemlenmiştir (53).

Yapılan çalışmalarda geç pretermilerin term doğan çocuklara göre dil ve konuşma alanında belirgin gecikmelerinin olduğu görülmüştür. Rabie ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada geç preterm ve erken term (37+0/7 ile 38+6/7 gestasyonel hafta arasında doğan bebekler) olarak doğan çocukların term olarak doğan çocuklara göre dil ve konuşma alanında geri olduğu, buna rağmen birbirleri arasında fark olmadığı gösterilmiştir (54).

Okul çağı nörogelişimsel sonuçları:

Nörogelişimsel sonuçları değerlendirmede okul çağı dönemi gelecekteki akademik başarıyı, sosyoekonomik durumu ve erişkin yaş sağlığını yansıtması açısından önemlidir. Geç preterm doğan hastalardan okul çağında bulunanlarla yapılan

çalışmalarda okul puanları, özel eğitim gereksinimi ve dil becerileri sıklıkla değerlendirilmektedir. Bu yaş grubunda sosyal ve davranışsal problemler de doğum haftasıyla ilişkili olarak değerlendirilmektedir. Geç preterm olarak doğmanın özellikle dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) açısından risk teşkil ettiği kabul edilmiş bir görüştür. Hatta bu çocukların okul başarılarındaki düşüşün zeka seviyelerinden çok davranışsal sorunları ile ilgili olduğunu savunan yazarlar mevcuttur.

Chyi ve arkadaşları tarafından yapılan ve geç preterm olarak doğan çocuklar ile term olarak doğan çocukları anaokulundan beşinci sınıfa kadar olan dönemde okul başarısı açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada geç preterm olarak doğan çocukların çeşitli alanlarda okul başarı puanlarının term olarak doğanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca geç pretermilerin okul ağı dönemlerinde özel eğitim gereksiniminin de arttığı gösterilmiştir (55).

Lipkind ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayımlanan ve geç pretermiler ile term doğan çocukları okul ağı döneminde standardize edilmiş bir test ile okul başarısı açısından karşılaştıran bir çalışmada geç preterm olarak doğan çocukların %30 daha sıklıkla özel eğitim gereksinimi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışma ile geç preterm olarak doğan çocukların dil ve matematik alanlarında termlere oranla belirgin daha düşük puanlara sahip olduğu gösterilmiştir (56).

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu çocukluk çağında görülen ve dikkatsizlik, aşır hareketlilik, dürtüsellik ile karakterize nörolojik tabanlı bir davranış bozukluğudur. Lindström ve arkadaşları tarafından yapılan ve preterm doğum ile DEHB ilişkisini inceleyen bir çalışmada gestasyonel yaş azaldıkça okul ağı döneminde DEHB görülme olasılığının arttığı saptanmıştır. Geç preterm olarak doğan çocukların 39-41 gestasyonel haftada doğan term bebeklere göre 1.3 kat daha fazla DEHB tanısı aldığı gösterilmiştir (57).

Adölesan ve yetişkinlik dönemi nörogelişimsel sonuçları:

Adölesan dönem ve erişkinlik dönemlerindeki nörogelişimsel sonuçları doğum haftaları ile karşılaştıran çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ancak buna rağmen bulunan az sayıda çalışmanın sonuçları ortak olarak gestasyonel haftanın azalması ile nörogelişimsel olumsuz sonuçlar ilişkili bulunmuştur.

Ekeus ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayımlanan ve 18-19 yaşlarında askere alınan 119,664 genç erkeğin değerlendirildiği bir İsveç çalışmasında kognitif test skorlarının gestasyon yaşı düştükçe anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Aynı çalışmada sosyoekonomik statünün de kognitif fonksiyonlar üzerinde anlamlı bir değişken olduğu bulunmuş, bu karıştırıcı faktör giderildiğinde dahi gestasyonel yaş etkisinin azalmakla birlikte hala ciddiyetini sürdürdüğü bildirilmiştir (58).

Moster ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yayımlanan ve Norveç'te yapılan bir kohort çalışmasında 867,692 yetişkinin ulusal veri tabanından elde edilen bilgileri serebral felç, otizm, mental retardasyon, psikolojik hastalıklar, çalışmaya engel oluşturan medikal engellilik durumları değerlendirilmiş ve gestasyonel yaş küçüldükçe bahsedilen bu durumlarda anlamlı bir artış olduğu saptanmıştır (59).

Gestasyonel yaştan erişkinlik dönemindeki etkilerini inceleyen çalışmalar yorumlanırken yenidoğan bakımının gün geçtikçe iyileştiği ve sonuçların günümüzdeki nörogelişimsel etkilenmeyi yansıtmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Nörogelişimsel etkilenme için risk faktörleri:

Geç pretermilerin nörogelişimsel olarak term benzerlerinden geri olmasının temel patofizyolojisini beynin çok hızlı geliştiği 34-37. Gestasyonel haftalarda doğmuş olmalarının oluşturduğu düşünülmektedir. Buna rağmen bu bebeklerin etkilenmesini arttıran çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır.

Geç preterm bebeğin halen hızla gelişmekte olan beyni iskemi, hipoglisemi, hiperbilirubinemi gibi durumlardan daha çok etkilenmeye açıktır. Yapılan hayvan çalışmalarında bu faktörlerin immatur beyinde hücre ölümüne neden olabileceği gösterilmiştir (60). Aynı zamanda gelişmekte olan beyindeki antioksidan mekanizmaların yetersiz olması sonucu oksijen radikallerinin zararı kaçınılmaz hale gelmektedir.

Yapılan çalışmalarda düşük sosyoekonomik düzey ve sezaryen ile doğumun da bebeğin nörogelişimini olumsuz etkileyeceği ortaya koyulmuştur. Olumsuz nörogelişimsel sonuç ile en yüksek ilişkili olan risk faktörleri gebelik haftası, doğum tartısı, bebeğin yenidoğan yoğun bakım yatışı olması, eşlik eden solunum morbiditeleri ve doğumda resusitasyon uygulanması olarak belirlenmiştir. (61).

Preterm olarak doğan bebeklerin yenidoğan döneminde çekilen beyin manyetik rezonans görüntülemeleri ile ölçülen beyin volümünün, nörogelişimsel sonuçları tahmin etmede etkili olacağını gösteren çalışmalar mevcuttur (62).

2.5. GEÇ PRETERM BEBEKLERİN NÖROGELİŞİMSSEL AÇIDAN TAKİBİ

Geç preterm doğan bir bebekte doğum haftası ve doğum tartısı nörogelişimi etkileyen en önemli faktörler olarak kabul edilse de, hangi bebekte uzun dönemde nörogelişimsel gerilik gelişeceğini ön görmek mümkün olmadığından tüm geç preterm bebeklerin tekrarlayan nörolojik muayene ve nörogelişimsel testler ile yakın takibi gerekmektedir. Bunun için erken ve uzun süreli nörolojik-nöropsikiyatrik ve nörogelişimsel izlem şarttır. Erken ve uzun süreli izlemde amaç, zaman içerisinde ortaya çıkabilecek sorunların erken dönemde tanınarak gerekli önlemlerin alınması, gerekli olması halinde tedavi başlanmasında gecikilmemesidir.

