



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**NÖROPROTEKTİF AMAÇLI MAGNEZYUM SÜLFAT
UYGULANAN VE UYGULANMAYAN GEBELERİN
BEBEKLERİNDE BAKILAN PERİFERİK KAN KALSİYUM
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hakan NAZİK**

ADANA-2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA ŞEHİR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

**NÖROPROTEKTİF AMAÇLI MAGNEZYUM SÜLFAT
UYGULANAN VE UYGULANMAYAN GEBELERİN
BEBEKLERİNDE BAKILAN PERİFERİK KAN KALSİYUM
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hakan NAZİK**

ADANA-2018

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince hiçbir yardımını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini bizlerle fedakarca paylaşan, bize ilham ve cesaret veren, insani, mesleki ve bilimsel açıdan kendisinden çok şey öğrendiğim, hayat ve hekimlik tecrübelerini kendime örnek aldığım, öğrencisi olmuş olmaktan onur duyduğum ve bundan sonraki mesleki hayatımda birlikte çalışma özlemini duyacağım, tez danışmanım ve Sayın Hocam Doç. Dr. Hakan Nazik'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mütevazı ve etik duruşuyla örnek aldığım, başarılı klinik ve akademik tecrübelerini yorulmadan bizlerle paylaşan, Sayın Prof. Dr. Oğuz Yücel'e çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden hayata ve hekimliğe dair çok kıymetli bilgiler öğrendiğim Prof. Dr. Ekrem Salmaz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitim süremiz boyunca bize bir hekimde olması gereken tüm özellikleri kendi duruşu ve hasta yönetimiyle gösteren, bunun yanı sıra vicdani, ahlaki konularda bize tam anlamıyla yol gösteren ve uzun yıllar kendisiyle iletişim kurmayı istediğim çok değerli hocam Doç. Dr. Raziye Narin'e çok teşekkür ederim.

Bölümümüzde Jinekolojik Onkoloji kliniğinde görev yapan akademik ve sosyal anlamda asistanları hiç yalnız bırakmayan yüksek enerjisiyle motivasyonumuzu hep yüksek tutan Doç. Dr. Mehmet Ali Narin'e çok teşekkür ederim.

Bizlere klinik deneyimlerini ve en güncel bilgilerini aktarmakla yetinmeyen, aynı zamanda bir hekimlik ve insanlık duruşu inşa etmemizde emeği sonsuz olan Uzman Dr. Sevdâ Baş'a çok teşekkür ederim.

Asistanlık sürem boyunca her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, vaktimizin büyük bir kısmının geçtiği hastane ortamında aslında ortak bir hayat paylaştığım, sevgili eş kıdemim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve uzman hekimlere teşekkür ederim.

Birlikte ekip ruhuyla çalıştığımız hemşire, sekreter sağlık çalışanlarına ve asistanlık sürem boyunca eğitimime katkıda bulunan ve çok şey öğrendiğim hastalarımın teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde yanımda olup sabır ve sevgi ile beni destekleyen anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

Hayatı birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum, tez dönemimde tüm sıkıntılarımda bana destek olan sevgili eşim Soner Kaya'ya ve hayatımın anlamı biricik kızım Karaca Kaya'ya teşekkür ederim.

Dr. Fatma KAYA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preterm Doğum Epidemiyolojisi	4
2.2. Prematürite	6
2.2.1. Prematüre Doğum Nedenleri	6
2.3. Prematüre Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri	7
2.4. Prematüre Bebeğin Sorunları	8
2.4.1. Apne	8
2.4.2. Respiratuar Distres Sendromu	9
2.4.3. Isı Regülasyon Bozukluğu	10
2.4.4. Patent Duktus Arteriozus	11
2.4.5. Beslenme Problemleri ve Nekrotizan Enterokolit	11
2.4.6. Metabolik Problemler	12
2.4.6.1. Hipoglisemi ve Hiperglisemi	12
2.4.6.2. Hipokalsemi	13
2.4.6.3. Prematür Osteopenisi ve D Vitamini Eksikliği	18
2.4.6.4. Hiperbilirubinemi	18
2.4.7. Perinatal Asfiksi ve Hipoksik-İskemik Ensefalopati	19
2.4.8. Neonatal Sepsis	20
2.4.9. Germinal Matriks ve İntraventriküler Kanama	22
2.4.10. Bronkopulmoner Displazi (BPD)	22
2.4.11. Hematolojik Problemler	23
2.5. Prematüre Bebeklerin Nörogelişimi	24
2.5.1. Prematüre Bebek İzlemi	26
2.5.2. İzlem Süresi ve Değerlendirme Dönemi	27
2.5.3. Geçici Nörolojik Problemler	27
2.5.4. Serebral Palsi	28
2.5.5. Posthemorajik Hidrosefali	29
2.5.6. Mental Retardasyon	30
2.5.7. İşitme Kaybı	30
2.5.8. Dil Gelişimi ile İlgili Sorunlar	31
2.5.9. Davranışsal Gelişim ile İlgili Sorunlar	31
2.5.10. Öğrenme Güçlükleri	32
2.6. Gebelerde Magnezyum Sülfat Kullanımı	32
2.6.1. Magnezyum Sülfat ve Nöroproteksiyon	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM	37
3.1. Nöroprotektif MgSO ₄ Uygulaması ve Grupların Belirlenmesi	38
3.2. İstatistiksel Yöntem	38

3.3. Hasta Değerlendirme Formu	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Prematüre Bebeklerin ve Annelerin Demografik Özellikleri.....	40
4.2. Grupların Perinatal Özellikleri.....	42
4.3. Hastaların Gruplara Göre İlk 24 Saatteki Kan Gazı ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	43
4.4. Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	44
4.5. Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	44
4.5.1. Gruplar Arasında Mekanik Ventilasyon İhtiyaçları ve Solunum Desteği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	44
4.5.2. Hastaların Sürfaktan İhtiyaçlarının Karşılaştırılması.....	45
4.5.3. Gruplar Arasında Prematüreliliğin Getirdiği Problemlerinin Değerlendirilmesi.....	45
4.5.4. Hastaların Nutrisyonel Durumlarının Karşılaştırılması	46
4.5.5. Hastaların Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu İhtiyaçlarının Karşılaştırılması	46
4.5.6. Hastaların İlk 24 Saatte Bakılan Periferin Kan Kalsiyum Değerlerinin Karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR.....	54
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZGEÇMİŞ	68

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 2.1. Kernikterusun klinik bulguları.....	19
Tablo 2.2. Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler	25
Tablo 2.3. Serebral palside doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası risk faktörleri.....	29
Tablo 4.1. Prematür bebeklerin ve annelerin demografik özellikleri	41
Tablo 4.2. Grupların perinatal özellikleri.....	42
Tablo 4.3. Hastaların gruplara göre ilk 24 saatteki kan gazı ve biyokimyasal parametreleri	43
Tablo 4.4. Hastaların yatışının 1. günündeki hematolojik parametreler	44
Tablo 4.5. Hastaların gruplara göre ventilasyon gereksinimi parametreleri	44
Tablo 4.6. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.7. Hastaların beslenme parametreleri	46
Tablo 4.8. Hastaların transfüzyon gereksinimleri	47
Tablo 4.9. Hastaların ilk 24 saatte bakılan periferik kan kalsiyum düzeyleri.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 4.1. Yenidoğan kalsiyum düzeyi 48



KISALTMALAR

ADDA	: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	: Gebelik Yaşına Uygun
ANS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
B.E	: Baz Açığı
BK	: Beyaz Küre
BPD	: Bronkopulmoner Displazi
CPAP	: Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı
ÇDDA	: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	: Düşük Doğum Ağırlıklı
EMR	: Erken Membran Ruptürü
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
GM	: Germinal Matriks
GM-İVK	: Germinal Matriks İntraventriküler Kanama
Hb	: Hemogloblin
HFOV	: Yüksek Frekanslı Ventilasyon
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IUGR	: İntrauterin Büyüme Gelişme Geriliği
İVK	: İntraventriküler Kanama
MgSO₄	: Magnezyumsülfat
N/G	: Nazogastrik
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NP	: Nöroprotektif
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
Plt	: Platelet (Trombosit)
PNS	: Prenatal Steroid
PVL	: Periventriküler Lökomalazi
RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
SGA	: Gebelik Yaşına Göre Küçük
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon

ÖZET

Nöroprotektif Amaçlı Magnezyum Sülfat Uygulanan ve Uygulanmayan Gebelerin Bebeklerinde Bakılan Periferik Kan Kalsiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Amaç: Günümüzde hızla ilerleyen bilimsel gelişmelerle beraber prematüre doğan bebeklerde mortalite ve morbidite oranları belirgin olarak azalmaktadır. Prematüre bebeklerde azalan mortalite oranlarıyla birlikte serebral palsi gibi kronik nörolojik problemler arttığından, serebral palsi insidansını azaltan yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Bunlardan biri de prenatal dönemde preterm doğum riski olan gebelere nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat uygulamasıdır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda prematür doğan bebeklerde serebral palsi insidansının anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada preterm dönemde magnezyum sülfat uygulanan ve uygulanamayan gebelerin prematür doğan bebeklerinde ilk 24 saatte periferik kanda bakılan kalsiyum düzeylerinin etkilenip etkilemediğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada, 1 Temmuz 2016 - Ocak 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde doğan ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan 33 gestasyon hafta ve altında doğan, preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanan 30 prematüre bebek ve preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanamayan 30 prematüre bebek olmak üzere, toplam 60 prematüre bebeğin yenidoğana yatışının ardından rutin bakılan periferik kan biyokimyasındaki kalsiyum düzeyleri ile demografik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Veri toplama işlemi retrospektif olarak dosya tarama şeklinde gerçekleştirildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS version 16.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların periferik kan kalsiyum düzeyleri $MgSO_4$ alan grupta daha yüksek olarak saptandı ($p<0,001$). $MgSO_4$ alamayan grubun resusitasyon ihtiyacı anlamlı düzeyde yüksek çıktı ($p<0,05$). Olguların 1. saatteki kan gazı parametrelerinden ph, BE ve pCO_2 değerleri $MgSO_4$ alan grupta anlamlı daha iyi tespit edildi ($p<0,001$). $MgSO_4$ alamayan grubun beslenmeye başlanma zamanı anlamlı daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$).

Sonuç: Serebral palsi insidansını azaltması nedeniyle prenatal dönemde anneye uygulanan nöroprotektif $MgSO_4$ 'ın etki mekanizması ve kısa vadede olumlu etkileri tam olarak bilinilmemektedir. Çalışmamızda $MgSO_4$ alan gruptaki hastaların prematür doğan bebeklerindeki kan kalsiyum düzeyleri anlamlı oranda yüksek çıktığı tespit edildi. Klinik ve laboratuvar bulgularında, nöroprotektif magnezyum sülfat uygulamasına bağlı olabileceği düşünülen anlamlı sonuçlar saptanmış olsa da, daha fazla hasta sayısı ile daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, Magnezyum sülfat, Nöroprotektif amaçlı Magnezyum sülfat, Prematüre bebeklerde kan kalsiyum düzeyi, Serebral Palsi, Prognoz.

ABSTRACT

The Effect of Magnesium Sulphate Application on the Peripheral Blood Calcium Level which is examined in the first 24 Hours after the Birth Of The Babies Whose Mothers Have The Risk Of Preterm Delivery Who Had Received Magnesium Sulphate With Neuroprotective Purpose

Purpose: Today, the mortality and morbidity rates of premature infants are decreasing significantly thanks to the rapid progressive scientific developments. As the chronic problems like cerebral palsy increases together with the decreasing mortality rates of premature infants, the approaches that reduce the incidence of cerebral palsy have become a current issue. One of these is the application of magnesium sulphate with neuroprotective purpose to the pregnant that have the risk of preterm delivery during the prenatal period. It was shown in the studies which had been conducted for this purpose that the incidence of cerebral palsy decreased significantly in premature infants. It was aimed in this study to find out whether calcium levels which are checked in the peripheral blood in the first 24 hours of the premature infants whose mothers had been given or couldn't be given magnesium sulphate in the preterm period are affected or not.

Material and method: This study was conducted with 30 premature infants whose mother had received magnesium sulphate during the preterm period and 30 premature infants whose mothers hadn't received magnesium sulphate during the preterm period, 60 premature infants in total who were born in the Clinic of Obstetrics and Gynaecology, Adana Numune Training and Research Hospital of the University of Health Sciences between July 1, 2016 and January 2018. These infants were born at the 33rd gestation week and below and were taken to the Pediatrics Clinics just after their birth. Following their admission to the Clinic of Newborn, their calcium levels in the peripheral blood biochemistry which is checked routinely, their demographic, clinical and laboratory data were evaluated. Data collection was performed in the form of file scanning retrospectively. SPSS Version 16.0 was used in the analysis of the data.

Findings: The peripheral blood calcium levels of the patients were found higher in the group which received MgSO_4 . ($p < 0.001$). The need for resuscitation of the group which couldn't receive MgSO_4 was found significantly high ($p < 0.05$). Ph, BE and pCO_2 values, blood gas parameters, were found significantly better in the 1st hour of the cases in the group which received MgSO_4 ($p < 0.001$). The time to start nourishment of the group which couldn't receive MgSO_4 was determined significantly higher ($p < 0.05$).

Result: As it decreases the incidence of cerebral palsy, the effect mechanism of neuroprotective MgSO_4 which is applied to the mother during the prenatal period and its positive effects in short-term period are not known implicitly. In our study, it was revealed that the blood calcium levels of the premature infants of the group which received MgSO_4 were significantly high. Despite the meaningful results which are thought to be depending on the neuroprotective magnesium sulphate application are

obtained in the clinical and laboratory findings, it is necessary to conduct more extensive researches with a higher number of patients.

Keywords: Premature, Magnesium Sulphate, Magnesium Sulphate with Neuroprotective purpose, Blood Calcium Levels of Premature Infants, Cerebral Palsy, Prognosis.