Neonatal dönemde bebeğin dikkatli muayenesi ile ileride gelişebilecek nörolojik kusurlar hakkında kısmen bilgi sahibi olmak mümkündür. Bu nedenle YDYBÜ’de izlenen her bebeğin haftalık nörolojik muayene tekrarlanması önerilmektedir. Yenidoğan bebeğin nörolojik muayenesinde kullanılmak üzere Hammersmith ve Amiel-Tison gibi nörolojik skrolama yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde bebeğin postürü, tonusu, refleksleri, hareket paterni değerlendirilir (63).

Yenidoğan döneminde bebeğin nörolojik muayenesinde atlanmaması gereken bir husus görme ve işitme muayenesidir. Her yenidoğanın rutin muayenesi sırasında görme ve işitme muayenesinin de yapılması önerilmektedir.

Geç preterm bebeklerin bir kısmında erken dönem izleminde kas tonusunda geçici anormallikler izlenebilir. İrritabilite, hipertoni, aşırı boyun ekstansiyonu ve nadiren hipertoni geçici tonus anormalliklerine örnek gösterilebilir. Bunun yanında ilkel reflekslerin kaybolması daha uzun zaman alabilir, gövde tonusunun az olmasına karşın ekstremiteler tonuslarının artmış olması da geç preterm doğan bebeğin geçici nörolojik bulgulardan sayılabilir. Ancak bu geçici nörolojik bulguların 9. aydan sonra devam etmesi halinde bebeğin mutlaka serebral felç açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (64).

Tüm bebeklerde olduğu gibi geç preterm bebeklerde de 3. aydan itibaren *fidgety* hareketler görülmelidir. Bu hareketler bebeğin tüm eklemlerinde meydana gelen küçük amplitüdlü hareketler olarak tanımlanır ve bu hareketlerin 3. aydan itibaren gözlemlenmesi bebeğin nörolojik prognozu hakkında olumlu bilgi verir. Beşinci aydan sonra *fidgety* hareketlerin izlenememesi serebral felç gelişiminin en erken bulgularından olarak kabul edilmektedir.

Tipik olarak iki yaş geç preterm doğan bir bebeğin nörogelişimsel sonuçlarını değerlendirmek için en erken güvenilir dönem olarak kabul edilmektedir. Buna rağmen erken bulguların değerlendirilmesi amacıyla nörolojik değerlendirilmeye erken başlanmalı, yenidoğan sonrası takibinde en az 5 defa olmak üzere; düzeltilmiş dördüncü, sekizinci ve on ikinci aylarda, ikinci yaşında ve okul öncesi dönemde nörolojik ve nörogelişimsel değerlendirilme yapılması önerilmektedir (65).

2.6. ANTENATAL STEROİD UYGULAMASI

Antenatal steroidler günümüzde 34 hafta altı tüm doğumlarda RDS başta olmak üzere yenidoğan morbiditelerinin sıklığını azaltmak için kullanılması önerilen bir tedavidir. 1969 yılında Graham Liggins tarafından doğum zamanının nelerden etkilendiğini araştırmak amacıyla hamile bir koyuna deksametazon verilmesinin ardından bulunmuştur. Deksametazon uygulanan koyunun prematür olarak doğum yaptığı halde fetüsün akciğerlerinde hava bulunması ve solunumsal fonksiyonlarının beklenenden iyi olması üzerine antenatal dönemde uygulanan steroid tedavisinin preterm doğumlarda solunumsal morbiditelerin önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmüş, 1972 yılında Liggins ve Howie tarafından insanlarda yapılan ilk randomize kontrollü çalışma yayınlanmıştır. Sonrasında diğer araştırmacılar tarafından da zenginleştirilen literatür ışığında ANS uygulaması 34 hafta altı doğumlarda rutin uygulanması önerilen bir tedavi haline gelmiştir.

Antenatal steroidler, preterm doğum tehdidi ile karşı karşıya kalan gebelere, erken doğumun yenidoğan üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla doğum öncesi uygulanır. Preterm doğan yenidoğanın kısa dönem morbiditelerinden RDS, İVK ve nekrotizan enterokoliti azaltmaktadır. Aynı zamanda mekanik ventilasyon ihtiyacını, yenidoğan dönemindeki mortaliteyi ve ilk 48 saatteki enfeksiyon riskini de azalttığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (66).

Antenatal steroidlerin 24+0/7 ile 33+6/7 gestasyonel hafta arasında olan ve 7 gün içinde doğum tehdidi ile karşı karşıya olan gebelere rutin olarak uygulanması önerilir. 12 saat ara ile 2 defa 12 mg betametazon olarak intramusküler uygulanır. Tedavinin en etkili olduğu periyod tedavi tamamlandıktan sonra 24 saat ile 7 gün arasındır. 7. günden sonra 14 güne kadar olumlu etkilerin sürdüğü fakat önemli ölçüde azaldığı bilinmektedir. ANS uygulandığı halde doğum gerçekleşmeyen ve halen doğum tehdidi bulunan gebelere WHO tarafından 7 gün sonra, ACOG tarafından 14 gün sonra ek bir doz ANS uygulamasının tekrarlanması önerilmektedir(67-68).

Antenatal steroid tedavisinin gereklilik halinde tek kür olarak uygulanması, 7 gün içinde doğum olmaması ve doğum tehlikesinin devam etmesi durumunda da tek doz olarak kurtarma tedavisi uygulanması önerilmektedir. Tekrarlayan kürlerde ANS kullanımının bebeğin doğum ağırlığını azalttığı gösterilmiştir (69). Yapılan bir çalışmada tek ve çoklu kür ANS tedavisi alan çocuklar karşılaştırılmış ve çoklu kür alanlarda serebral felç görülme olasılığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (70).

2.7. GEÇ PRETERM DOĞUMLARDA ANTENATAL STEROİD

Geç preterm bebeklerde de ANS uygulamasının solunumsal morbiditeler açısından olumlu prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (71).

Otuz dördüncü gestasyonel hafta sonrası ANS uygulaması hakkında görüş birliği bulunmamaktadır. Maternal Fetal Tıp Derneği (SMFM), Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) ve ACOG tarafından 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel haftalarda bulunan ve 7 gün içinde doğum beklenen tekil gebelere uygulanması önerilmektedir (5,72,73). İngiltere merkezli Ulusal Sağlık ve Bakım Mükemmelliği Enstitüsü (NICE) tarafından 34+0/7 ile 35+6/7 gestasyonel haftalar arasında bulunan gebelere uygulanmasının düşünülebileceği belirtilmiştir (74). WHO ise bu haftalar arasında ANS tedavisi uygulanmasını önermemektedir (67). Ülkemizde kadın doğum hekiminin klinik görüşüne göre uygulanma kararı değişmektedir.

Geç pretermilerin preterm popülasyonunun çoğunluğunu oluşturması nedeniyle ANS tedavisi ile ilgili erken ve geç olumsuz etkiler önem kazanmaktadır. Uzun vadede antenatal steroidlerin etkilerini inceleyen çalışmalar son zamanlarda hız kazanmakla birlikte hala yetersizdir.