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Perinataloji ve neonataloji alanındaki gelişmeler, antenatal steroid uygulaması, eksojen sürfaktan uygulaması, yenidoğanlara özgül ventilatörlerin kullanılmaya başlanması gibi gelişmeler ile yenidoğan bebeklerin yaşatılma oranları artmaktadır. Son yıllarda çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin oranı %44'ten %65'e yükselmiştir. Ancak çok düşük ağırlıklı preterm bebekler son yıllardaki gelişmelere rağmen halen intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP) ve prematür anemisi gibi prematürel morbiditeleri açısından ciddi risk altındadır.¹

Major nörolojik problemlerden olan serebral palsiye en çok eşlik eden risk faktörleri prematürel ve düşük doğum ağırlığıdır. Serebral palsi motor ve/veya postür bozuklukları ile seyreden, genelde mental retardasyonun eşlik ettiği ilerleyici olmayan bir hastalık grubudur. Serebral palsi prevalansı 2/1000 canlı doğumdur.²

Fetüsün beyin gelişimi özellikle 20-32 gebelik haftalarında çok hızlıdır. Preterm bebeğin beyni özellikle bu dönemdeki olası zararlı etkenlerden en fazla zararı görmektedir.³

Magnezyum sülfatın nöroprotektif etkisi üzerine son yıllarda oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre son 24 saatte tedavi gören 24-32. haftalar arasındaki fetüslerde belirgin derecede azalmış serebral palsi oranı ve azalmış ağır motor disfonksiyon kaybı oranına rastlanmıştır.⁴

Magnezyum sülfatın fetal nöroprotektif etkisinin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır ancak çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular magnezyum sülfatın NMDA reseptörlerini bloke ederek hipoksik iskemik beyin hasarını azalttığını ve kalsiyum antagonist gibi işlev görerek hücre içine kalsiyum akışını azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfatın ayrıca vazodilatator etki göstererek vasküler insitabilyiteyi azalttığı, hipoksik hasardan koruduğu, antiapoptotik etkisinin olduğu ve serbest oksijen radikallerinden beyni koruduğu ortaya konulmuştur.⁵

İntra-uterin dönemde fetal kalsiyum-fosfor transportunun %80'i özellikle üçüncü trimesterde gerçekleşmektedir. Üçüncü trimester ortalarında 100-120 mg/kg/gün kalsiyum ve 70 mg/kg/gün fosfor birikimi olmaktadır.⁶

Hipokalsemi serum total kalsiyum düzeyinin term bebekte <8 mg/dL (2 mmol/L), preterm bebekte <7 mg/dL (1.75mmol/L) veya iyonize kalsiyumun <3.0-4.4 mg/dL (0.75-1.1 mmol/L) olmasıdır. Hiperkalsemi serum kalsiyum düzeyinin 11 mg/dL (2.75 mmol/L) üzerinde olması veya iyonize Ca düzeyinin 5.6 mg/dL (1.4 mmol/L) üzerinde olmasıdır.

Bu çalışmada, antenatal dönemde nöroproteksiyon amaçlı MgSO₄ uygulanan ve uygulanamayan gebelerin canlı doğan bebeklerinde ilk 24 saatte bakılan periferik kan kalsiyum düzeyleri karşılaştırılarak MgSO₄ uygulamasının yenidoğan kalsiyum mekanizmasını etkileyip etkilemediğini ve kısa dönem prognoz üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Erken doğum; doğum kilosuna bakılmaksızın, 20. gebelik haftasından sonra, 37. gebelik haftası tamamlanmadan gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır. Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin tüm dünyada en önde gelen nedenidir. Kesin nedeni tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte preterm doğum oranları artmaktadır. Preterm doğuma bağlı perinatal komplikasyonların azaltılması için yüksek riskli grubun belirlenmesi ve preterm eylemin erken öngörülmesi büyük önem arz etmektedir. Preterm doğuma neden olan patofizyolojik olaylar tamamen bilinmemekle birlikte desidual kanama, uterusun aşırı gerilmesi ve muhtemelen fetal veya maternal stres nedeni ile ortaya çıkan hormonal değişiklikleri içerebilir. Preterm doğum için tanımlanmış çok sayıda risk faktörü bulunmaktadır. Daha önceki preterm doğum öyküsü, serviks boyunda kısalma, gebelikler arası sürenin kısa olması, servikal cerrahi öyküsü, bazı gebelik komplikasyonları (gebelikte kanama, çoğul gebelik) ve ayrıca gebelik öncesi maternal kilo düşüklüğü, gebelikte sigara içilmesi gibi faktörler preterm doğum riskini artırmaktadır. Obstetrik öykünün yanı sıra servikal uzunluğun ve şeklin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi, servikte vajinal bakteriyel vajinoziz varlığı, servikovajinal sıvıda fetal fibronektin ölçümü gibi biyokimyasal belirteçlerin düzeyleri preterm eylem öngörüsünde kullanılan tarama testleridir. Ancak, henüz spontan preterm doğumun öngörülmesinde kullanılabilecek, klinik olarak güvenilebilir tek bir belirteç bulunmamaktadır.

Preterm doğumların %80'i spontan preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü nedeni ile; geriye kalan %20'lik bölümü ise maternal ve fetal sorunlar nedeni ile oluşmaktadır.⁷ Son yıllarda yapılan çalışmalarda, plasental zarlardaki subklinik enfeksiyon ve inflamasyonun preterm etiyolojisindeki rolü giderek önem kazanmıştır. Preterm doğum yapan gebelerin plasental zarlarından, termde doğum yapan gebelere oranla iki-dört katı kadar mikrobiyal organizmalar izole edilmiştir.⁸ Her ne kadar öngörü ve tanıda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile servikal uzunluk ve açıklık ölçümü, bakteriyel vajinoz aranması veya fetal fibronektin taraması önerilmişse de hiçbirinin perinatal sonuçları düzelttiği gösterilememiştir.

Preterm doğum ve preterm doğum tehdidi tanımları uniform değildir. Bir tanıma göre 20-37. haftalar arasında membranların intakt, TVUSG de servikal uzunluğun 20-

30mm, servikal açıklığın <20mm ve uterin kontraksiyonların (1 saatte 6 veya daha fazla kontraksiyon) saptanması gerekmektedir.⁹

Terminolojik olarak preterm doğum sınıflaması, gestasyonel yaşa göre: Geç preterm doğum, 32-<34 haftalar arası; erken preterm doğum, 28-<32.haftalar arası; çok erken preterm doğum, <28 hafta şeklindedir. Doğum ağırlığına göre ise düşük doğum ağırlıklı; <2500gr, çok düşük doğum ağırlıklı <1500gr, aşırı düşük doğum ağırlıklı<1000gr olarak sınıflandırılmıştır.¹⁰

30 haftadan sonra meydana gelen doğumlarda sağ kalım oranı %90'ın üzerinde olduğundan, 30-36 arası haftalarda neonatal morbidite ön plana çıkmaktadır. Preterm doğan yenidoğanda görülen sorunlar organ immatüritesine bağlıdır. Kısa dönem morbiditeleri respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, sepsis ve patent duktus arteriosus iken; uzun dönem morbiditeleri serebral palsy, mental retardasyon ve prematür retinopatisidir. Bu morbiditelerin riski direkt olarak gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile orantılıdır.¹¹

2.1. Preterm Doğum Epidemiyolojisi

Erken doğum sıklığı değişik serilerde tüm gebeliklerin %7-12'sinde bildirilmiştir. Preterm doğum insidansı ırklara göre değişmekte olup; beyaz ırkta %8,8 iken, siyah ırkta %18,9'a çıkmaktadır.¹² Özellikle 30. gebelik haftasından önceki doğumlarda respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama, sepsis riski ve perinatal mortalite yüksektir.

Preterm doğuma sebep olan çok sayıda maternal ve fetal etken vardır. Preterm membran rüptürü, preeklamsi, ablasyo plesenta, çoğul gebelik, plesenta previa, fetal büyüme kısıtlılığı, aşırı veya yetersiz amniyotik sıvı hacmi, fetal anomaliler, koryoamniyonit, servikal yetmezlik, diyabet, astım, ilaç suistimali ve pyelonefrit gibi anneye ait tıbbi problemler preterm doğum ile ilişkilidir. Preterm doğuran kadınlarda daha sık bildirilen maternal özellikler: siyah ırktan olmak, düşük sosyoekonomik yaşam şartları, kötü beslenme, periodontal hastalık, kötü ağız hijyeni, gebelik öncesi düşük ağırlık, anne yaşının 18'den küçük veya 35'den büyük olması, ağır egzersiz, yüksek şahsi stres düzeyi, anemi (hemoglobin <10 g/dl), sigara içimi, kokain kullanımı, genitoüriner enfeksiyon veya kolonizasyon, geçirilmiş servikal cerrahi veya servikal

anormallik, uterus anomalisi veya fibroidler, aşırı uterin kontraktilite, 1 cm'den daha fazla prematür serviks açıklığı veya %80'den fazla silinme ve preterm doğum öyküsüdür. Preterm doğumlar, bu klinik hastalıklar ile anne ve fetüsü riske sokan faktörlerin varlığı temeline dayanan; spontan ve endike preterm doğum olmak üzere ikiye ayrılır.¹³

Endike preterm doğumlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doğumların %25'ini oluşturmaktadır. Gebelik devam ettiği takdirde Anne veya fetüs için ya da her ikisi için kabul edilemez risk oluşturacak olan tıbbi ve obstetrik koşullarda yapılmaktadır. Endike preterm doğumda en sık tanılar: preeklamsi (%40), fetal distres (%25), intrauterin büyüme kısıtlılığı (%10), plasental abruptio (%7)'dur.¹⁴

Bu noktada kabul etmek gerekir ki preterm doğum ve bu risk faktörlerinin birçoğu ile aralarındaki sebep-sonuç ilişkilerini ortaya koymak çok zordur, çünkü birçok preterm doğum risk faktörü olmadan meydana gelmektedir. Ayrıca, preterm doğumla sonuçlanan bazı obstetrik komplikasyonların etkilerini ortaya koymak, sebep-sonuç ilişkisini dokümanete etmek de çok zordur ve preterm doğum ile ilgili de yeterli hayvan deneyleri yoktur.¹⁵

Spontan preterm doğumlarda yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar, preterm doğumun doğum anındaki gebelik yaşı ve izleyen gebeliklerde tekrarlayan preterm doğum olasılığı açısından 2 farklı şeklini ortaya koymaktadır.¹⁶

32. haftadan önce doğumlar sıklıkla enfeksiyon ile ilişkilidir ve bebek için uzun süreli morbitide daha siktir. Sonraki gebeliklerde tekrarlayan preterm doğum olasılığı daha yüksektir. 32. haftadan sonraki doğumlar genellikle artmış uterin kontraksiyon frekansı, polihidramniyoz veya çoğul gebelik sonucunda artan uterus hacmi ile sıklıkla birlikte olup, enfeksiyonla veya uzun süreli morbitide ile komplike olma olasılığı daha düşüktür ve biraz daha düşük nüks riski taşımaktadır.¹⁶

Erken doğumun önlenmesi için kullanılan tokolitik ilaçların yaygınlaşmasına karşın, dünyada erken doğum sıklığında belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Bunun başlıca nedeni erken doğum olgularının yaklaşık %40'ında¹⁷ maternal ve fetal nedenlerden dolayı erken doğumun uygun olması, diğer bir etken de tokolitik ilaçlar ile doğumun engellendiği olguların çoğunun 37. gebelik haftasından önce doğurmalarıdır.

2.2. Prematürite

Prematürite 37. gestasyonel haftanın tamamlanmasından önce veya son adet tarihinin ilk gününden sayılarak 259. günden önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır.¹⁸

Preterm bebekler gestasyonel haftasına göre; aşırı derecede prematüre bebekler (28 gebelik haftasının altında), ileri derecede prematüre bebekler (28 gebelik haftası-32 gebelik haftası arasında), orta derecede prematüre bebekler (32-33 gebelik haftası 6 gün arasında), geç prematüre bebekler (34 gebelik haftası ve 36 gebelik haftası 6 gün arasında) olarak sınıflandırılmaktadır.¹⁹

2.2.1. Prematüre Doğum Nedenleri

Prematüre doğumun etiyolojisi multifaktöriyeldir. Maternal, plasental, uterin ve fetal faktörler arasında ciddi bir etkileşim sonucu preterm eylem oluşmaktadır. Prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği ve düşük sosyoekonomik durum arasında güçlü bir bağlantı vardır. Prematüre doğumların bir kısmında neden tam olarak belirlenememektedir. Ancak uzun yıllardır bilinen pek çok risk faktörü vardır.¹⁹

Pretermatüre doğumun saptanabilen nedenleri:

1) Demografik riskler:

- a. Yaş ve ırk: 17 yaş altında, 35 yaş üstünde olmak ve beyaz ırk dışından olmak
- b. Düşük sosyoekonomik ve kültürel düzey

2) Davranışsal riskler:

- a. Sigara tüketimi, alkol veya diğer madde bağımlılığı
- b. Beslenme bozukluğu
- c. Aşırı fiziksel aktivite ve ağır egzersiz

3) Gebelik öncesi medikal riskler:

- a. Prenatal bakım eksikliği
- b. Prematüre doğum hikayesi: İki gebelik arasındaki sürenin 6 aydan kısa olması prematüre doğum riskini %30-60 oranında artmaktadır. Ailede prematüre doğum hikayesi olması prematüre doğum için yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir.

c. Uterusa ait anatomik bozukluklar

d. Servikal yetmezlik

4) Gebeliğe bağlı komplikasyonlar:

- a. oul gebelik
- b. Amniyotik sıvı volüm anomalileri (oligohidroamnios, polihidroamnios)
- c. Vajinal kanamalar
- d. Plasental Nedenler: Plasenta previa, abrupsiyo plasenta, plasental yetmezlik.
- e. Fetal sorunlar: Yardımcı üreme teknolojisi, in vitro fertilizasyon, fetal distres, konjenital anomaliler, eritroblastozis fetalis, non-immun hidrops.²⁰
- f. Enfeksiyonlar (koryoamniyonit, idrar yolu enfeksiyonları, bakteriyel vajinozis, *Listeria monocytogenes*, grup B streptokok) ve sistemik hastalıklar (siyanotik kalp hastalığı, diabetes mellitus, böbrek hastalıkları, sistemik lupus erimatozus, hipertroidizm, astım, preeklampsi, eklampsi).
- g. Erken membran rüptürü
- h. Travma
- i. Abdominal cerrahi²¹

Prematüre doğumların önlenmesi için çok fazla sayıda çalışma yapılmasına rağmen bu doğumları önleyebilecek sınırlı sayıda tedavi seçeneği bulunmaktadır. Bunlar arasında progesteron uygulaması (oral yada vaginal), servikal serklaj, sınırlı sayıda embriyo transferi, çoğul gebeliklerin önlenmesi ve tokolitik ajanların uygulanması yer almaktadır. Tüm bunlara rağmen preterm doğumların çok büyük bir kısmında neden hala net bilinmemektedir. Bu nedenle bu riskleri taşıyan gebelerin önceden belirlenmesi ve yakın izlem yapılması ve erken müdahale edilmesi çok önemlidir.²⁰

2.3. Prematüre Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri

Prematüre bebekler matür bebeklere göre hipotermi açısından daha fazla risk altındadırlar bunun önde gelen sebepleri kahverengi yağ dokusunun ve kas kitlesinin matür bebeklere kıyasla daha az olmasıdır. Bunun yanı sıra vücut ağırlıklarına kıyasla cilt yüzey alanının matür bebeklerden daha fazla olması, prematüreleri hipotermi riski ile karşı karşıya bırakır. Yüksek mortalite ve morbiditeye neden olduğu için hipotermiden kaçınmak çok önemlidir. Akciğerlerin morfolojik ve fizyolojik gelişimini tamamlayamamasından dolayı solunum sorunları prematür yenidoğanların en sık karşılaşılan ve müdahale edilmesi gereken problemlerindendir. Santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım sistemi merkezlerinin matüritesini tamamlamasına bağlı, santral

apne ve bradikardi yine sık rastlanan prematür yenidoğan problemlerindendir. Serebral damarların immatür olması intraventriküler kanamalara neden olmaktadır. Prematür yenidoğanların enfeksiyonlara yatkınlığı matür bebeklere göre bariz biçimde artmıştır. Böbrek glomerullerindeki ve kılcallardaki immatürasyona bağlı sıvı elektrolit bozuklukları da sık gözlenmektedir ve özellikle gebelik haftası <32 hafta olan pretermelerde daha fazla önem kazanmaktadır. Pretermelerin glomerüler filtrasyon hızları term bebeklerden daha düşüktür. İnsensibl sıvı kayıpları solunum sayısı ve yüzey alanından direk etkilendiği için term bebeklere göre daha fazla olmaktadır. Fototerapi alması, çevre ısısının yüksek olduğu ortamda izlenmesi, ventilasyon ihtiyacı da yenidoğanın insensibl sıvı kayıplarının artmasına sebep olmaktadır. Bu kayıplar uygun şekilde yerine konulmazsa, kolaylıkla elektrolit dengesi bozularak ve hipernatremik dehidratasyon, metabolik asidoz, hipotansiyon gelişebilmektedir. Bu kayıp telafi edilmeye çalışırken iatrojenik olarak fazla sıvı verilmesi ise patent duktus arteriosus (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) gelişme riskini arttırmaktadır. Kalsiyum, demir depoları, glikojen azdır ve bunlara bağlı olarak hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gelişebilmektedir.²²

2.4. Prematüre Bebeğin Sorunları

Organ matürasyonu tamamlanamadan doğan prematür bebekler multisistemik immatüriteden dolayı pek çok farklı problem ile karşılaşmaktadır.²³

2.4.1. Apne

Apne tanım olarak on beş saniyeden uzun süren ve beraberinde çoğunlukla fetal bradikardi (kalp tepe atımı 100/dk'nın altında) ile seyreden akut başlangıçlı solunum durması olarak tanımlanmaktadır. Beklenildiğinin aksine apne ataklarının sıklığı gebelik haftası ile ters orantılı olmaktadır ve sıklıkla 1000gr altındaki bebekleri etkiler.

Pretermbebeklerde solunumsal apne oluşmasına sebep olan başlıca risk faktörleri; hipoglisemi, hiponatremi, hipokalsemi, asidoz, hipotermi, hipertermi, anemi, NEK, İVK, hidrosefali, periventriküler lökomalazi (PVL), hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), PDA ve sağdan sola şant, gastroözofageal reflü, bakteriyemi, sepsis, lokal

enfeksiyonlar, ilaçlar veya anestezi ajanları, ortam ısısında artış, hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler olarak belirtilmektedir.²⁴

Prematüre bebeklerde belli bir sebebe bağlanamayan apne atakları da görülebilmektedir. Prematüre bebeklerdeki herhangi bir sebeple ilişkilendirilemeyen bu idiyopatik apneler sıklıkla doğumdan sonraki ilk 2 ile 7. Günler arasında görülmektedir. İdiyopatik apneden söz edebilmek için apneye neden olan metabolik nedenler dışlandıktan sonra idiyopatik apne olarak adlandırılmalıdır. İdiyopatik apnenin oluşumundan solunum düzenleme merkezinin immatüritesisöresorumlu tutulmaktadır. Tedavi seçeneklerinde aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlar vardır.²⁵

2.4.2. Respiratuar Distres Sendromu

Son yıllarda gelişen teknoloji ile yeni mekanik solunum yöntemlerinin kullanılması ve antenatal steroid ve postnatal ekzojen surfaktan uygulamaları gibi yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler ile artan bilgi ve deneyim, düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalım oranları ve yaşam kalitesini belirgin olarak artırmıştır.²⁶⁻²⁸ Tüm bu gelişmelere rağmen respiratuar distres sendromu (RDS) ile onun erken ve geç komplikasyonları düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.²⁹⁻³² Günümüzde gelişmiş ülkelerde dahil olmak üzere tüm yenidoğan ölümlerinin yüzde yirmisi RDS'nin erken ve geç komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle RDS tanı, tedavi ve komplikasyonlarının yönetiminin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Respiratuar distres sendromu görülme sıklığı doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artmaktadır. RDS için diğer risk faktörleri erkek bebek, sezaryen ile doğum, ikinci ikiz eşi olarak doğum, aile bireylerinde RDS öyküsünün olması ve annede gestasyonel diyabet yada aşikar diyabet varlığıdır. RDS tedavisinde mekanik ventilasyon uygulaması ve oksijen desteğinin yanısıra, ekzojen surfaktan tedavisi de uygulanmaktadır.³³

Klinik olarak, doğumdan sonra erken dönemde takipne, retraksiyon, inleme ve siyanozun eşlik ettiği solunum sıkıntısı bulguları ile ortaya çıkmaktadır. Kan gazında respiratuar asidoz ve hipoksemi tespit edilmektedir.

Tanıda görüntüme olarak ilk basamak da akciğer grafisi ile değerlendirme yapılır ve grafide hava bronkogramları izlenmesi, yaygın retikülogranüler paternin görülmesi

tanı koymak için önemlidir. Ayırıcı tanıda yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar düşünülmelidir.³⁴

Respiratuar distres sendromunun azaltılması için prematür doğumların önüne geçilebilmesi en iyi koruma yöntemidir. Yedi gün içinde erken doğumu öngörülen tüm gebelere 24-34. haftalar arasında antenatal steroid uygulaması önerilmektedir. Antenatal steroid tedavisi doğumdan en az 24-48 saat önce 24 saat arayla 2 doz olarak anneye uygulanmaktadır. Antenatal steroid uygulamasının RDS gelişiminin engellenmesi, mekanik ventilatörde kalma süresini azaltması, erken başlangıçlı sepsis riskinin azaltılması, intra ventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit gelişme insidansı azaltması çalışmalarla kanıtlanmıştır. Ancak bronkopulmoner displazi gelişimini önlemede bir faydası izlenmemiştir.³⁵

Tedavide amaç eksik olan sürfaktanın yerine konması olmaktadır. Aynı zamanda hipoksi, hiperkapni, asidoz, hipotermi gibi sürfaktan konsantrasyonunu daha da azaltacak durumları önleyecek semptomatik bir tedavi de uygulanmaktadır.

2.4.3. Isı Regülasyon Bozukluğu

Prematüre yenidoğan bebekler, vücut ağırlıklarına kıyasla vücut yüzey alanının daha geniş olması, kahverengi yağ dokusunun daha az olması ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term yenidoğan bebeklere kıyasla hipotermiye daha fazla eğilimli olmaktadır.³⁶

Hipoterminin metabolik sonucu olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve intra kraniyal kanama gelişebilmektedir.³⁷

Prematüre bebekleri hipotermiden korumak için doğum odasının sıcaklığının minimum 26°C olması gerekmektedir. Yenidoğan hızlıca kurulanmalı, ıslak örtüler uzaklaştırılmalı ve radyan ısıtıcı altında müdahale edilmelidir. Özellikle 28 gestasyonel haftanın altında doğarlarda kurulama yapılmaksızın polietilen örtü kullanılması önerilmektedir.³⁸

2.4.4. Patent Duktus Arteriozus

Duktus arteriozus, anatomik olarak pulmoner arter ile aortayı birbirine bağlayan ve fetal dolaşım için gerekli olan önemli bir yapıdır. Duktus arteriozusun kendiliğinden kapanması için en önemli etken yenidoğan bebeklerin umbilikal kordu klemplendikten sonra ilk solunumunu yapması ve takip eden dakikalar içerisinde arteriyel oksijen konsantrasyonunun artmasıdır. Duktusun kendiliğinden kapanmadığı durumlar ise immatürite, yapısal nedenler veya hipoksiye bağlı nedenlerdir.³⁹

Tanıda klinik bulgulara ek olarak ve ekokardiyografi (EKO) ile incelemeler yapılmaktadır.

Patent duktus arteriozus tedavisinde yapılacak ilk uygulama yenidoğana sıvı kısıtlamasıdır. Alternatif olarak medikal ve cerrahi tedaviler de uygulanmaktadır. Medikal tedavide ise öncelikli olarak parasetamol, indometazin, ve ibuprofen tercih edilmektedir.⁴⁰

2.4.5. Beslenme Problemleri ve Nekrotizan Enterokolit

Prematüre bebeklerde doğumdaki yağ kitlelerinin azlığı ve yetersiz enerji alımına karşın fazla miktarda enerji ve sıvı kaybının olması prematürite dönemlerinde önemli sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır.⁴¹

Otuz dördüncü gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde beslenme ile ilgili problemlerin zemininde esas gastrointestinal sistemin ve reflekslerin immatüritesi vardır. Emme refleksi ve yutma fonksiyonu yeterince gelişmemiş olup, gastroösefageal reflü, emilim yetersizliği ve motilite azlığı da beslenme sorunlarına katkıda bulunmaktadır.⁴²

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğanların müdahale edilmesi gereken en önemli ve en acil intestinal sistem hastalığıdır. NEK, intestinal iskemi ve bunun sonucunda nekroz ile seyreden, özellikle prematüre yenidoğanları etkileyen önemli bir gastrointestinal hastalıktır. NEK insidansı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı ile ters orantılı olarak saptanmaktadır.

Nekrotizan enterokolitin esas nedeni tam olarak aydınlatılamamış olup, prematürite ve enteral beslenme ile yakından ilişki kurularak bu nedenler üzerinden değerlendirme yapılmaktadır.⁴³ Nekrotizan enterokolit gelişimine zemin hazırlayan risk faktörleri arasında asfiksi, hipoksi ve fetal bradikardi atakları, sistemik hipotansiyon,

patent duktus arteriosus, konjenital kalp hastalıkları, polisitemi, sepsis ve umbilikal arter kateterizasyonu olarak sıralanmaktadır.⁴⁴

Spesifik bir tedavisi olmamakla birlikte, NEK tedavisi hastalığın şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Enteral beslemenin kesilerek nazogastrik (N/G) sonda ile mide dekompresyonu, sıvı elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi, varsa anemi ve hematolojik bozuklukların düzeltilmesi gibi destek tedavileri önerilmektedir. İhtiyaç halinde kan ürünlerinin transfüzyonu ve enterik patojenlere etkili olacak ampirik antibiyoterapi önerilmektedir. NEK gelişen prematür bebek asit baz dengesi sağlanıp varsa enfeksiyon kontrol altına alınana kadar enteral beslenme stoplanıp total parenteral nütrisyon (TPN) ile beslenmelidir. Uygun medikal tedavi uygulanmasına rağmen NEK gelişen vakalarının %30-50'sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Acil cerrahi tedavi gerektiren en temel endikasyon intestinal perforasyondur.⁴⁵

2.4.6. Metabolik Problemler

2.4.6.1. Hipoglisemi ve Hiperglisemi

Fetus ihtiyacı olan glikozu plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla almaktadır. Doğumdan sonra ilk 8-12 saat içerisinde glikojen depoları tükenmektedir. Tüm bebeklerde ilk saatlerde ve günlerde kan glukoz düzeyi düşük seyredebilmekte ancak genellikle semptom gözlenmemektedir. Prematüre bebeklerde plazma glikoz düzeyleri term bebeklere göre daha düşük seyretmektedir.⁴⁶

Plazma glikoz düzeyinin 47 mg/dl'nin (2.61 mmol/l) altında olması yenidoğanlarda hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır.⁴⁷

Yenidoğan bebeklerde hipoglisemi sebepleri yetersiz glukoz kaynağı, artmış glukoz kullanımı, prematürite, intrauterin büyüme gelişme geriliği, glikojenoliz ve glikoneogenez metabolizma bozuklukları, polisitemi, perinatal asfiksi, sistemik enfeksiyonlar ve annenin beta semptomimetik ilaç kullanımı olarak saptanmaktadır.⁴⁸

Sağlıklı yenidoğanlarda hiperglisemi için sınırları net belirlenmemiş olup, kan glukoz seviyesinin 180 mg/dl üzerinde olması, ozmotik diürez ile glukozüri varlığı önem taşıyıp müdahale gerektirmektedir. Aşırı glukoz infüzyonu, premature, hasta, SGA bebeklerde, sepsis, kortikosteroid kullanımı ve neonatal diabette hiperglisemi görülebilmektedir.⁴⁹

2.4.6.2. Hipokalsemi

Yenidoğan bebeklerde iyonize kalsiyum düzeyinin 0,8 mmol/l veya total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin (1,75 mmol/l) altında olması hipokalsemi olarak tanımlanmaktadır. Erken neonatal hipokalsemi doğum sonrası ilk 4 günde ortaya çıkmakta ve prematürite, diabetik anne bebeği, perinatal asfiksi, intrauterin gelişme geriliği ve annenin kullandığı antikonvulzan ilaçlara bağlı olarak gözlenmektedir. Geç hipokalsemi ise 5-15. günler arasında ortaya çıkmakta ve vitamin D eksikliği, yüksek fosfat alımı, hipomagnezemi, hipoparatiroidizm, annede hiperparatiroidizm, hipomagnezemi, alkoloz, lipid infüzyonları ve DiGeorge Sendromuna bağlı olarak gözlenmektedir.⁵⁰

i. Erken başlangıçlı hipokalsemi: Doğum sonrası ilk 24-48 saatte normalde de görülebilen serum kalsiyumundaki düşmenin abartılı halidir. Pretermelerde anneden aktif transport ile temin edilen kalsiyum desteği kordun klemplenmesi ile aniden kesildiğinde kompensasyon mekanizmaları yeterli çalışmadığı için 24-48 saat içinde hipokalsemi gelişir. Bunun en önemli nedeni matürasyonunu tamamlamamış paratiroid bezlerinin yetersiz parathormon (PTH) salgılaması ve PTH'a renal yanıtın yetersiz olmasıdır. Pretermlerdeki PTH artışı, term bebeklere kıyasla daha azdır. Ayrıca pretermelerde beslenme yetersizliği nedeniyle alım azlığı da riski artırır. Asfiktik bebeklerde beslenme sorunlarından dolayı kalsiyum alımının daha az, endojen fosfor yükünün daha fazla olması, bikarbonat tedavisi uygulanması ve serum kalsitonin düzeyinin artması etkindir. İnsülin bağımlı diyabetik anne bebeklerinde hipokalsemiye daha sık rastlanmasının nedeni magnezyum eksikliği ve buna bağlı gelişen gelişen PTH sekresyonundaki azalmadır. PTH sekresyonu ve etkisi için gerekli olan magnezyumun kronik eksikliği PTH sekresyonunu bozar ve hedef organlarda PTH direncine neden olur. Annede hiperparatiroidi ve buna bağlı hiperkalsemi ile intrauterin dönemde karşılaşılan bebeklerde geçici hipoparatiroidi görülebilir. İntrauterin hiperkalseminin fetal paratiroidleri baskılaması sonucu, doğum sonrası hipokalsemiye yanıt olarak artması gereken PTH üretimi yetersiz olur.

ii. Geç başlangıçlı hipokalsemi: Modifiye edilmemiş inek sütü formüllerinin yaygın olarak kullanıldığı dönemlerde sık görülmekteyken artık çok daha az görülmektedir. Bu tür mamaların/inek sütünün yüksek fosfor içeriğine veya yenidoğanda düşük GFR nedeniyle fosfor atım kapasitesinin kısıtlı olmasına bağlıdır.