2.8. ANTENATAL STEROİDLERİN NÖROGELİŞİMSEL ETKİSİ

Antenatal steroidlerin etkileri ile ilgili temel çekince, erken dönem morbiditelerini azalttığı gösterilmiş olsa dahi uzun vadede olumsuz nörogelişimsel sonuçlar ile ilişkili olabileceği şüphesidir. Kortikosteroidler plasenta ve kan beyin bariyerini kolayca geçtiğinden gelişmekte olan fetal beyine olumsuz etkileri olabileceği düşünülmektedir.

Melamed ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yayımlanan ve doğum öncesi herhangi bir dönemde ANS almış olan term bebekleri 5 yaşındayken işitme, görme ve nörokognitif becerileri açısından karşılaştıran bir retrospektif kohort çalışmasında, ANS tedavisi alan çocukların her açıdan tedavi almayan çocuklara oranla daha geri oldukları belirlenmiştir (75).

Räikkönen ve arkadaşları tarafından Finlandiya’da 2006 ile 2017 yılları arasında doğan 670.097 bebek ile yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında, term doğan bebeklerde antenatal steroide maruziyetin mental ve davranışsal sorunlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Preterm bebeklerde ANS alanlarda almayanlara göre mental ve davranışsal sorunlar daha sık saptanmışsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (76).

Literatürde antenatal steroidleri kötü nörogelişimsel sonuç ile ilişkili bulan yayınlar kadar aksini gösteren yayınlar da mevcuttur. Sotiriadis ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yayımlanan ve erken ve orta preterm bebeklerin uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarını değerlendiren bir araştırmada tek kür ANS uygulamasının nörogelişimsel sonuca olumlu etkisi olduğu bulunmuştur. Bu sonuca ANS uygulamasının yenidoğan dönemindeki respiratuvar morbiditeleri ve İVK riskini azaltmasının neden olduğu düşünülmektedir (77).

Chawla ve arkadaşlarının ise 28 gestasyonel hafta ve altında doğan bebeklerle yaptığı bir araştırmada, ANS maruziyeti nörogelişimsel bozukluklara karşı koruyucu etki ile ilişkili bulunmuştur (78).

Gyamfi-Bannerman ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yayımlanan bir çalışmada antenatal dönemde steroid tedavisi almış geç preterm bebeklerin, almayanlara oranla neonatal hipoglisemi geçirme olasılığının 1,6 kat daha fazla olduğu belirlenmiştir(79). Yenidoğan hipoglisemisinin kötü nörogelişimsel sonuç ile direkt ilişkili olduğu bilindiğinden, antenatal steroidlerin olası nörogelişimsel yan etkileri ile

hipoglisemi arasındaki bağlantının da açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.9. BAYLEY III GELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

Erken çocukluk dönemi bireyin erişkinlik dönemi becerilerini kazanmak üzere en hızlı geliştiği dönemdir. Bu dönemde gelişimin izlenmesi, olası bir gecikme durumunda erken tanı konulup müdahale edilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Özellikle gelişim açısından dezavantajlı olabilecek çocukların yakın gelişimsel izlemi gerekmektedir.

Gelişimsel değerlendirme ölçümlerinin standardize edilmesi için uluslararası düzeyde çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Bu ölçeklerden en sık kullanılan ve güvenilir olanlarından biri Bayley III Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğidir. İlk olarak Nancy Bayley tarafından 1969 yılında geliştirilmiş, 1993 ve 2006 yıllarında güncellenerek Bayley III testi oluşturulmuştur. Çocuk ile değerlendirici arasında etkileşimi ve bir dizi görevden elde edilen gözlemleri içerir. Görevler temel yanıtlardan daha karmaşık olanlara kadar çeşitlilik gösterir.

Bayley III testi temel olarak bilişsel, dil ve motor olarak 3 alt testten oluşur. Bilişsel test çocuğun rol yapma, nesnelere dikkatini verme ve nesne arama becerilerini ölçer. Dil testi çocuğun nesne tanıma, insanlarla iletişime geçme becerilerini ölçer. Dili anlama ve kullanma, yönergeleri takip etme ve nesneleri tanıma değerlendirilir. Motor test çocuğun büyük ve küçük kas gruplarını kullanarak tırmanma, zıplama nesneleri tutma ve kullanma becerisini ölçer.

Testin sosyal-duygusal ölçek ve davranış ölçeği olarak isimlendirilen ve isteğe bağlı olarak uygulanan iki alt testi daha bulunmaktadır. Sosyal-duygusal ölçek çocuğun başkalarıyla ilişki kurma ve yaşına uygun oyunlarda yer alma becerilerini ölçer. Davranışsal ölçek ise kuralları takip etme, işbirliği yapma ve yeni durumlara uyum sağlama becerilerini ölçmektedir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Kliniği ve Gelişimsel Pediatri Polikliniğinde 2021-2023 yılları arasında gerçekleştirildi. Tek merkezli retrospektif kohort çalışması olarak planlandı. Yapılan güç analizinde G-power programı kullanıldı ve %95 güven aralığı %5 hata payı ile her gruba 39 hasta alınması gerekli bulundu. Çalışma protokolü Helsinki Prensiplerine göre oluşturuldu ve Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SUAM) Etik Kurulu tarafından 2176 karar numarası ile onaylandı.

Hastanemizde Ocak 2019-Aralık 2020 arasında 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel haftaları arasında doğan bebekler doğumhane dosyalarından belirlendi. Bu bebekler antenatal steroid uygulanmış olanlar (ANS+): doğumdan önce 7 gün içinde 12 saat ara ile 2 doz betametazon tedavisi ya da bir doz hatırlatma dozu yapılmış olan hastalar ve antenatal steroid uygulanmamış olanlar (ANS-): Hiç betametazon maruziyeti bulunmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya son adet tarihinden emin olunamayan hastalar, majör konjenital anomalileri veya perinatal asfiksi öyküsü olan hastalar, sevk edilen hastalar, ANS kürünü tamamlamadan doğumu gerçekleştiren hastalar, ANS uygulanması sonrası 7 günü geçtiği halde hatırlatma dozu yapılmamış olan hastalar, hastaneye gelemeyen, testi tamamlayamayan ve velisi çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar dahil edilmedi.

Çalışmanın kriterlerine uyan hastaların iletişim bilgileri hastanenin veri tabanından alınarak ulaşıldı, çalışmanın amacı ve yapılacak test ile ilgili ayrıntılı bilgi verilerek gelişimsel test yapılmak üzere hastaneye davet edildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların velilerine bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatıldı.

Olgularla ilgili; doğum tarihi, cinsiyet, gestasyonel hafta (son adet tarihine göre), APGAR skoru, doğum şekli (sezaryen/vajinal doğum), doğumdaki antropometrik ölçümleri (tartı, boy, baş çevresi), gebelik yaşına göre doğum ağırlığı (gebelik yaşına göre normal, küçük, büyük), resusitasyon ihtiyacı (yok, pozitif basınçlı ventilasyon, entübasyon, göğüs kompresyonu), yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yatış süresi, endikasyonu ve solunum desteği alma süresi bilgileri hasta dosyalarından ve epikrizlerinden elde edilerek kayıt edildi. Olguların maternal özellikleri; anne yaşı,

doğum sayısı, anne baba arası akrabalık durumu, bilinen hastalıkları, erken doğum endikasyonu, ilaç-sigara kullanım öyküleri hasta dosyasından kayıt edildi.

Yapılan gelişimsel değerlendirmenin ardından hastaların antropometrik ölçümleri (boy ve kilo) alındı. Tüm hastaların antropometrik ölçümleri aynı kişi tarafından alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Hastaların boy, kilo ve VKİ değerlerinin yaşlılarına göre standart sapma skorları (SDS) Olcay Neyzi Türk çocuğu persentil değerleri 2015 verilerini kullanan ceddcozum.com sitesi aracılığıyla hesaplanarak kayıt edildi.

Olguların her birine aynı pediatri hekimi tarafından ayrıntılı fizik muayene ve nörolojik muayene uygulandı. Kronik hastalıkları, düzenli ilaç kullanımları sorgulanarak kayıt edildi. Hastaların gelişimsel sonucunu etkileyebileceğinden görme sorunları (kıırma kusuru, geçirilmiş operasyon, gözlük kullanımı ve prematüre retinopatisi (ROP) durumları) ve işitme sorunları (yenidoğan işitme taraması sonuçları, işitme cihazı kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküsü) sorgulanarak kayıt alındı.

Olguların hastanemize başvurularında deneyimli tek bir çocuk gelişimi uzmanı tarafından Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeği uygulandı. Bilişsel, dil ve motor değerlendirmeleri yapıldı. Bayley III testi yapan değerlendiricinin hastaların ANS durumu hakkında bilgisi bulunmamaktaydı.

İstatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartile range) yanı sıra Shapiro – Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakıldı, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Hastanemizde 34+0/7 ile 36+6/7 gestasyonel haftaları arasında doğmuş geç preterm bebeklerden ANS uygulanan ve uygulanmayan 24-42 ay arasında toplam 80 bebeğe Bayley III gelişimsel testi uygulandı.

4.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ANS+ ve ANS- grupları demografik verileri bakımından karşılaştırıldığında her iki grup arasında hasta yaşı ve cinsiyeti bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. ANS+ olan grubun muayene sırasında yaş ortalaması $31,2 \pm 7,06$ ay iken, ANS- olan grubun yaş ortalaması $30,3 \pm 7,89$ ay saptandı. Doğum ağırlıkları ortalaması, doğum boyu ve baş çevresi ANS uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük saptandı ($p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,006$). ANS- grubun daha çok YDYBÜ yatışı ihtiyacı olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$). Her iki grubun resusitasyon ihtiyaçları, YDYBÜ yatış süreleri, solunum ihtiyaçları arasında anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 1)

Tablo 1. Grupların demografik özelliklerinin ve erken dönem sonuçlarının karşılaştırılması

		ANS (-) n:40		ANS (+) n:40		p
Hasta yaşı (ay)	Ort±SS	30,3±7,89		31,2±7,06		0,592*
Cinsiyet	Kız	21	52,50%	15	37,50%	0,178+
	Erkek	19	47,50%	25	62,50%	
Gestasyonel Hafta		35+3		35+5		0,572+
Apgar 1 Dakika	Ort±SS	6,5±0,85		6,48±0,85		0,895*
Apgar 5 Dakika	Ort±SS	8,43±0,84		8,53±0,85		0,598*
Doğum Şekli	NSD	6	15,00%	8	20,00%	0,556+
	C/S	34	85,00%	32	80,00%	
Doğum Ağırlığı	Ort±SS	2856,63±371,4		2446,25±418,8		0,0001*
Doğum Boyu	Ort±SS	47,5±1,85		45,66±2,51		0,0001*
Doğum Baş Çevresi	Ort±SS	34,05±1,43		33,11±1,55		0,006*
Resüsitasyon İhtiyacı	Resüsitasyon (-)	34	85,00%	34	85,00%	1+
	PBV	6	15,00%	6	15,00%	
YDYBÜ yatış ihtiyacı	YDYBU (-)	16	40,00%	35	87,50%	0,005+
	YDYBU (+)	24	60,00%	5	12,50%	
YDYBÜ yatış süresi	Ort±SS	8,54±5,05		8,97±7,2		0,699‡
	Median (IQR)	7,5 (4,25-10,75)		7 (3-15)		
Solunum desteği ihtiyacı	Solunum Desteği (-)	22	55,00%	25	62,50%	0,116+
	Solunum Desteği (+)	18	45,00%	15	37,50%	
Solunum süresi	Ort±SS	3,83±2,36		3,72±3,84		0,215‡
	Median (IQR)	3 (2,75-4,25)		2 (1-5,5)		

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi + Ki Kare testi

ANS- grubunda YGT ve beslenme intoleransı nedeniyle YDYBÜ yatışı gerekliliği dağılımları ANS+ grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,036$, $p=0,032$). Ancak hiperbilirubinemi, sepsis, hipoglisemi tanılarının dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. (Tablo 2)

Tablo 2. Grupların yenidoğan yoğun bakım yatış endikasyonlarının karşılaştırılması

Neonatal tanıları	ANS (-) n:40		ANS (+) n:40		p
Yok	16	40,00%	5	12,50%	-
Hiperbilirubinemi	5	12,50%	5	12,50%	0,231+
Sepsis	0	0,00%	1	2,50%	0,286†
YGT	24	60,00%	18	40,00%	0,036+
Hipoglisemi	1	2,50%	1	2,50%	0,481†
Beslenme İntoleransı	3	7,50%	0	0,00%	0,032†
Diğer	0	0,00%	1	2,50%	0,286†

+ Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi

Gruplar arasında antenatal özellikler açısından fark yoktu (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların antenatal özellikleri bakımından karşılaştırılması

		ANS (-) n:40		ANS (+) n:40		p
Annenin Yaşı (yıl)	Ort±SS	32,58±6,4		30,03±6,13		0,073*
Gravida	Median (IQR)	3 (2-4)		2 (1-3)		NA
Parite	Median (IQR)	2 (2-3)		2 (1-2)		NA
Prenatal takip	Yok	1	2,50%	0	0,00%	0,998‡
	Var	39	97,50%	40	100,00%	
Akrabalık	Yok	33	82,50%	35	87,50%	0,531+
	Var	7	17,50%	5	12,50%	
Kardeş sayısı	Median (IQR)	1 (1-2)		1 (0-1)		NA
Annenin gestasyonal hastalığı	Yok	27	67,50%	26	65,00%	-
	G. Hipertansiyon	2	5,00%	0	0,00%	0,215‡
	GHT-GDM İnsülin	1	2,50%	0	0,00%	0,458‡
	Preeklampsi	0	0,00%	4	10,00%	0,134‡
	GDM İnsülin	2	5,00%	3	7,50%	0,998+
	GDM Diyet	4	10,00%	1	2,50%	0,342‡
	Hipotiroidi	2	5,00%	2	5,00%	0,998+
	Diğer	2	5,00%	3	7,50%	0,997+
Erken Doğum Endikasyonu	Ağrılı Doğum Eylemi	25	62,50%	27	67,50%	0,815+
	Su Gelişi	9	22,50%	6	15,00%	0,567+
	Preeklampsi	1	2,50%	5	12,50%	0,203‡
	Plesanta Previa	1	2,50%	2	5,00%	0,999‡
	Oligo/Anhidroamnios	1	2,50%	0	0,00%	0,999‡
	Fetal Distres	1	2,50%	0	0,00%	0,999‡
	Diğer	2	5,00%	0	0,00%	0,439‡