Ayrıca bebeklerde fosfor yükü fazla olan laksatiflerle (lavman) tedavi de neden olabilir. İmmatür böbreklerin PTH direnci ile ilişkili olabilen hipokalseminin özellikleri psödohipoparatiroidiye benzer. Tedavi gerektiren en önemli geç hipokalsemi nedeni konjenital hipoparatiroidi olup DiGeorge (22q11.2 delesyon) sendromunun bir parçası olabilir. İzole hipoparatiroidi, PTH sentezini (PTH gen defektleri) veya sekresyonunu bozan (CASR gen defektleri) veya paratiroid bezi gelişimini (GCMB gen defektleri, paratiroid agenezi) bozan bir nedenle olabilir. CASR genindeki mutasyonlar izole hipoparatiroidinin (otozomal dominant hipokalsemi) en sık nedenidir, düşük veya düşük-normal serum PTH ve rölatif hiperkalsiüri ile birlikte.

Hipokalseminin ana semptomu nöromusküler iritabilite ile ilişkili olarak jitterinens, muskuler jerkler, jeneralize veya fokal nöbetler olmakla, laringospazma bağlı stridor, bronkospazma bağlı wheezing, pilor spazmına bağlı kusma görülebilmektedir.⁵¹

Tanı, öykü, fizik muayene, serum iyonize veya total kalsiyum düzeylerine, dayanır. Serum fosfor, alkalen fosfataz, magnezyum düzeyleri ve pH ölçülmeli, EKG çekilmelidir. Hipokalsemide EKG’de QTc aralığı uzamıştır (>0.4 sn).

iii. Asemptomatik hipokalsemi: Asemptomatik neonatal hipokalseminin birçoğu zaman içerisinde spontan olarak düzelse de hipokalseminin beyin ve kalp-damar sistemi üzerine olumsuz etkileri olabildiğinden tedavi edilmelidir. Asemptomatik hipokalsemide 75mg/kg/gün elementer Ca i.v olarak uygulanır (8 mL/kg/gün Ca glukonat). Aynı miktar kalsiyum glukonat 4 veya 6 doza bölünerek oral yolla da verilebilir. Ancak oral preparatlar hiperosmolar olduğu için NEK olan ve/veya diğer hasta bebeklerde kullanılmamalıdır. Erken hipokalsemi tedavisinde D vitamini faydalı değildir, ancak uzun süreli tedavi planlamalarda tedaviye eklemek gerekebilir. Neonatal hipokalseminin çoğu nedeni geçici olduğu için birkaç günlük tedavi genelde yeterli iken, malabsorbsiyon veya hipoparatiroididen kaynaklanan hipokalsemi tedavisi uzun sürer. Riskli yenidoğanlarda erken hipokalsemiyi önlemek için, doğumdan sonra uygun miktarda oral veya parenteral kalsiyum desteği yapılmalıdır. Genellikle tedaviye 48 saat devam edildikten sonra kesilebilir. Ancak “rebound hipokalsemi” gelişmesini önlemek için kalsiyum azaltılarak kesilmelidir.⁵²

iv. Hiperkalsemi: Plazma total kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl’nin üzerinde, iyonize kalsiyum düzeyinin 1,45 mmol/l üzerinde olması neonatal hiperkalsemiden

olarak tanımlanmaktadır. Nadir görülen bir metabolik sorun olmakla birlikte, en sık neden iyatrojeniktir.

Term bebeklerde nadir, preterm bebeklerde ise göreceli olarak daha fazladır. En önemli nedeni parenteral beslenmede yeterli fosfor verilmemesi sonucu gelişen hipofosfatemide ikincil hiperkalsemidir. İyatrojenik olarak kan değişimi sırasında veya hipokalsemi tedavisi için fazla kalsiyum ve D vitamini vermekten kaynaklanır. Eğer annede hipokalsemi var ve anneye D vitamini fazla verilmişse anneyle birlikte bebekte de hiperkalsemi gelişebilir.

Diğer nadir nedenler arasında hiperparatiroidi (primer veya annedeki hipoparatiroidiye ikincil) ve subkutan yağ nekrozu, idiyopatik infantil hiperkalsemi, ciddi infantil hipofosfatazya, Bartter varyantı ve CaSR gen mutasyonlarına bağlı hiperkalsemi sayılabilir. Yenidoğanda primer hiperparatiroidi enderdir. İdiyopatik infantil hiperkalsemi (Williams sendromunun bir parçası olabilir) 7. kromozomun uzun kolundaki elastin genindeki mutasyonlar ile ilişkilidir. İnfantil hipofosfatazya ise nadir olan resesif bir bozukluktur ve doğumdan sonra kemik yapı yeterli olmadığı için letal seyreder. Bartter varyantı ile ilişkili hiperkalsemi polihidramniyos ve prematürite ile seyreder; in utero hiperkalsemi, fetal hiperkalsiüri ve poliüri ile sonuçlanabilir, erken doğum, yüksek serum 1,25 (OH)₂D vit, normal serum PTH ve artmış idrar PGE₂ olabilir.⁵³

CaSR (Calcium Sensing Receptor) geninin homozigot mutasyonları ciddi hiperkalsemiye neden olur ve neonatal ağır primer hiperparatiroidi (NSPHT) olarak tanımlanır. Bu genin heterozigot inaktivasyon mutasyonları ise otozomal dominant geçiş gösterir ve familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) olarak bilinen selim hiperkalsemiye neden olur.⁵⁴

Neonatal hiperkalsemi nedenleri:

- Pretermelerde yetersiz fosfor alımı
- D vitamini fazlalığı
- Hiperparatiroidi (primer veya annede hipoparatiroidiye sekonder)
- Subkutan yağ nekrozu
- İdiyopatik infantil hiperkalsemi
- Williams sendromu

- İnfantil hipofostazya
- CaSR mutasyonlarına bağlı hiperkalsemi
- Diğerleri (Vitamin A intoksikasyonu, tiyazid diüretikleri)

Klinik Bulgular

Hafif hiperkalsemide (Ca düzeyi 11-13 mg/dL) klinik bulgular özgül değildir; beslenme güçlüğü ve büyüme geriliği izlenebilir. Orta veya ağır hiperkalsemide ise iştahsızlık, kusma, kabızlık (nadiren diyare), hipotoni, poliüri ve dehidratasyon, uzun süreli hiperkalsemide de büyüme geriliği olabilir. Ciddi hiperkalsemide sinir sisteminin etkilenmesine bağlı letarji, irritabilite konfüzyon, nöbet, stupor ve koma olabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Ayrıca hipertansiyon, solunum sıkıntısı (hipotoni ve göğüs kafesinin deformasyonuna bağlı), nefrokalsinozis ve nadiren de gözde bant keratopati olabilir. Peri yüzü, kalpte üfürüm ve mental retardasyon Williams sendromunu düşündürür.⁵⁵

Tedavi

Altta yatan nedeni tedavi etmek gerekir. Neonatal hiperparatiroidi eğer ciddi ise tedavi edilmelidir. Hafif hiperkalsemi (Ca 11-13 mg/dL) var ve bebek büyüyorsa izlenebilir. Ortaağır hiperkalsemide ise (Ca $\geq$ 14 mg/dL) acil tedavi yapılmalıdır.

Kalsiyum alımını azaltmak: Diyetle alınan kalsiyum ve D vitamini azaltılmalıdır. Diyetteki kalsiyumu azaltmak için daha düşük kalsiyum içeren mamalar, kemik rezorbsiyonunu önlemek için kemik rezorbsiyonunu azaltan ilaçlar kullanılabilir. Diyetteki Ca ve D vitaminini azaltmak için, düşük kalsiyum ve düşük D vitaminli bir formül mama kullanılmalıdır (standart mamada Ca miktarı 78 mg/100 kcal iken, düşük kalsiyumlu mamada bu oran 14 mg/dL veya semptomatik hiperkalsemi varsa 10-20 mL/kg %0.9 serum fizyolojik, ardından 1 mg/kg furosemid her 6-8 saatte bir verilir.⁵²

Renal kalsiyum atılımını arttırmak: ESS hacmini ve diürezi artırarak kalsiyum atılımını arttırmak için hidrasyon sağlanmalı ve “loop” diüretikleri kullanılmalıdır. Ca düzeyi >14 mg/dL veya semptomatik hiperkalsemi varsa 10-20 mL/kg %0.9 serum fizyolojik, ardından 1 mg/kg furosemid her 6-8 saatte bir verilir.⁵⁶

Diğer tedaviler: Glukokortikoidler, kalsitonin, bifosfonatlar ve diyaliz diğer tedavi yöntemleridir ancak yenidoğanlarda hiperkalsemi tedavisi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır.

Glukokortikoidler, yüksek dozlarda bağırsaktan Ca emilimini azaltır, ancak etkisi yavaştır. Metilprednizolon 1-2 mg/kg/gün i.v veya hidrokortizon 4-10 mg/kg/gün i.v verilir. Yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanımı önerilmez ve primer hiperparatiroidide etkisizdir. Kalsitonin, maksimum etkisini 1 saat içinde gösterir. Dozu 4-10 IU/kg, her 6-12 saatte bir subkütan veya intramüsküler, Kemik rezorbsiyonunun güçlü bir inhibitörü olan kalsitoninin hipokalsemik etkisi geçici olduğundan kronik tedavi için ideal değildir. Yenidoğandaki deneyim az olmakla beraber glukokortikoidler ile birlikte kullanımı etkisini uzatabilir. Bifosfonatlar, parathormon ile ilişkili ya da subkütan yağ nekrozuna bağlı hiperkalsemide etkili olup yenidoğanlardaki kullanıma dair deneyim artmaktadır. Özellikle kontrol altına alması zor olan vakalarda i.v bifosfonat (pamidronat 0.5-2 mg/kg i.v infüzyon) kullanılabilir. Uzun süreli güvenliğine ait veriler kısıtlı olsa da, bifosfonat tedavisi preterm bebeklerde bile kısa dönemde güvenilir ve etkili olaak görülmektedir. Diyaliz, ciddi ve kontrol edilemeyen hiperkalsemide hemodiyaliz ya da periton diyalizi uygulanabilir.⁵⁷

Hipomagnezemi

Hipomagnezemi, serum magnezyum konsantrasyonunun 0.66 mmol/l (1,6 mg/dl)'nin altında olması olarak tanımlanmakta birlikte, klinik bulgular serum konsantrasyonunun 0,49 mmol/l (1,2 mg/dl)'nin altına düşmesi ile görülmeye başlanmaktadır. Hipomagnezemi paratiroid hormon direncine sebep olarak hipokalsemiye neden olmaktadır. İritabilite, tremor, nöbet gibi hipokalsemi semptomlarına benzer klinik görülmektedir.⁴⁹

Hipomagnezeminin eşlik ettiği hipokalsemi Mg tedavisi başlanmadan düzeltilemez. Bu nedenle serum Mg düzeyi <1.5 mg/dL (<0.6 mmol/L) ise magnezyum sülfat tedavisi başlanmalıdır. Magnezyum sülfat 100 mg/kg/doz (0.4 mmol/kg elementer magnezyum = %50 0.2 mL/kg, Türkiye'de bulunan %15'lik MgSO₄ solüsyonundan 0,7 mL/kg) derin i.m enjeksiyon veya yavaş i.v infüzyonla, 10 dakika içinde verilir; bu doz 8-12 saat arayla tekrarlanabilir. Standart olarak geçici hipomagnezemi 1 veya 2 dozdan sonra düzelebileceği için her doz öncesi Mg düzeyine bakılmalıdır.

2.4.6.3. Prematür Osteopenisi ve D Vitamini Eksikliği

Prematüre osteopenisi doğum ağırlığı 1000 g'dan az olan ve desteklenmemiş anne sütü ile beslenen yenidoğanların %50'sinde, doğum ağırlığı <1500 g olan bebeklerin %23-31'inde görülmektedir. Etiyoloji multifaktöryel olmakla birlikte, kalsiyum ve fosfor yetersiz alımı, D vitamini eksikliği, alüminyum toksisitesi, diüretik kullanımı, kortikosteroid, kafein ve aminoglikozid gibi ilaçlar ve immobilizasyon da prematüre osteopeni etiyolojisinde yer almaktadır.⁵⁸

Anne sütü destekleyicileri ya da prematüre mama ile beslenme, kalsiyum ve fosfor ile desteği, kolestazdan koruma, D vitamini desteği prematüre osteopenisinin tedavi ve korunmasında dikkat edilecek hususlardır.⁵⁰

2.4.6.4. Hiperbilirubinemi

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda sık görülen ve genellikle selim olan bir durumdur. Yaşamın ilk haftasında sarılık termlerde %60-70, pretermelerde %80-100 oranında görülmektedir.⁵⁹

Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemiye sebep olan veya arttıran faktörler:

- Artmış bilirubin sentezi
- Bağlanma ve taşınmadaki yetersizlik
- Hepatik konjugasyondaki yetersizlik
- Enterohepatik sirkülasyon aracılığıyla artmış bilirubin Emilimi olarak sıralanabilmektedir.

Yaşamın ilk haftasında ortaya çıkan geçici bilirubin yükselmesi fizyolojik sarılık olarak adlandırılmaktadır. Fizyolojik sarılık yaşamın ilk 3 gününde en yüksek düzeyine ulaşır ve bir hafta içinde kalıcı bir etki bırakmadan normale döner. Prematüre bebeklerde ise bu yükselme 5-7 günlerde görülür ve daha geç dönemde normale dönmektedir. Irk, beslenme şekli, gestasyon haftası, ailevi etkenler, annenin geçirdiği hastalıklar ve kullandığı ilaçlar gibi faktörlere bağlı olarak sarılığın süresi ve şiddeti değişmektedir.