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi + Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi

NA: non-aplicable

Her iki grubun güncel muayenede yaşlarına göre tartı boy ve vücut kitle indeksleri, ek hastalıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların muayene bulguları açısından karşılaştırılması

		ANS (-) n:40		ANS (+) n:40		p
Tartı	Ort±SS	13,27±2,29		13,9±2,46		0,243*
Tartı SDS	Ort±SS	-0,11±0,79		0,13±1,07		0,333‡
	Median (IQR)	-0,03 (-0,67-0,41)		0,07 (-0,58-0,75)		
Boy	Ort±SS	92,35±9,77		93,36±7,55		0,606*
Boy SDS	Ort±SS	0,18±1,22		0,31±0,83		0,624‡
	Median (IQR)	0,25 (-0,92-1,07)		0,32 (-0,18-1,01)		
VKİ	Ort±SS	15,51±1,5		15,84±1,5		0,317*
VKİ SDS	Ort±SS	-0,41±0,98		-0,18±1,05		0,329‡
	Median (IQR)	-0,39 (-1,09-0,12)		-0,3 (-0,81-0,38)		
Ek hastalık	Yok	35	87,50%	32	80,00%	0,363+
	Var	5	12,50%	8	20,00%	
İlaç kullanımı	Yok	38	95,00%	36	90,00%	0,396+
	Var	2	5,00%	4	10,00%	
Fizik Muayenede patoloji	Yok	39	97,50%	39	97,50%	1+
	Var	1	2,50%	1	2,50%	
İşitme Sorunu	Yok	35	87,50%	37	92,50%	0,456+
	Var	5	12,50%	3	7,50%	
Görme Sorunu	Yok	35	87,50%	38	95,00%	0,235+
	Var	5	12,50%	2	5,00%	

*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi + Ki Kare testi †Fisher's Gerçeklik testi

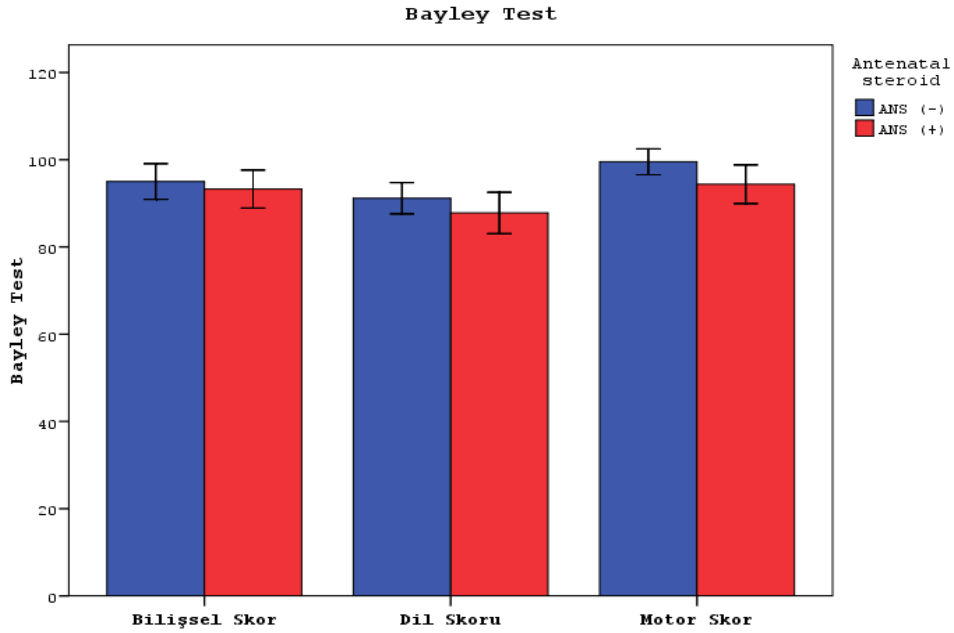
4.2. GELİŞİMSEL VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yapılan Bayley III test sonuçları karşılaştırıldığında ANS+ olan grubun bilişsel skor ortalamasının 93,25, dil skoru ortalamasının 88,8, motor skor ortalamasının ise 97,38 olduğu görülmüştür. ANS- olan grubun ise bilişsel skor ortalaması 94,25, dil skoru ortalaması 90,18, motor skor ortalaması 99,53 saptandı. Bu iki grubun ortalama skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (Tablo 5, Şekil 1)

Tablo 5. Grupların Bayley III skorları açısından karşılaştırılması

BAYLEY Test		ANS (-) n:40	ANS (+) n:40	p*
Bilişsel Skor	Ort±SS	94,25±12,81	93,25±13,61	0,555
Dil Skoru	Ort±SS	90,18±11,18	88,8±14,81	0,254
Motor Skoru	Ort±SS	99,53±9,32	97,38±13,8	0,154

*Bağımsız t testi



Şekil 1. Grupların Bayley III skorları açısından karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda antenatal steroid uygulanan ve uygulanmayan geç preterm öyküsü olan 24-42 ay arasında çocuklar Bayley III testi ile nörogelişimsel olarak değerlendirilmiştir. Antenatal steroid uygulamasının erken çocukluk döneminde olumsuz nörogelişimsel etkilenmeye sebep olmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda ANS alan hastaların doğum ağırlıkları, doğum boy ve baş çevreleri ANS almayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur. Murphy ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayımlanan bir çalışmada 2304 preterm infant ANS tedavisi alma durumlarına göre iki gruba ayrılarak doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada ANS alımının doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresinde azalmaya sebep olduğu saptanmıştır (92). Çalışmamızda hastaların güncel muayene sırasında ölçülen ağırlık, boy ve baş çevreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması doğumda görülen farkın 2 yaşına kadar kapandığını ve daha düşük doğum ağırlığı ile doğan bu çocukların yaşlıklarını yakaladığını göstermektedir. Literatürde ANS alımının erken çocukluk dönemindeki antropometrik ölçümleri etkilemediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (85).

Geç preterm bebeklerde ANS maruziyeti ile hiperbilirubinemi ve hipoglisemi sıklığı arasındaki ilişki 2014 yılında yayımlanan bir retrospektif kohort çalışmasında değerlendirilmiştir. 6675 geç ve orta preterm bebek ile yapılan bu çalışmada ANS maruziyetinin hiperbilirubinemi riskini 3,2 kat, hipoglisemi riskini ise 1,6 kat arttırdığı gösterilmiştir (87). 2011 yılında 320 adet geç ve orta preterm bebekle yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ise ANS uygulamasının YGT sıklığını değiştirmede, hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi ihtiyacını ise azalttığı bulunmuştur (88). 2016 yılında ANS uygulanan ve uygulanmayan geç preterm ile yapılan bir diğer çalışmada ise ANS uygulamasının solunumsal morbiditeleri azaltmasının yanında sepsis ve beslenme güçlüğü sıklığında değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir (89). Literatürdeki çalışmalarda geç pretermelerde beslenme intoleransı ve YGT sıklığının gebelik haftası azaldıkça arttığı gösterilmiştir (90, 91). Çalışmamızda ise ANS uygulamasının sepsis, hipoglisemi ve hiperbilirubinemi sıklığını değiştirmede tespit edilirken; ANS uygulanmayan hastalarda YGT ve beslenme intoleransı sıklığının daha fazla olduğu izlenmiştir.