Yenidoğanda patolojik sarılık tanı kriterleri;

- Sarılık ilk 24-36 saat içerisinde ortaya çıkması
- Serum bilirubin düzeyindeki artış ≥ 5 mg/dl olması
- Term bebeklerde ≥ 12 mg/dl, pretermelerde $\geq 10-14$ mg/dl üzerinde olması

- Term bir yenidoğanda 10 günden, pretermde 14 günden uzun sürmesi
- Bilirubinuri varsa veya serumda direkt bilirubin ≥ 2 mg/dl olması.

Kernikterus veya bilirubin ensefalopatisi, indirek bilirubinin bazal gangliyonlar ve beyin sapı çekirdeklerinde birikmesi ile ortaya çıkan nörolojik sendrom olarak tanımlanmaktadır. Kernikterus patogenezi multifaktöriyeldir. İndirekt bilirubin yüksekliğinin yanında kan beyin bariyeri geçirgenliği ve nöronların hasara duyarlılığı da önemli olmaktadır. Kernikterus indirek bilirubin seviyesi 25-30 mg/dl'yi geçen ve tedavi edilmemiş hemolitik hastalığı olan bebeklerin %30'unda görülmektedir. Kernikterusun klinik bulguları Tablo 2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kernikterusun klinik bulguları⁶⁰

Akut bilirubin ensefalopatisi
Evre 1: (İlk birkaç gün) Emmede zayıflık, stupor, hipotoni, nöbet.
Evre 2: (İlk haftanın ortaları) Ekstansör kaslarda hipertoniye, opustotonus, retrokollis, ateş.
Evre 3: (İlk haftadan sonra başlar) hipertoni yerleşir.
Kronik bilirubin ensefalopatisi
1. yıl: Hipotoni, aktif derin tendon refleksleri, tonik boyun refleksi, motor becerilerde gecikme.
>1 yıl: Hareket bozuklukları (koreatetoz, balismus, tremor), sensorinöronal işitme kaybı, yukarı bakış

İndirekt bilirubin nörotoksiktir ve bazal gangliyonları, koklear ve okulomotor çekirdekleri tutarak uzun dönemde kalıcı nörolojik hasara neden olabilmektedir. Prematüre bebeklerde yüksek bilirubin düzeylerine bağlı olarak koreoatetoid serebral palsy, vertikal bakış palsy, diş minesinin hipoplazisi, sensörinöral işitme kaybı gelişebilmektedir. Çocukluk çağında davranış bozukluğu, öğrenme güçlüğü ve konuşma problemleri kernikterus sonucu olarak görülebilmektedir.⁶¹

2.4.7. Perinatal Asfiksi ve Hipoksik-İskemik Ensefalopati

Pulmoner veya plasental gaz değişiminin yeteri kadar olmaması ve buna bağlı olarak ilerleyici bir şekilde hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoz gelişmesi durumu asfiksi olarak tanımlanmaktadır.⁶²

Serebral hipoksi-iskemiye bağlı gelişen beyin hasarı hipoksik iskemik ensefalopati olarak adlandırılmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfiksiden etkilenen hastalarda ortaya çıkabilen klinik bir tablodur ve post asfiksiyal ensefalopati olarak da adlandırılabilir. HİE vakaları %85-90'ı maternal, plasental, fetal nedenlerden, %10-15'i intrapartum nedenlerden kaynaklanmaktadır.⁶³

Perinatal Asfiksi Kriterleri:⁶⁴

- Beşinci dakikada Apgar skoru < 3
- Metabolik veya miks asidoz (Kord kanı kan gazında PH < 7.00)
- Ensefalopati (Letarji/stupor-koma, hipotoni, konvülsiyon)
- Çoklu organ disfonksiyonu (Ensefalopati ve en az bir organ tutulumu)

Asfiksi, preterm yenidoğanlarda intrakranial kanama ve/veya periventriküler lökomalazi gelişmesinde önemli bir nedendir. Periventriküler lökomalazi olgularında, spastik dipleji ve hidrosefali klinik olarak karşılaşılan major nörolojik sekeller olarak saptanmaktadır.⁶⁵

2.4.8. Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 günlük döneminde enfeksiyona ait belirtilerin oluşması ve kan kültüründe özgül bir patojenin üretilmesi olarak tanımlanmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan sürecindeki mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir.⁶⁶

Neonatal sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8 iken, 1500 gram altındaki bebeklerde bu oran 1000 canlı doğumda 13-27'ye yükselmiştir. Mortalite oranları ise %13-25 arasındadır. Erken neonatal sepsise yakalanan prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeye daha sık rastlanmaktadır.⁶⁷

Yenidoğanlarda humoral ve hücrel immünitenin gelişmemiş olması, enfeksiyonların daha ciddi seyretmesine yol açmaktadır. Monosit ve polimorf çekirdekli lökositlerin yetersiz kemotaksisi, fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesinin yetersizliği, makrofajların antijen tanıma ve sunma fonksiyonlarının yetersiz olması, antikor sentezindeki yetersizlik, kompleman sistemi ile ilgili yetersizlikler ve yetersiz sitokin üretimi gibi sebepler yenidoğanların enfeksiyonlara karşı yanıtında yetersiz olmasına neden olmaktadır.⁶⁸

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı olarak sınıflandırılmaktadır. Yaşamın ilk 7 gününde ortaya çıkıyorsa erken başlangıçlı sepsis, 8.gün ile 30. gün arasında ortaya çıkıyorsa geç başlangıçlı sepsis, 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede ortaya çıkıyorsa çok geç başlangıçlı sepsis olarak tanımlanmaktadır.⁶⁹

Erken başlangıçlı neonatal sepsis en sık maternal nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Erken membran rüptürü, annede koryoamnionit, anormal vaginal flora, operatif vaginal doğum, septik veya travmatik doğum durumları erken neonatal sepsis için maternal risk faktörleri olarak sıralanmaktadır. Neonatal nedenlerden ise erkek cinsiyet, perinatal asfiksi, entübasyon ve doğum odasında resusitasyon, kateterizasyon, yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon gereksinimi en önemli risk faktörleridir. Enfeksiyon etkenlerinden grup B streptokoklar, *E.coli*, streptokok viridans, enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* ve *Klebsiella pneumoniae* sorumlu olmaktadır.⁷⁰

Geç başlangıçlı neonatal sepsis ise en sık menenjit ile birlikte (%20-30) görülmektedir. Santral ve periferik kateter kullanımı, yenidoğanın cilt bütünlüğünün bozulması, ventilasyon gereksinimi, parenteral beslenme ve komplikasyonları geç neonatal sepsis için risk oluşturmaktadır. Enfeksiyon etkenlerinden Koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *E.coli*, enterokoklar, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, grup B streptokoklar ve *L. monocytogenes* sorumlu olmaktadır.⁶⁹

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis çoğunlukla spesifik olmayan semptom ve klinik bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Tanıda altın standart kan kültürü pozitifliğidir. Ancak, klinik değerlendirme yanında lökosit sayımı, total nötrofil sayımı, immatür polimorfonükleer lökositlerin matür ya da total lökositlere oranı, trombosit sayısı, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi yardımcı yöntemler tanıda kullanılmaktadır. Sepsisin bulguları çok ağır olabileceği gibi başlangıçta çok belirsiz de olabilmektedir. Klinikte bebeğin iyi görünmemesi, ateş veya hipotermi, beslenmeyi toleransında bozulma, karın şişliği, kusma, apne, takipne, dispne, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi, hiperglisemi, konvülsiyon ve hiperbilirubinemi görülebilmektedir.⁶⁹

Sepsis tanısıyla takip edilen hastaların tedavi sürecinde destekleyici tedaviler ciddi önem arz etmektedir. Hastanın enteral veya parenteral yolla beslenmesinin sürdürülmesi, elektrolit ve glukoz düzeyleri normal sınırlarda tutulması, uygun sıvı ve elektrolit tedavisinin uygulanması, asidoz ve hipovoleminin önlenmesi, şokun erken tanımlanarak sıvı tedavisine ek olarak inotropik ajanlar uygulanması dikkat edilmesi

gereken önemli hususlardır. Hipoksi varsa düzeltilmeli, solunum yetmezliği açısından hasta yakın izlenmeli ve gerektiğinde solunum cihazı desteği uygulanmalıdır.⁶⁹

2.4.9. Germinal Matriks ve İntraventriküler Kanama

Pretermelerde İVK germinal matriks (GM) dokusunu içine aldığı için terminolojide germinal matriks intraventriküler kanama (GM-İVK) olarak isimlendirilmektedir. Germinal matriks hücrelerin daha az bulunduğu, jelatinoz, destek dokusu az, vasküler yapıdan zengin bir kapiller yapıdır. Prematürelerde aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra gerilemeye başlar. Bu nedenle gebelik haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır.⁷¹

Kız cinsiyette, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık kanama görülmektedir.⁷²

Germinal matriks mikrovasküler yatağındaki kan akımı; kan basıncı ve volümün regülasyonu ile yakından ilişkilidir. Serebral akımındaki dalgalanmalar ile İVK arasında yakın ilişki gösterilmektedir. Ek olarak hiperkapni, hipertansiyon, hipotansiyon, hematokrit düşüşü, hipoglisemi, PDA, pnömotoraks, kan değişimi, yüksek inspirasyon basıncı ile ventilasyon, perinatal asfiksi, apne ve sepsis gibi birçok nedene ikincil olarak gelişebilmektedir.⁷³

Klinik bulguları Moro refleksinin zayıflaması veya kaybolması, hipotoni, letarji, apne, solukluk, siyanoz, tiz sesli ağlamalar, asidoz, ön fontanel gerginliği, beyin omurilik sıvısında kan saptanması ve açıklanamayan ani hematokrit düşüşleri olarak tespit edilmektedir.⁷⁴

2.4.10. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi postnatal 28. günden sonra eksojen oksijen alımına ihtiyaç duyması ve akciğer grafisinde kalıcı değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmaktadır.

Klasik BPD patogenezinde sorumlu tutulan iki önemli faktöre, yani yüksek basınç ve yüksek oksijen (FiO₂) ile mekanik ventilasyonla karşılaşmadıkları halde bu bebeklerde gelişen tablo “yeni BPD” olarak isimlendirilmiştir.

Modeling, Statics, Calculus and Computation (MOSAIC) kohort çalışmasında BPD sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte %10.2 - %24.8 arasında saptanmıştır.⁷⁵

Bronkopulmoner displazi gelişiminde surfaktan yetersizliği, prematürite, genetik faktörler (surfaktan proteini ilişkili genler, vasküler endotelial büyüme faktörü gen polimorfizmi), enfeksiyon ve inflamasyon, ventilatör ilişkili akciğer hasarı, vaskulogenezisin bozulması, oksijenin toksik etkisi, pulmoner ödem ve PDA, perinatal asfiksi, akciğer hastalıkları (pnömotoraks, pnömoni), hipokarbi, yetersiz beslenme, erken adrenal yetmezlik, erkek cinsiyet, ailede astım öyküsü olması BPD riskini artıran faktörler olarak sıralanmıştır.⁷⁶

Bronkopulmoner displazi tedavisinde hipoksiden koruyacak minimal oksijen desteği, uygun mekanik ventilasyon, sıvı kısıtlaması ve diüretik tedavisi, kortikosteroidler, bronkodilatatörler, pulmoner vazodilatatörler, enfeksiyon tedavisi, beslenme ve akciğer fizyoterapisi tedavide temel seçeneklerdir.⁷⁷

2.4.11. Hematolojik Problemler

Doğumdan sonra umbilikal kordun klemplenmesinin ardından bebeğin solunumun başlaması ile başlayan akciğer oksijenasyonu ve duktus arteriosusun kapanması nedeniyle eritropoetin hormonunun salgılanması azalmakta ve eritrosit üretimi azalmaktadır. Eritropoetin eksikliği prematüre anemisine neden olmaktadır bunun yanında tanı ve tedavi yöntemleri için sık kan alınması ve demir eksikliği de diğer nedenlerdir.⁷⁸

Prematüre anemisi genellikle 32. Gebelik haftasından önce doğanlarda, doğumdan sonraki 3-12. haftalar arasında görülmektedir. Gebelik haftasının ileri olması anemi sıklığını azaltmaktadır. Prematüre anemisi sıklıkla doğumdan sonraki 3-6 aylar arasında düzeltilmektedir. Kan hemoglobin düzeyi 7 g/dl altında olmasına rağmen birçok bebek semptom vermeden yaşamaktadır. Aynı ya da daha yüksek hemoglobin seviyesinde olup yeterli oksijenizasyonu sağlayamayan infantlar semptomatik olabilmektedir. Prematüre anemisinin en sık semptomları taşikardi, yetersiz kilo alımı, apne sıklığında artış, bradikardi ve oksijen ihtiyacında artış olarak tespit edilmiştir.⁷⁹

Prematür anemisinde periferik kan yaymasındaki tipik görüntüler kanda ve kemik iliğindeki eritrosit öncüllerinin normal sayılarda tespit edilmesi, laboratuvar

bulgularında normokrom normositer anemi, retikülosit sayımında düşüklük ve eritropoetin düşüklüğü izlenmektedir.⁷⁹

Aneminin önüne geçmek için tanı ve/veya tedavi için yapılan kan alımları azami düzeyde olmalıdır. İhtiyaç duyulan hastalara eritrosit süspansiyonu verilmelidir ancak bu tedavininde eritropoetin yanıtını azaltacağı unutulmamalı ve mümkün olduğu kadar transfüzyondan kaçınmak önerilmektedir. Eritropoetin mekanizması tam bilinmemekle birlikte nöroprotektif etki göstermektedir. Erken veya geç tedavide eritrosit transfüzyon ihtiyacını belirgin olarak azaltmamakta ve ROP insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle, prematüre anemisini önlemede rutin olarak tercih edilmesi önerilmemektedir.⁸⁰

Artmış demir ihtiyacından dolayı yaşamın ilk yılı boyunca tüm prematürelere 2-4 mg/kg/gün demir verilmesi önerilmektedir. Böylece bu bebeklerin eritrosit transfüzyon ihtiyacı önemli ölçüde azaltılabilmektedir.⁸¹

2.5. Prematüre Bebeklerin Nörogelişimi

Prematüre doğan bebeklerin yalnızca hayatta kalmalarını sağlamak için değil, aynı zamanda yaşlarına uygun büyüme ve gelişme gösterebilmelerini sağlayabilmek için de nörodavranışsal gelişimlerinin bilinmesi önemlidir.⁸²

Prematüre bebekleri dış ortamda gelişmeye devam eden “fetus” olarak düşünmeli ve bu dönemde beyin gelişimlerinin hayatın diğer aşamalarından daha hızlı olduğu bilinmelidir. Bu bebekler uterustan başlayıp toplum hayatına kadar basamak basamak değişmesi gereken yaşam çevrelerini beklenmedik bir zamanda, hem de büyüme ve gelişmenin en önemli fazında değiştirdikleri için, hayatın devamı amacıyla özel tıbbi ve teknolojik bir çevre olan yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ve özel bakım personelinin gözetiminde bulunmak zorundadırlar. Prematüre bebeklerin doğal süreci değiştiren bu beklenmedik ortamda yaşama zorunlulukları organların yetersiz gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır. Örneğin kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama, ROP ve NEK gibi ciddi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.⁸²

Her yönüyle sağlıklı bebekler olarak değerlendirilseler bile prematür bebeklerde gelişim bozuklukları matür bebeklere kıyasla daha fazla görülmektedir (spesifik öğrenme bozuklukları, zeka skorlamasında azlık, duygu ve dikkat eksikliği, fiziksel yorulma eşiğinde azlık, görsel motor aktiviterinde bozukluklar, dil gelişiminde bozukluklar, konuşma problemleri, duygulanım bozuklukları, okul başarısında

yetersizlik, v.b.). Beynin hem yapısal hem de fonksiyonel gelişiminde adaptasyon bozukluğu ve yetersizliğin neredeyse kaçınılmaz olduğu bu bebeklerin hayatlarının ilerleyen dönemlerinde davranışsal ve nörolojik bozukluklara sahip olduklarının gösterilmesi hiç de şaşırtıcı olmayacaktır. Fetal infant olarak da adlandırabileceğimiz bu prematüre bebeklerin nörogelişimsel beklenti ve ihtiyaçlarının doğru bilinip karşılanması ile yenidoğan yoğun bakım teknik bakım ve hizmet koşullarının yeniden düzenlenmesi, uzun dönemde normal bireylerin yetişmesine daha fazla katkı sağlayacaktır.⁸³

Santral sinir sisteminin gelişimi, sırasıyla belirli basamaklarda gerçekleşmektedir. Beyin maturasyon ve gelişimindeki bu farklı basamaklar, genler ve çevresel etmenlerin etkileşimi sonucu kontrol edilmektedir. Beyin gelişimi ile ilgili çok sayıda gen tanımlanmış olup, bu genlerin uygun biçimde ifade olabilmeleri için uygun bir çevreye ihtiyaç vardır. İntrauterin (anne, plasenta ve amniyotik sıvıya ait) faktörler ile birlikte postnatal çevresel faktörlerin (nörotransmitterler, tropik faktörler, hormonlar) etkileşimi ilgili genlerin fonksiyon görmesinde kiritik öneme sahiptir.⁸⁴

Beyin gelişimi özellikle 20-32 gebelik haftalarında çok hızlı olarak tespit edilmiştir. Preterm bebeğin beyin dokusu özellikle bu dönemde karşılaşılabileceği olası zararlı faktörlerden en fazla etkilenmektedir.³ Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler aşağıda Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler⁸⁵

Doğum ağırlığı <750 gr, gebelik yaşı <25 hafta
Periventriküler kanama (grade III, IV) veya infarkt ve intraventriküler kanama
Periventriküler lökomalazi
Persistan ventriküler dilatasyon
Neonatal konvulziyonlar
Kronik akciğer hastalığı
Baş çevresinin normalden düşük olması
Ebeveynlerin ilaç kullanımı
Eşlik eden konjenital anomali

Bilindiği üzere intrauterin ve ekstrauterin ortam koşulları, beyin gelişimini farklı biçimlerde etkilemektedir. Yirmi dördüncü gebelik haftasından terme kadar geçen sürede perinatal dönemde nöronların yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaştığı beyin

korteksi, hasarlanmalara karşı oldukça hassastır. Bu kompleks yapının doğru şekilde oluşabilmesi için serebral korteksin çok ciddi bir gelişim göstermesi gerekmektedir. Gelişim evrelerindeki duraksama ve hasarlar korteksin anatomik ve nörokimyasal yapılanmasını bozarak gelişmekte olan serebral korteks dokularının doğru biçimde gelişimini etkilemektedir. Prematüre bebeklerde gözlenen nörofonksiyonel farklılıklar, korteks dokusunun gelişmesi sürecinde dış etkenlerden kortikal dokunun etkilenmesi sonucu gelişen sekonder modifikasyon ve uyum mekanizmalarının yarattığı farklılıklardan kaynaklanmaktadır.³

Serebral korteksin her bölgesinin gelişimi farklı olup, gelişimdeki duraklama ve değişiklikler de ilgili hasar gören alanların fonksiyonlarına göre farklı problemlere neden olmaktadır. Korteks içerisinde frontal lob çok özel bir bölüm olup, gelişimini en son tamamlayan, en kompleks biçimde organize olan, karmaşık ilişkiler açısından en kritik öneme sahip olan korteks yapısıdır. İnsanların en nadide organlarından olan beyin korteksi, hasarlanmaya çok açık ve kırılgan bir organdır. Prematürite durumunda olduğu gibi beklenmeyen koşullarda korteksin zarar görmesinin engellenmesi ve geliştirilmesi özel bir dikkat gerektirmektedir. Medikal teknolojiye ilerlemeler ileri düzeyde immatür sinir sisteminin bile uterus dışarısında gelişiminin devam etmesine fırsat tanımaktadır.⁸⁶

Buraya kadar ana hatlarıyla bahsedilen nörolojik gelişim prematüre bebeklerde uterus dışı ortama zamansız ve hazırlıksız çıkılması nedeniyle kesintiye uğramakta ve normal seyrinde daha farklı ilerlemekte, içinde bulunan çevreye göre adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerin nörolojik gelişimlerinin yakın takibi çok önemlidir.⁸⁷

2.5.1. Prematüre Bebek İzlemi

Başarılı bir izlem ancak multidisipliner bir ekiple gerçekleşir ve ideal bir ekipte neonatolog, gelişimsel pediatri uzmanı, pediatrik nöroloji uzmanı, pediatrik göğüs hastalıkları uzmanı, pediatrik oftalmolog, odyolog, çocuk psikoloğu, psikometri uzmanı, solunum terapisti, fizyoterapist “occupational (meşguliyet)” terapisti, diyetisyen, hemşire ve tıbbi sekreter de yer almalıdır.⁸⁸

2.5.2. İzlem Süresi ve Değerlendirme Dönemi

Birinci ve ikinci basamak sağlık hizmeti sunan kişiler riskli bebeklerin gelişimsel ve tıbbi izlemdeki güncel rehberlerinden haberdar olmalıdır. Yenidoğanın taşıdığı risk kategorisine göre, ülkelere, bölgelere ve merkezlere göre izlem protokollerinde bariz farklılıklar olmakla birlikte genel kabul gören görüş yüksek risk grubundaki bebeklerin en az okul çağına kadar izlenmesi gerektiğidir.

Yüksek riskli bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra mümkünse ilk hafta içinde en geç 10 gün içinde kontrol edilmelidir. Elde edilen bulgular ve değişiklikler doğrultusunda aile bilgilendirilme yapılmalıdır. Değerlendirme sıklığı bebeğin düzeltilmiş yaşına göre belirlenmelidir. Düzeltilmiş yaş kavramı postkonsopsiyonel 40. hafta baz alınarak ele alınmalıdır. Örneğin 30. gebelik haftasında doğan ve postnatal 20 haftalık olan bir bebeğin düzeltilmiş yaşı; postkonsepsiyonel yaş (30 + 20 = 50 hafta) – 40 hafta = 10 hafta olarak hesaplanır. Genellikle taburculuktan sonra ilk 7-10 gün içinde, düzeltilmiş 40 hafta veya 1. ayda, ilk 3 ay: ayda bir kez (sorun varsa haftada bir - 15 günde bir), 6. ay, 9. ay, 12 ve 18. ay da kontrol yapılmalıdır. Kronolojik yaş: 3 yaş, 5/6 yaş ve 12 yaşta izlem önerilmekte ise de riskli yenidoğan bebeklerin taburculuk sonrası izlem sıklığına ait resmi bir öneri bulunmamaktadır.⁸⁹

Prematüre bebeklerin izleminde yapılan nörolojik muayene ve gelişim testleri sonucunda saptanan anormallikler hafif düzeyde veya geçici problemler olabileceği gibi, bireyin günlük yaşantısını etkileyebilecek düzeyde de olabilir.⁸⁹

2.5.3. Geçici Nörolojik Problemler

Premature bebeklerde geçici nörolojik problemlerine %40-80 oranında rastlanmaktadır. Geçici problemler arasında kas tonusu ile ilgili hipotoni veya hipertoni, 4-8. aylarda desteksiz oturmanın olmaması, üst ekstremitelerde geçici tonus artışı gibi anormal fiziksel hareketler sayılabilir. İlk 3 ayda fizyolojik hipertonisite bulunabilirse de, bunu serebral palsinin erken bulgusu olan hipertonisiteden ayırt etmek oldukça zordur.⁹⁰

Serebral palsili bebeklerde önce hipotoni gelişir ve daha sonra ekstremitelerde hipertonisite oluşur. İlk 3- 4 aydaki hipertonisite düşük ihtimal de olsa serebral palsi

açısından bir ipucu olabilir. İlkel reflekslerin devamlılık göstermesi de serebral palsinin erken dönem bulgusu olabilir.⁹¹

Major nörolojik anormallikler sıklıkla ilk bir yaş içinde saptanır ancak ciddi etkilenmiş olgularda daha erken dönemde bulgu verebilmektedir. Major nörolojik anormallikler motor defisit, spastik dipleji, spastik kuadripleji, spastik hemipleji, mental retardasyon, nöbetler, işitme problemleri, görme anomalileri, göz hareketlerinin disfonksiyonu, posthemorajik hidrosefali, öğrenme güçlükleri, hafif nörolojik disfonksiyon, hiperaktivite ve dikkat eksikliği olarak sayılabilmektedir.⁸⁵

Özel öğrenme bozuklukları gibi bazı problemler erken dönemde tanı almayıp okul çağında ortaya çıkmakla birlikte, SP ve belirgin gelişme geriliği gibi fiziksel problemler daha erken dönemde tespit edilebilmektedir. Bu tür problemlerin erken tanısı ve özel eğitim, fiziksel rehabilitasyon gibi tedavi seçenekleri ve destek tedavisinin erken dönemde kullanılmasıyla yaşamın ileri dönemlerinde olabilecek gelişme geriliklerinin önüne geçilmesi sağlanabilir.⁸⁵

2.5.4. Serebral Palsi

Gelişmekte olan fetusta ya da yaşamın ilk aylarında beyindeki lezyon veya zedelenme sonucu gelişen ilerleyici olmayan ancak yaşla birlikte değişebilen, hareketi kısıtlayıcı, kalıcı motor işlev kaybı, postür ve hareket bozukluğudur. Motor yetersizliğe sıklıkla görme ve işitme azlığı gibi duyuşsal, mental retardasyon gibi bilişsel, dil gelişimindeki gerilik gibi iletişim, algılama, dikkat azlığı-hiperaktivite gibi davranış bozuklukları, epilepsi ve ikincil gelişen kas-iskelet sorunları eşlik edebilmektedir.⁹²

Gebelik yaşı küçüldükçe serebral palsi (SP) sıklığı artmaktadır. Dünyada 1000 canlı doğumda 1,2-2,5 olarak belirtilirken; Türkiye'deki SP sıklığı ise 2-16 yaş arası çocuklarda 1000 canlı doğumda 4,4 olarak bildirilmektedir.⁹³

Serebral palsi etyolojisinde doğum öncesi %70-80, doğum ve sonrasına ait %10-20 sıklığında risk faktörü rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri tabloda gösterilmiştir. Hastaların %20-30'unda herhangi bir sebep gösterilememiştir. Serebral palseye en sık eşlik eden risk faktörleri prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı olmasına rağmen SP'li hastaların %50-65'ini miadında doğan bebekler oluşturmaktadır.⁹⁴

Tablo 2.3. Serebral palside doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası risk faktörleri⁹⁵

Doğum öncesi %80	Doğum %10	Doğum sonrası %10
Doğumsal anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar, kanama, servikal yetmezlik, çoğul gebelikler (ikiz eşi ölen kardeşte risk yüksek), serebral disgenezis, plasenta anomalileri, damar içi pıhtılaşması, gebelik toksemisi, annedeki hastalıklar (hipertiroidi, mental retardasyon, epilepsi, maternal fenilketonüri), hiperemesis, yüksek ateş ilaç kullanımı	Prematürelilik, düşük doğum ağırlığı, vajinal kanama, plasenta previa, ablasyo plasenta, anormal prezentasyon (makat, yüz), kordon dolanması, plasenta infarktı, korioamnitis, erken membran rüptürü, düşük APGAR skoru	Hipoksik iskemik ensefalopati, intrakranial kanama, polisitemi, SSS enfeksiyonu, hipoglisemi, koagülopati, RDS, hiperbilirubinemi, tekrarlayan konvulsiyon, vakum-forseps ile doğum, mekonyum aspirasyonu

Serebral palsy patogeneğinde istemli hareketi başlatan beyin korteksindeki üst motor nöronların (1. motor) zedelenmesi sorumlu tutulmaktadır.⁹⁵

SP ekstremiteler tutulumlarına göre monoparezi, diparezi, hemiparezi, kuadriparezi, motor paternlerine göre ise spastik, diskinetik, atetoid, ataksik ve karışık tip olarak ayrıştırılmıştır.⁹⁶

Mental retardasyon, konvülsiyonlar, mental retardasyon, büyüme ve gelişme gerilikleri, iskelet ve kas sistemi bozuklukları, görme ve işitme problemleri, algılama bozuklukları, konuşma ve dil bozuklukları ve genel davranış bozuklukları, uyku bozuklukları, üriner sistem bozuklukları, kronik akciğer sorunları SP'ye eşlik eden bulgulardır.⁹⁶

2.5.5. Posthemorajik Hidrosefali

Beynin ventriküler sisteminde meydana gelen dilatasyon hidroşefali olarak tanımlanmaktadır. Baş çevresi genellikle ± 2 standart deviasyonun üzerinde ölçülmektedir. Yapılan araştırmalarda GM-IVK tespit edilen yenidoğanların yaklaşık %30'unda posthemorajik ventriküler dilatasyon olduğu tespit edilmiştir.⁹⁷

Ancak kranial ultrasonografi ile erken dönemde tesbit edilmiş olan birçok ventrikülomegalinin takiplerde spontan düzeldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte fontanel bombeliği, ventrikül boyutlarında artma saptanması, apne, iritabilite, beslenme

güçlüğü gibi kafa içi basınç artışının sebep olduğu klinik bulguların saptanması durumunda şant takılması gerekebilmektedir.⁹⁸

2.5.6. Mental Retardasyon

Prematüre bebeklerin birçoğunun takiplerinde mental durumu bir yaş sonrasında normal bulunmaktadır, ancak %10-20 kadarında mental durumda etkilenme olabilmektedir. Özellikle de serebral palsisi olan çocuklarda mental retardasyon görülmektedir. Nörolojik olarak hasar olmadığı saptanan prematüre bebeklerin zeka gelişimi zamanında doğmuş olanlara göre ciddi bir farklılık göstermemektedir.⁸²

2.5.7. İşitme Kaybı

Zamanında doğan çocuklardaki işitme kaybı oranı 1/800'dür ve bu oran prematüre bebeklerde 43/1000 bebeğe kadar yükselmektedir. Bu nedenle işitme taramalarında prematüreler öncelikli grubu oluşturmaktadır.⁹⁹

Sağırılık dışında daha çok sayıda riskli yenidoğanda hafif düzeyde işitme kayıpları olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle erken tarama ve yenidoğan izlemlerinde işitme testi yapılması önemlidir. Preterm bebeklerde işitme engeli için ototoksik ilaç kullanımı, SSS enfeksiyonları, hipoksi-iskemi, yüksek indirekt bilirubin seviyeleri, hipoglisemi ve intraventriküler kanamalar risk faktörleri arasında sayılabilmektedir.⁹⁹

Çok hafif derecelerdeki işitme kaybının bile, gelişimsel IQ'yu önemli derecede etkilediği tespit edilmiştir. Çocuklardaki işitme kaybı dereceleri ve bunların dil ve konuşma fonksiyonları etkileri aşağıda sıralanmıştır:

10-15 db: Normal işitme,

16-25 db: Çok hafif (hafif şiddetteki sesleri anlayamama),

26-40 db: Hafif (konuşmada gecikme, karşılıklı konuşmada zorluk, işitme cihazı desteği gereklidir),

41-65 db: Orta (işitme ve lisan öğrenme güçleşmiştir, işitme cihazı gerekir),

66-95 db: İleri (işitme kaybı yanında ayırt etme düşüktür, işitme cihazının en gerekli olduğu durumdur, özel eğitimsiz lisan gelişmez),

95 db: Çok ileri (lisan öğrenmede güçlük, işitme cihazı ve özel eğitime rağmen kısıtlı kazanç vardır).