Antenatal steroidlerin erken dönem morbiditelerini azalttığı çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (66, 81, 82). Bunun yanında geç dönem etkileri hakkında yeterli çalışma olmaması, özellikle nörogelişimsel sorunlarla ilişkili olabileceği yönündeki şüpheler nedeniyle geç pretermelerde ANS uygulaması hala tartışmalıdır. Jinekoloji rehberlerinin fikir birliğine varamaması nedeniyle pratikte geç pretermelerde ANS uygulaması hekimin klinik görüşüne göre değişmektedir (67,72-74).

Lee ve arkadaşları tarafından Güney Kore’de ülke çapında yapılan ve 2023 yılında yayınlanan çalışmada 2007-2010 yılları arasında ikiz gebelikten geç preterm olarak doğan çocuklar karşılaştırılmıştır. 10.078 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 2196’sı ANS uygulanmış grubu oluştururken 7882’si ise uygulanmamış olan grubu oluşturmuştur. Hastalar nörogelişimsel prognozları bakımından otizm, serebral felç, konuşma bozuklukları ve tanımlı gelişimsel bozukluklar açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmada geç preterm dönemde doğan ikizler üzerinde ANS uygulanmasının olumsuz nörogelişimsel sonuç ile ilişkisi bulunamamıştır (83).

Gyamfi-Bannerman tarafından Kaliforniya’da geç pretermelerde antenatal steroidin nörogelişimsel sonuçlarının değerlendirilmesi için bir prospektif randomize kontrollü çalışma yapılarak 2023 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada geç preterm olarak doğan 2831 yenidoğan takibe alınmış ve 6 yaşını geçtiklerinde 949’una (479 ANS uygulanmış, 470 plasebo) Diferansiyel Yetenek Ölçeği 2. Baskısı uygulanmıştır. Çalışmada ANS uygulanan grupta neonatal hipoglisemi sıklığında artış rapor edilmişse de her iki grup arasında nörogelişimsel açıdan anlamlı farklılık bulunamamıştır (84).

Bu çalışmaların dışında Melamed ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir retrospektif kohort çalışmasında Kanada Ontario’da 2006-2011 yılları arasında doğan term bebekler incelenmiştir. Bu çalışmada belirtilen tarihler arasında doğan 529.205 term bebek doğum öncesi herhangi bir dönemde antenatal steroide maruz kalma durumuna göre iki gruba ayrılmıştır. Hastaların 5432’si ANS maruziyeti olan grubu oluştururken 523.782’si ANS maruziyeti olmayan grubu oluşturmuştur. Hastalar 5 yaşında iken işitme, görme ve nörokognitif becerileri açısından karşılaştırıldığında, ANS tedavisi alan çocukların tedavi almayan çocuklara oranla bu 3 kategoride de anlamlı olarak daha geri oldukları belirlenmiştir (75).

Ülkemizin geç pretermelerde antenatal steroidin uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarını inceleyen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu çalışmaların ilki Ösken tarafından İstanbul'da 2021 yılında yayınlanmış ve 80 geç preterm bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Antenatal steroid maruziyetlerine göre iki gruba ayrılan hastalar Bayley III testi ile nörogelişim açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (85).

Ülkemizdeki bir diğer çalışma ise 80 geç preterm doğan bebeği 6-9 yaş aralığında karşılaştırmış olup bizim çalışmamız ile aynı merkezde yapılmıştır. Bu çalışmada nörogelişimsel değerlendirme için Stanford-Binet zeka testi kullanılmış olup ANS alan ve almayan gruplar arasında literatüre benzer şekilde anlamlı farklılık saptanmamıştır (86).

Çalışmamızda geç preterm doğum öyküsü olan ve muayene sırasında 24-42 aylar arasında bulunan 80 hastaya Bayley III gelişimsel testi uygulanmış ve sonuçlarında ANS alan ve almayan gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı örneklem büyüklüğünün geniş olmamasıdır. Bu nedenle daha geniş örneklem ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Preterm doğumlar içinde geç preterm doğumların en büyük grubu oluşturduğu ve antenatal steroid uygulamasının geç preterm doğumlarda erken dönem morbiditelerini azalttığı bilinmektedir. Çalışmamızda ANS uygulamasının geç pretermelerin erken çocukluk döneminde nörogelişimsel sonuçlarına olumsuz etkisi olmadığı saptandığından, geç preterm doğumlarda ANS uygulaması önerilebilir. Ancak bulgularımızın daha geniş örneklem içeren ve daha uzun süre takip edilen çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda hastanemizde geç preterm olarak doğan bebekler antenatal steroid alma durumlarına göre iki gruba ayrılarak 24-42 ay aralığında Bayley III gelişimsel değerlendirme ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonucunda ANS uygulaması ile erken çocukluk döneminde nörogelişimsel sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda ANS + olan grubun doğum ağırlıkları, doğum boyları ve baş çevreleri ANS – olan gruba göre daha küçüktü ($p=0,0001$, $p=0,0001$, $p=0,006$). ANS uygulanmamış olan grubun YDYBÜ yatışı ihtiyacının ANS uygulanmış gruba göre fazla olduğu saptandı ($p=0,005$). ANS uygulanmayan grubun beslenme intoleransı ve YGT tanıları ile YDYBÜ yatışı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,032$, $p=0,036$).

Gruplar arasında maternal komorbiditeler, muayene öncesi antropometrik ölçümleri, fizik muayenede patoloji saptanma durumu açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda geç pretermelerde antenatal steroid uygulamasının erken çocukluk döneminde nörogelişimsel olarak olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Güncel bilgiler ile değerlendirildiğinde geç preterm doğumlarda antenatal steroid kullanımı önerilmek ile birlikte ileri çalışmalara gereksinim mevcuttur.

7. KAYNAKLAR

1. Engle, W. A., Tomashek, K. M., Wallman, C., & Committee on Fetus and Newborn. (2007). "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*, 120(6), 1390-1401.
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1207-14.
3. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 1994 Feb 28-Mar 2;12(2):1-24.
4. Antalyalı, M., & Sezik, M. (2011). Antenatal kortikosteroid uygulamalarındaki güncel gelişmeler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(4), 144-149.
5. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):e102.
6. Weiss, L. G., Oakland, T., & Aylward, G. P. (Eds.). (2010). *Bayley-III clinical use and interpretation*. Academic Press.
7. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*, 371(9606), 75-84.
8. Behrman, R. E., & Butler, A. S. (2007). *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*.
9. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006 Sep;118(3):1207-14.
10. Stewart, D. L., Barfield, W. D., Cummings, J. J., Adams-Chapman, I. S., Aucott, S. W., Goldsmith, J. P., ... & Puopolo, K. M. (2019). Updates on an at-risk population: late-preterm and early-term infants. *Pediatrics*, 144(5).
11. Vohr, B. (2013). Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clinics in perinatology*, 40(4), 739-751.
12. Watchko, J. F. (2006). Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clinics in perinatology*, 33(4), 839-852.
13. Lauer BJ, Spector ND. Hyperbilirubinemia in the newborn. *St. Christopher's Hospital for Children, Philadelphia, PA, USA*. 2011;32(8):341-349.
14. Kemper, A. R., Newman, T. B., Slaughter, J. L., Maisels, M. J., Watchko, J. F., Downs, S. M., ... & Russell, T. L. (2022). Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. *Pediatrics*, 150(3).
15. Türk Neonatoloji Derneği, Yenidoğan Sarıllıklarında Yaklaşım, İzlem Ve Tedavi Rehberi 2022.
16. Maisels, M. J., Watchko, J. F., Bhutani, V. K., & Stevenson, D. K. (2012). An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation. *Journal of perinatology*, 32(9), 660-664.

17. Bhutani, V. K., Wong, R. J., & Stevenson, D. K. (2016). Hyperbilirubinemia in preterm neonates. *Clinics in perinatology*, 43(2), 215-232.
18. Okumura, A., Kidokoro, H., Shoji, H., Nakazawa, T., Mimaki, M., Fujii, K., ... & Shimizu, T. (2009). Kernicterus in preterm infants. *Pediatrics*, 123(6), e1052-e1058.
19. van de Bor, M., van Zeben-van der Aa, T. M., Verloove-Vanhorick, S. P., Brand, R., & Ruys, J. H. (1989). Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age: results of a national collaborative survey. *Pediatrics*, 83(6), 915-920.
20. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants: pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88(6): 455–458.
21. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health.* 2016;45(5):558-68
22. Guglani, L., Lakshminrusimha, S., & Ryan, R. M. (2008). Transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics in review*, 29(11), e59-e65.
23. Derneği, T. N. Term Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Tanı, Tedavi Ve Korunma Rehberi.
24. Strang, L. B. (1991). Fetal lung liquid: secretion and reabsorption. *Physiological Reviews*, 71(4), 991-1016.
25. Brown, M. J., Olver, R. E., Ramsden, C. A., Strang, L. B., & Walters, D. V. (1983). Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *The Journal of physiology*, 344(1), 137-152.
26. Hjalmarson, O. (1981). Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders: A Prospective Study 1. *Acta Paediatrica*, 70(6), 773-783.
27. Kheir, A. E., & Ahmed, T. A. (2016). Prevalence, risk factors and short term outcome of infants with transient tachypnea of the newborn in sudan. *Eur J Pharm Med Res*, 3(10), 23-6.
28. Dani, C., Reali, M. F., Bertini, G., Wiechmann, L., Spagnolo, A., Tangucci, M., & Rubaltelli, F. F. (1999). Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology. European Respiratory Journal*, 14(1), 155-159.
29. Cleveland, R. H. (1995). A radiologic update on medical diseases of the newborn chest. *Pediatric radiology*, 25(8), 631-637.
30. Özlü, F., Tunç, A., Yıldızdaş, H. Y., & Büyükkurt, S. (2017). Geç prematüre doğan bebeklerin postnatal ilk 15 günde karşılaştıkları sorunların değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 60(2), 39-54.
31. Sahni, R., & Polin, R. A. (2013). Physiologic underpinnings for clinical problems in moderately preterm and late preterm infants. *Clinics in perinatology*, 40(4), 645-663.
32. Reuter, S., Moser, C., & Baack, M. (2014). Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in review*, 35(10), 417.
33. Eichenwald, E. C., Watterberg, K. L., Aucott, S., Benitz, W. E., Cummings, J. J., Goldsmith, J., ... & Wang, K. S. (2016). Apnea of prematurity. *Pediatrics*, 137(1).

34. Zhao, J., Gonzalez, F., & Mu, D. (2011). Apnea of prematurity: from cause to treatment. *European journal of pediatrics*, 170(9), 1097-1105.
35. Türk Neonatoloji Derneği (2018). Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı Ve Tedavi Rehberi.
36. Cantey, J. B., & Milstone, A. M. (2015). Bloodstream infections: epidemiology and resistance. *Clinics in perinatology*, 42(1), 1-16.
37. Aliefendioğlu, D., Çoban, A., Hatipoğlu, N., Ecevit, A., Arısoy, A. E., Yeşiltepe, G., ... & Özek, E. (2018). Yenidoğanda hipoglisemiye yaklaşım: Türk Neonatoloji ve Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Dernekleri uzlaşısı raporu. *Türk Pediatri Arşivi*, 53(Supp: 1), 224-233.
38. Straussman, S., & Levitsky, L. L. (2010). Neonatal hypoglycemia. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 17(1), 20-24.
39. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*.2010;304:419-25.
40. Ferda, Ö. Z. L. Ü., Ali, T. U. N. Ç., & Yıldızdaş, H. Y. (2017). Geç prematüre doğan bebeklerin sorunları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 26(4), 521-539.
41. Fanaro, S. (2012). Strategies to improve feeding tolerance in preterm infants. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25(sup4), 46-48.
42. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Türk Neonatoloji Derneği Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2014. Ankara, Türk Neonatoloji Derneği, 2014.
43. Tomashek, K. M., Shapiro-Mendoza, C. K., Davidoff, M. J., & Petrini, J. R. (2007). Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *The Journal of pediatrics*, 151(5), 450-456.
44. Shapiro-Mendoza, C. K., Tomashek, K. M., Kotelchuck, M., Barfield, W., Weiss, J., & Evans, S. (2006, April). Risk factors for neonatal morbidity and mortality among “healthy,” late preterm newborns. In *Seminars in perinatology* (Vol. 30, No. 2, pp. 54-60). WB Saunders.
45. Dong, Y., & Yu, J. L. (2011). An overview of morbidity, mortality and long-term outcome of late preterm birth. *World Journal of Pediatrics*, 7(3), 199-204.
46. Joshi, S., & Kotecha, S. (2007). Lung growth and development. *Early human development*, 83(12), 789-794.
47. Resch, B., & Paes, B. (2011). Are late preterm infants as susceptible to RSV infection as full term infants?. *Early human development*, 87, S47-S49.
48. Todisco, T., De Benedictis, F. M., Iannacci, L., Baglioni, S., Eslami, A., Todisco, E., & Dottorini, M. (1993). Mild prematurity and respiratory functions. *European journal of pediatrics*, 152(1), 55-58.
49. Kotecha, S. J., Dunstan, F. D., & Kotecha, S. (2012, April). Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* (Vol. 17, No. 2, pp. 77-81). WB Saunders.