İşitme kayıplarının erken tanınması, işitme engelli çocukların normal topluma entegre edilmesini kolaylaştıracaktır. Konuşmayı öğrenmenin kritik olduğu 0-4 yaş arası bu nedenle oldukça önemlidir. Tarama testleri kısa sürede sonuç veren ve %90'ın üzerinde güvenilirliği olan testlerdir, günümüzde en sık kullanılan Otoakustik Emisyon ve Auditory Brainstem Response yöntemleridir.¹⁰⁰

2.5.8. Dil Gelişimi ile İlgili Sorunlar

Çocukta iletişim kurma, bilişsel gelişim, öğrenme becerileri, toplumsal uyum ve dil gelişimi yetenekleri ile yakından ilgilidir. Prematürelerde genel gelişim gerilikleri ile birlikte dil gelişimi geriliklerini konu alan çalışmalar dışında, dil gelişimi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 1998 yılında yapılan bir çalışmada, neonatal yoğun bakım ünitesinde kalan çocuklarda, yoğun bakım ihtiyacı olmayan çocuklara göre beyindeki konuşmanın motor merkezinde belirgin bozukluk tanımlanmıştır.¹⁰¹

Karşılıklı konuşma esnasında kendi düşüncelerini anlatabilme ve karşıdan gelen iletileri alabilme fonksiyonu, özellikle 28-31 gebelik haftalarında doğanlarda belirgin gerilik tespit edilmiştir. Fonolojik kusurlar, uygun kelimeyi bulma ve gramer bozuklukları çalışmanın yapıldığı yaş grubu için preterm doğan çocuklarda normal sınırlar içinde bulunmuştur.¹⁰²

2.5.9. Davranışsal Gelişim ile İlgili Sorunlar

Prematüre bebeğin postnatal hastanede kalması ve uygulanan tedaviler ve girişimlerin yanı sıra normal ebeveyn bakımının kesintiye uğraması, ailenin preterm doğuma verdiği tepki ve ailenin sosyodemografik özellikleri çocuğun coşkusal ve davranışsal özellikleri ile yakından ilişkilidir.¹⁰³

Doğum ağırlığı azaldıkça ilerleyen dönemde arkadaş ilişkileri, hiperaktivite, saldırganlık gibi problemlerin daha sık olduğunu ve bununla yanısıra davranışsal işlevselliğin azalacağı belirtilmiştir.¹⁰⁴ Davranış bozukluklarının okul başarısı ve sosyal ilişkileri olumsuz etkilediği düşünülürse, bu sorunların mümkün olan en erken sürede saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir.¹⁰⁵

2.5.10. Öğrenme Güçlükleri

Herhangi bir nörolojik bozukluk olmasa bile, minor motor sorunlar, nörolojik gelişimle ilgili sorunlar, dil gelişimi ile ilgili sorunlar ve prematüreye bağlı olabilecek düşük IQ, okul çağında öğrenme bozuklukları açısından risk oluşturmaktadır.¹⁰⁶

Prematüre çocuklarda görme ve işitme ile ilgili herhangi bir problem olmasa, bilişsel ve IQ testlerinde normal puanlar alsa bile, okul döneminde matematik ve okuma ile ilgili özgül öğrenme güçlükleri yaşanabilmekte ve bu çocuklarda özel eğitime diğer çocuklara kıyasla daha çok gereksinim duyulmaktadır.¹⁰⁷

2.6. Gebelerde Magnezyum Sülfat Kullanımı

Magnezyum voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla membranı hiperpolarize etmekte, kalsiyumla yarışarak miyozin hafif zincir kinazı inhibe etmektedir.¹⁰⁸

Randomize olarak 334 fetüsün değerlendirildiği bir çalışmada magnezyum sülfatın tokolitik etkisi plasebo ile karşılaştırıldığında herhangi bir etkisi görülmemiştir. 48 saat doğumu erteleme, 7 gün erteleme veya neonatal respiratuvar distresi önlemede, intraventriküler hemorajiyi önlemede ve yenidoğan ölümlerini önlemede plasebo ile karşılaştırılınca anlamlı istatistiksel bir fark bulunmamıştır.¹⁰⁹

Magnezyum sülfatın yan etkilerine bakıldığında kızarma(flushing), terleme, sıcaklık hissi, bulantı-kusma, baş ağrısı, çarpıntı, hipokalsemi, pulmoner ödem gelişebilmektedir. Toksisitesi plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir. Plazma konsantrasyonlarına bakarak derin tendon refleksi kaybı 8-10 mEq/L'de, solunum depresyonu 10-15 mEq/L'de ve kardiyak arrest ise 20-25 mEq/L'de oluşmaktadır. Fetal kalp hızını ise azalttığı fakat orta serebral arter dopplerinde, dolayısıyla beyine giden kan akımı üzerine etkisi yapılan az vakalı bir çalışmada görülmemiştir.¹¹⁰ Fetal biofizik profil üzerine de olumsuz etkisi gösterilmemiştir.¹¹¹

Magnezyum sülfatın nöroprotektif etkisi üzerine son yıllarda oldukça fazla sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalara göre son 24 saatte tedavi gören 24-32. haftalar arasındaki fetüslerde belirgin derecede azalmış serebral palsi oranı ve azalmış ağır motor disfonksiyon kaybı oranına rastlanırken, alt guruplarda açıklanamayan fetal ölümler izlenmiştir.¹¹²⁻¹¹⁴

Magnezyum sülfat tedavisinin kesin kontrendikasyonu myastenia graves hastalığı olan annelerdir. Antiinotropik etkileri olmasından dolayı kalp hastalığı olanlar,

böbreklerden atıldığı için ise böbrek hastalığı olanlarda kullanılmaması önerilir. Özellikle böbrek yetmezliğinde ya alternatif ilaç denenmeli ya da patellar refleks, solunum sayısı veya idrar çıkımı çok yakın takibe alınmalıdır. Dozu ise 20 dakikada 6 gram yüklemekten sonra 2-4 gram/saat olarak idame edilir. Yüksek dozlarda kullanıldığı zaman antiinotropik etkisi daha fazladır.¹¹⁵

2.6.1. Magnezyum Sülfat ve Nöroproteksiyon

Serebral palsy (SP) motor ve/veya postür bozuklukları ile seyreden, genelde mental retardasyonun eşlik ettiği ilerleyici olmayan bir hastalık grubudur. Serebral palsy prevalansı 2/1000 canlı doğumdur. Obstetrik risk faktörleri, preterm doğum ve çok düşük doğum ağırlığıdır. Korioamnionit, antepartum hemoraji, plasental yetmezlik, çoğul gebelik ve asfiksi SP riskini arttıran faktörlerdir.¹¹⁶ SP insidansı artan gestasyonel haftayla birlikte anlamlı oranda azalır: 22-27 hafta arası doğumlarda %14,6, 28-31 haftalarda %6,2, 32-36 haftalarda %0,7 ve term doğumlarda %0,1'dir.¹¹⁷ SP olgularının dörtte biri 34 hafta altı doğumlarda görülür.¹¹⁸

Serebral palsy kalıcı bir majör bozukluktur. Hastaya, ailesine beraberinde topluma emosyonel ve ekonomik olarak yük oluşturur. Günümüze dek bu durumu önleyici sınırlı stratejiler varken, birçok iyi dizayn edilmiş geniş çalışmadan ve metaanalizden gelen cesaret verici sonuçlar preterm doğan fetüslere uygulanan magnezyum sülfatın olumlu etkisi olabileceğini göstermiştir.

Preterm infantlarda görülen SP olgularında en sık patolojik lezyon periventriküler beyaz cevher hasarıdır.¹¹⁸

Magnezyum sülfatın fetal nöroprotektif etkisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak çeşitli çalışmalardan elde edilen bulgular magnezyum sülfatın NMDA reseptörlerini bloke ederek hipoksik iskemik beyin hasarını azalttığını ve kalsiyum antagonist gibi işlev görerek hücre içine kalsiyum akışını azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfatın ayrıca vazodilatator etki ile vasküler insitabilitiyi azalttığı, hipoksik hasardan koruduğu, antiapoptotik etkisinin olduğu ve serbest oksijen radikallerinden beyni koruduğu ortaya koyulmuştur.¹¹⁹⁻¹²²

1992 yılında Kuban magnezyum sülfat uygulanan ve 1500 gr altında doğan fetüslerde intraventriküler hemoraji oranının %18,4'den %4,4'e düştüğünü

göstermiştir.¹²³ Nelson ve arkadaşlarının vaka kontrol serisinde magnezyum sülfat alan 1500 gr altındaki yenidoğanlarda SP riskinin önemli ölçüde azaldığını göstermiştir.¹²⁴

Magnezyum sülfat SP oranını anlamlı şekilde azaltmaktadır. Cochrane derlemesinde SP rölatif riski 0,68 (%95 CI 0,54-0,87) olarak bulunmuştur, ayrıca ciddi belirgin motor disfonksiyon riski 0,61 (%95 CI 0,44-0,85)'dir. Nörolojik gidişat ve mortalite birlikteliği incelendiğinde nöroprotektif amaçla magnezyum sülfat verilen çalışmaların sonucunda anlamlı bir azalma gösterilmiştir.¹²⁵

Magnezyum sülfatın hangi haftalar arasında kullanılacağı konusunda net bir konsensüs sağlanamış olup, farklı ulusal kılavuzlarda farklı uygulama haftaları önerilmiştir. Erken gebelik haftalarında etkili olması daha olasıdır ve uygulanan gebelik haftası arttıkça number need to treat (NNT) sayısı artmaktadır. Costantine ve arkadaşlarının metaanalizinde 30 hafta altı uygulandığında NNT 46 (%95 CI 26-187) ve 32-34 hafta öncesi grup hesaba katıldığında NNT 56 (%95 CI 34-164) olarak belirlenmiştir.¹²⁶ ACOG (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists) ve RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) kılavuzlarında uygulama için bir üst sınır haftası belirtmemişken SOGC (Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada) 32, RANZCOG (Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynecologists) ise 30 hafta altı pretermelerde uygulanmasını önermiştir.

Yapılan çalışmalarda magnezyum sülfatın uygulama dozu ve süresi farklılık göstermektedir. Yükleme dozu olarak 4-6 gr/h uygulanmıştır. Bütün çalışmalarda idame dozu kullanılmamıştır; kullanılanlarda ise idame dozu 1 gr/h, 2 gr/h ve 2-3 gr/h arasında değişmiştir. İdame tedavi süresi maksimum 24 saattir. Magnezyum sülfat uygulanması için maternal ve/veya fetal acil doğum endikasyonu varlığı durumunda doğumun geciktirilmesi önerilmez.

Conde-Agudelo ve arkadaşlarının metaanalizinde magnezyum sülfat uygulamasının maternal ölüm, pulmoner ödem, kardiyopulmoner arrest, ciddi respiratuar yetmezlik, ciddi postpartum hemoraji ve sezaryen oranlarına etki etmediği gösterilmiştir.¹¹⁸ Flushing bulantı ve kusma, hipotansiyon, taşikardi ve terleme tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha fazla gözlenmiştir. Bu yan etkilerin eklampsi profilaksisinde uygulanan magnezyum uygulamasından farklılık göstermediği kaydedilmiştir.

Mart 2010'da yayınlanan Avustralya Ulusal Kılavuzu magnezyum sülfatı nöroprotektif amaçlı 30 hafta altı preterm doğum riski yüksek tekil ve çoğul gebelerde kullanılmasını önermiştir. Yükleme ve idame dozları ve idame süresi için net bir öneride bulunmamıştır. 2010 ACOG kılavuzunda magnezyum sülfatın preterm fetüslerde SP olasılığını azalttığı vurgulanmış ancak uygulama için bir gebelik haftası üst sınırı ve uygulama dozu belirtmemiştir. Mayıs 2011'de yayınlanan Kanada Ulusal Kılavuzu'nda 31 hafta 6 gün ve altı preterm doğum riski olan fetüslere 4 gr/h saat 30 dakikada uygulanacak şekilde, sonrasında 1gr/h idame dozunda 24 saat infüzyonu önermiştir. 2011 Ağustosta yayınlanan RCOG kılavuzunda uygulanacak gebelik haftası için bir üst sınır ve uygulama dozu ile ilgili net bir öneri sunulmamıştır.

Sonuç olarak yapılan randomize kontrollü çalışmalarda ve metaanalizlerde preterm doğum riski olan fetüslere magnezyum sülfat uygulanmasının SP oranlarını azalttığı gösterilmiştir ve bu etki erken gebelik haftalarında daha belirgin olarak izlenmiştir. Maternal yan etkileri ciddi değildir ve tolere edilebilir. Yenidoğanlarda herhangi bir uzun dönem olumsuz etki izlenmemiştir. Farklı çalışmalarda farklı yükleme dozları kullanılmış ve bazı çalışmalarda idame dozu kullanılmamış, kullanılanlarda ise idame dozu ve süresi değişiklik göstermiştir. Optimal doz ve süre için henüz net bir öneri literatürde bulunmamaktadır.