50. Santos, I. S., Matijasevich, A., Domingues, M. R., Barros, A. J., Victora, C. G., & Barros, F. C. (2009). Late preterm birth is a risk factor for growth faltering in early childhood: a cohort study. *BMC pediatrics*, 9(1), 1-8.
51. Woythaler, M. (2019, February). Neurodevelopmental outcomes of the late preterm infant. In *Seminars in fetal and neonatal medicine* (Vol. 24, No. 1, pp. 54-59). WB Saunders.
52. Cheong, J. L., Doyle, L. W., Burnett, A. C., Lee, K. J., Walsh, J. M., Potter, C. R., ... & Spittle, A. J. (2017). Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA pediatrics*, 171(4), e164805-e164805.
53. Hirvonen, M., Ojala, R., Korhonen, P., Haataja, P., Eriksson, K., Gissler, M., ... & Tammela, O. (2014). Cerebral palsy among children born moderately and late preterm. *Pediatrics*, 134(6), e1584-e1593.
54. Rabie NZ, Bird TM, Magann EF, Hall RW, McKelvey SS. ADHD and developmental speech/language disorders in late preterm, early term and term infants. *J Perinatol*. 2015 Aug;35(8):660-4. doi: 10.1038/jp.2015.28. Epub 2015 Apr 2. PMID: 25836321.
55. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr* 2008;153(1):25-31
56. Lipkind HS, Slopen ME, Pfeiffer MR, McVeigh KH. School-age outcomes of late preterm infants in New York City. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:222.e1-6.
57. Lindström K, Lindblad F, Hjern A. Preterm birth and attention-deficit/hyperactivity disorder in schoolchildren. *Pediatrics*. 2011 May;127(5):858-65.
58. Ekeus C, Lindström K, Lindblad F, Rasmussen F, Hjern A. Preterm birth, social disadvantage, and cognitive competence in Swedish 18- to 19-year-old men. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e67-73.
59. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2008 Jul 17;359(3):262-73.
60. Bhutta AT, Anand KJ. Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes. *Trends Neurosci*. 2001 Mar;24(3):129-30; discussion 131-2.
61. Martínez-Nadal S, Demestre X, Schonhaut L, Muñoz SR, Sala P. Impact of neonatal morbidity on the risk of developmental delay in late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2018 Jan;116:40-46.
62. Cheong JL, Thompson DK, Spittle AJ, Potter CR, Walsh JM, Burnett AC, Lee KJ, Chen J, Beare R, Matthews LG, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW. Brain Volumes at Term-Equivalent Age Are Associated with 2-Year Neurodevelopment in Moderate and Late Preterm Children. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:91-97.e1.
63. Mercuri E, Guzzetta A, Laroche S, Ricci D, vanhaastert I, Simpson A, Luciano R, Bleakley C, Frisone MF, Haataja L, Tortorolo G, Guzzetta F, de Vries L, Cowan F, Dubowitz L.

- Neurologic examination of preterm infants at term age: comparison with term infants. *J Pediatr*. 2003 Jun;142(6):647-55.
64. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB, Ranzi A, Prechtl HF. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 May;156(5):460-7.
 65. Gücüyener K, Kazancı E Geç Preterm ve Erken Term Bebeklerin Nörolojik İzlemi Türkiye Klinikleri *J Pediatr Sci*. 2014;10(4):35-42
 66. 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 Mar 21;3(3):CD004454.
 67. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva: World Health Organization; 2015.
 68. Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No. 713: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstet Gynecol*. 2017 Aug;130(2):e102-e109.
 69. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol*. 2012 May;119(5):917-23.
 70. Wapner RJ, Sorokin Y, Mele L, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, Peaceman AM, Leveno KJ, Malone F, Caritis SN, Mercer B, Harper M, Rouse DJ, Thorp JM, Ramin S, Carpenter MW, Gabbe SG; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids. *N Engl J Med*. 2007 Sep 20;357(12):1190-8.
 71. Dimitriou G, Fouzas S, Georgakis V, Verveniotti A, Papadopoulos VG, Decavalas G, Mantagos S. Determinants of morbidity in late preterm infants. *Early Hum Dev*. 2010 Sep;86(9):587-91.
 72. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Aug;215(2):B13-5.
 73. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Mar;144(3):352-355.
 74. NICE guideline of Preterm labour and birth, 20 November 2015
 75. Melamed N, Asztalos E, Murphy K, Zaltz A, Redelmeier D, Shah BR, Barrett J. Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: a population-based study. *BMJ Open*. 2019 Sep 30;9(9):e031197.

76. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*. 2020;323(19):1924–1933.
77. Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G. Neurodevelopmental Outcome After a Single Course of Antenatal Steroids in Children Born Preterm: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015 Jun;125(6):1385-1396.
78. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, Stoll BJ, Carlo WA, Saha S, Das A, Laptook AR, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr*. 2016 Dec 1;170(12):1164-1172.
79. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, McKenna DS, Clark EA, Thorp JM Jr, Chien EK, Peaceman AM, Gibbs RS, Swamy GK, Norton ME, Casey BM, Caritis SN, Tolosa JE, Sorokin Y, VanDorsten JP, Jain L; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1311-20.
80. Weiss, L. G., Oakland, T., & Aylward, G. P. (Eds.). (2010). Bayley-III clinical use and interpretation. Academic Press.
81. Dr. Anshu Baser, Dr. Sushil Kumar. Maternal and fetal outcome of administration of corticosteroids in late preterm period. *Int J Clin Obstet Gynaecol* 2023;7(1):144-148.
82. Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(2):95-9.
83. Lee, J., Jung, Y. M., Wi, W. Y., Bae, J., Park, C. W., Park, J. S., ... & Cho, G. J. (2023). Long-Term neurodevelopmental outcome after antenatal corticosteroid in late-preterm twin neonates: nationwide study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 228(1), S26.
84. Gyamfi-Bannerman, C. (2023). Neurodevelopmental outcomes after late preterm antenatal corticosteroids: the alps follow-up study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 228(1), S764-S765.
85. Ösken, E. Geç prematüre bebeklerde antenatal steroid tedavisinin nörogelişimsel sonuçlara etkisinin değerlendirilmesi Uzmanlık Tezi, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, 2021.
86. Piyade, S. Antenatal steroid uygulanmış ve uygulanmamış geç pretermilerin erken ve orta çocukluk döneminde (6-9 yaş) nörogelişimsel değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, 2023.
87. Kate E. Pettit, Susan H. Tran, Erin Lee & Aaron B. Caughey (2014) The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27:7, 683-686,

88. Porto AM, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ*. 2011 Apr 12;342:d1696.
89. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita AT, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, McKenna DS, Clark EA, Thorp JM Jr, Chien EK, Peaceman AM, Gibbs RS, Swamy GK, Norton ME, Casey BM, Caritis SN, Tolosa JE, Sorokin Y, VanDorsten JP, Jain L; NICHD Maternal–Fetal Medicine Units Network. Antenatal Betamethasone for Women at Risk for Late Preterm Delivery. *N Engl J Med*. 2016 Apr 7;374(14):1311-20.
90. Asadi, S., Bloomfield, F. H., & Harding, J. E. (2019, November). Nutrition in late preterm infants. In *Seminars in Perinatology* (Vol. 43, No. 7, p. 151160). WB Saunders.
91. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Tangucci M, Spagnolo A. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one-year prospective study. *Italian Group of Neonatal Pneumology. Acta Paediatr*. 1998 Dec;87(12):1261-8.
92. Murphy, Kellie E. MD; Willan, Andrew R. PhD; Hannah, Mary E. MDCM; Ohlsson, Arne MD; Kelly, Edmond N. MB; Matthews, Stephen G. PhD; Saigal, Saroj MD; Asztalos, Elizabeth MD; Ross, Susan PhD; Delisle, Marie-France MD; Amankwah, Kofi MD; Guselle, Patricia MSc; Gafni, Amiram DSc; Lee, Shoo K. MB, BS; Armson, B. Anthony MD. Effect of Antenatal Corticosteroids on Fetal Growth and Gestational Age at Birth. *Obstetrics & Gynecology* 119(5):p 917-923, May 2012