Araştırmanın Tasarımı: Araştırmaya dahil olacak hasta sayısı ve bunların niteliği (yaş aralıkları, cinsiyet v.b.): 'Çalışmaya alınma kriterleri olarak yenidoğan bebeklerin 33. gebelik haftasından küçük 24. gebelik haftasından büyük olmaları, annelerin gebelik sırasında nöroprotektif amaçlı Magnezyum Sülfat kullanmış olmaları. Acil doğum, fetal distres, nöroprotektif tedaviyi tolere edememe gibi nedenlerle Magnezyum Sülfat veilemeyen annelerin bebekleri kontrol grubu olarak alınması planlandı.

- Bakılacak parametreler (tek tek ve açık olarak yazılmalıdır): 'Çalışmaya alınan bebekler yenidoğan yoğunbakımda yatmakta iken ilk 24 saatte rutin bakılan serum kalsiyum düzeyleri ve üre, kreatinin, ürik asit, albümin, hemogram sonuçlarının hastane HBYS sistemi ve hasta dosyalarından bakılması planlandı.

- Parametrelere nerede ve kim tarafından bakılacağı: Çalışma için hastalardan özel bir tetkik bakılmamıştır takipleri sırasında rutin bakılan tetkikleri HBYS ve hasta dosyalarından taranmıştır.

- Araştırmada kullanılacak parametrelerden hangilerinin o hastalık grubu için rutin, hangilerinin araştırmaya özel istendiği:

- ngrlen alışma süresi, başlangıç ve bitiş tarihleri: Araştırma vaka kontrol çalışması olarak planlandığı için hasta dosyalarının geriye dönük taranması ve tez yazımı için 6 aylık bir süre öngörülmüştür.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde doğan ve çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan yenidoğanlarda yapıldı. Otuzüçüncü gebelik haftasının altında doğan, preterm dönemde annesine nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat uygulanan prematüre bebek ve preterm dönemde annesine nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat uygulanmayan prematüre bebeklerin dosyaları tarandı. Dosya taranmasında yenidoğan prematür bebeklerin periferik kanında ilk 24 saatte bakılan serum kalsiyum ve diğer elektrolit düzeylerine, ayrıca bebeğin ve annenin demografik verilerine ulaşıldı. Çalışmaya alınma kriterleri olarak yenidoğan bebeklerin 33. gebelik haftasından küçük 24. gebelik haftasından büyük olmaları, annelerin gebelik sırasında nöroprotektif amaçlı Magnezyum Sülfat kullanmış olanları alındı. Acil doğum, fetal distres, nöroprotektif tedaviyi tolere edememe gibi nedenlerle Magnezyum Sülfat verilemeyen annelerin bebekleri kontrol grubu olarak alındı. Magnezyum Sülfat alan 30 prematüre bebek ve Magnezyum Sülfat almayan 30 prematüre bebeğin periferik kan kalsiyum düzeyleri kıyaslandı. Kan alma işlemi yenidoğan yoğun bakıma yatıştan sonraki ilk 24 saatte gerçekleştirildi. Periferik damarlardan alınan 3cc'lik kan separatör içeren biyokimya tüpleri ile hastanemiz biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Veriler hastaların dosyası ve hastane bilgi işlem sistemi üzerinden taranarak elde edildi. Çalışmanın etik kurul onayı, 02/01/2018 Tarihinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Karar No: 143).

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 33. gebelik haftası altındaki preterm eylemdeki ve maternal nedenlerden ötürü preterm doğum riski olan gebelere nöroprotektif amaçlı $MgSO_4$ uygulanmaktadır. İşlem öncesinde hastaya bilgi verilerek tedavi onamı alınarak ilk basamak tamamlanmaktadır. Uygulama şekli ve dozu; hastanın yatışından itibaren böbrek fonksiyon testleri serum elektrolit düzeyleri değerlendirildikten ve hasta monitorize edilerek yükleme dozu 100 cc izotonik içine 4 gr $MgSO_4$ konularak 5cc/dk hızında uygulanmaktadır. İdame dozu ise 2 gr/saat olarak 24 saatte verilerek uygulanmıştır. Acil doğum gerektiren $MgSO_4$ tedavisi uygulanmayan hastalar kontrol grubu olarak alınmıştır.

Tüm hastaların demografik özellikleri, perinatal risk faktörleri, anne yaşları, annenin sigara kullanımı, gebelik ve canlı doğum sayıları, antenatal magnezyum alımı, doğum odasında resüsitasyon ihtiyacı, 1. dakika ve 5. dakika APGAR skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışlarındaki ilk vücut sıcaklıkları, ilk 24 saatteki idrar çıkışları, 1. saatteki kan gazları, kan elektrolit seviyeleri kaydedildi. Hastanede yatış süreleri, eritrosit transfüzyonu gereksinimleri, eritrosit transfüzyon sayıları, toplam transfüzyon miktarı, ilk beslenme miktarı ve zamanı, mekanik ventilatör ihtiyacı ve süresi, serbest oksijen alım süresi, sepsis, RDS, İVK, PVL, NEK ve BPD olma durumları kaydedildi.

3.1. Nöroprotektif MgSO₄ Uygulaması ve Grupların Belirlenmesi

Otuzüçüncü gestasyonel hafta ve altında doğan prematüre bebeklerden, antenatal dönemde annesine nöroprotektif amaçlı MgSO₄ verilen hastalar MgSO₄ alan gruba, antenatal dönemde annesine MgSO₄ verilmek için yeterli zamanı olmayan acil hastalar ise MgSO₄ alamayan kontrol grubuna dahil edilmiştir.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Örneklem büyüklüğünü belirlemek için öncelikle bir pilot çalışma yapıldı. MgSO₄ alan ve almayan 30'ar annelerin bebek kanlarındaki kalsiyum düzeyleri $9,34 \pm 0,80$ ve $8,44 \pm 0,89$ olarak bulundu. Örneklem büyüklüğü GPower 3.1 (<http://www.gpower.hhu.de/>) programı kullanılarak hesaplandığında, %80 güç ve 0,05 tip 1 hata ile iki grup ortalaması student *t* test ile karşılaştırıldığında her grup için 14 toplamda 28 hastanın gerekli olduğu bulundu. Pilot çalışma için toplanan her grupta 30 toplam 60 hastanın yeterli olması nedeniyle bu datalar üzerinden araştırmanın tamamlanması planlandı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS version 16.0 programı kullanıldı. Hastalara ait elde edilen sayısal değerler ortalama $\pm$ Standart Sapma (ort $\pm$ ss) şeklinde, kategorik değerler median $\pm$ minimum maksimum (median $\pm$ min-maks) ifade edilerek ve tablo haline getirildi. Ayrıca ort $\pm$ ss ve median $\pm$ min-maks değerleri sütun veya çizgi grafik ile görselleştirildi. Sonuçlar iki grup karşılaştırmalarda student-t testi çoklu karşılaştırmalarda ANOVA ile karşılaştırıldı, anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

3.3. Hasta Değerlendirme Formu

'Nöroprotektif Amaçlı Magnezyumsülfat Uygulanan ve Uygulanamayan Gebelerin Bebeklerinde İlk 24 Saatte Bakılan Kan Kalsiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması' adlı Çalışma Formu			
Hasta Adı-Soyad:		Protokol No:	
Anne Adı:		Cinsiyet:	
Gestasyon Haftası (SAT):		Anne TC No:	
Doğ.Tarihi/Saat:		Doğum Ağırlığı:	
Anne Yaşı:		Gebelik sayısı:	
Anne Sigara Kullanımı:		Anne gebelikte ilaç kullanımı:	
Var		Yok	
Doğum Şekli: NVY C/S	Gebelik: Tekiz İkiz Üçüz	Antenatal steroid (Seleston) 1 doz Tarih/saat: 2 doz Tarih/saat:	
Anestezi : Spinal Genel Kombine	Antenatal MgSO4: Aldı Almadı Tolere edemedi	Apgar 1 dk: Apgar 5 dk:	
Doğum Odasında Resüsitasyon İhtiyacı: Var Yok Varsa Süre: sn / dk			
Serbest Akış O ₂ : PBV:			
Entübasyon: Göğüs Kompresyonu: Adrenalin:			
İlk 24 Saat İdrar Çıkarımı: (cc/kg/saat):			
Kan Gazı 1.(0-1 h): pH: pCO ₂ : pO ₂ : BE: HCO ₃ :		Biyokimya: (24. Saat) Üre/Cr: Albümin: Ca: Ürik Asit: T.Bilürubin:	
CBC 1.(ilk 0-24 h): Hb: Htc: Plt: BK: ANS: Lenfosit: MCV: MPV: MCH: RDW:			
Beslenme Başlanma Zamanı:	TPN Başlanma Zamanı:	Total TPN Günü:	
Mekanik Ventilator (gün) Konvansiyonel: Non-invazif MV: O ₂ (Head box-Küvöz içi): HFOV:			
RDS: 1 doz surfaktan 2 doz surfaktan ≥3 doz surfaktan	IVH: Grade 1-2: Grade 3-4:	Konvulziyon:	Periventriküler Lökomalazi:
NEK: Evre 1: Evre 2: Evre 3: Spontan İntestinal Perforasyon:	Geç Enfeksiyon: Episode sayısı: Klinik Sepsis: Kültür (+) sepsis:	BPD: Hafif Orta Ağır	

4. BULGULAR

4.1. Prematüre Bebeklerin ve Annelerin Demografik Özellikleri

Bu çalışmada antenatal $MgSO_4$ alan 30 (%50) prematüre bebek ve $MgSO_4$ alamayan 30 (%50) prematüre bebek olmak üzere toplam 60 prematüre bebek değerlendirildi. Antenatal $MgSO_4$ alamayan 30 bebeğin 13'ü (%43,3) kız, 17'si (%56,7) erkek, antenatal $MgSO_4$ alan 30 bebeğin ise 12'si (%40) kız, 18'si (%60) erkek olup, gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Gestasyon haftası ortalamaları antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta $29,83\pm2,44$ hafta, alan grupta $30,93\pm2,29$ hafta olarak saptandı. Doğum ağırlığı antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta $1438\pm409,1$ gram, antenatal $MgSO_4$ alan grupta 1665 ± 403 gram olarak tespit edildi. Anne yaşı $MgSO_4$ alan grupta $28,5\pm5,28$ iken $MgSO_4$ alan grupta $27\pm6,92$ olarak hesaplandı. Anne yaşı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Gebelik sayısı antenatal $MgSO_4$ alan grupta $3,40\pm2,46$ (Min-Maks: 1-11) iken $MgSO_4$ alan grupta $2,80\pm2,02$ (Min-Maks: 1-7) olarak hesaplandı. Canlı doğum sayısı incelendiği zaman $MgSO_4$ alan grubun $3,10\pm2,60$ (Min-Maks: 1-9) $MgSO_4$ almayan grubun ise $2,37\pm1,78$ (Min-Maks: 1-8) olarak hesaplandı. Her iki grup arasında gebelik sayısı ve canlı doğum sayısı açısından anlamlı fark izlenmedi ($p>0,05$). APGAR skoru antenatal $MgSO_4$ almayan grupta 1.dakikada $5,83\pm1,56$ iken; antenatal $MgSO_4$ alan grupta APGAR 1. dakikada $6,50\pm1,14$ olarak kaydedildi. APGAR skoru antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta 5. dakikada ise $7,97\pm0,96$ iken; antenatal $MgSO_4$ alan grupta APGAR 5. Dakikada $8,43\pm0,63$ olarak kaydedildi. Antenatal $MgSO_4$ alan grubun 5. Dakikada APGAR skorunun 7'nin üzerinde olması, $MgSO_4$ alamayan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Çalışmamızda her iki grup arasında cinsiyet, gestasyon haftaları ve 1. Dakika APGAR skorları arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Antenatal $MgSO_4$ alan grubun doğum ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.4). Hastaların toplam yatış süreleri antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta $25,83\pm14,9$ ve antenatal $MgSO_4$ alan grupta $22,57\pm18,47$ olarak saptandı. Antenatal $MgSO_4$ alamayan gruptaki hastaların 25'i (%83,3) taburcu edilirken, 5'inin (%16,7)

exitus olduğu tespit edildi. Antenatal MgSO₄ alan grupta ise hastaların 30'u (%100) taburcu edilirken, hiç exitus olmadığı tespit edildi (Tablo 4.1).

Her iki grup arasında toplam yatış süresi antenatal MgSO₄ alamayan grupta anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Mortalite oranları açısından yine antenatal MgSO₄ alamayan grupta mortalite oranı anlamlı yüksek bulundu (p<0,05) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Prematür bebeklerin ve annelerin demografik özellikleri

>Ölçümler	Grup		P
	MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
	n=30	n=30	
	Ortalama+ss	Ortalama+ss	
Gestasyon haftası	29,83±2,44	30,93±2,29	0,07
Doğum ağırlığı (gram)	1438±409	1665±403	0,035
Anne yaşı	28,5±5,28	27±6,92	0,349
APGAR 1. dakika	5,83±1,56	6,50±1,14	0,063
APGAR 5. dakika	7,97±0,96	8,43±0,63	0,030
Toplam yatış süresi (gün)	25,83±14,9	22,57±18,47	0,454
	Ortalama+ss (Min-Maks)	Ortalama+ss (Min-Maks)	
Gebelik sayısı	3,40±2,46	2,80±2,02	0,306
Canlı doğum sayısı	3,10±2,60	2,37±1,78	0,207
	Sayı (Yüzde)	Sayı (Yüzde)	
Cinsiyet	Kız	13 (%43,3)	0,793
	Erkek	17 (%56,7)	
Sonuç	Ex	5 (%16,7)	0,02
	Taburcu	25 (%83,3)	
Doğum şekli	NVY	2 (%6,7)	1,000
	C/S	28 (%93,3)	
Anestezi tipi	Spinal	6 (%21,4)	0,752
	Genel	22 (%78,6)	
Gebelikte ilaç kullanımı	Var	5 (%16,7)	0,739
	Yok	25 (%83,3)	
Annenin sigara kullanımı	Var	2 (%6,7)	1,000
	Yok	28 (%93,3)	

Antenatal MgSO₄ alamayan grubun 28'si (%93,3) C/S ile 2'si (%6,7) NVY ile, antenatal MgSO₄ alan grubun 28'i (%93,3) C/S ile 2'si (%6,7) NVY ile doğdu. Antenatal MgSO₄ alamayan gruptaki bebekleri C/S de anestezi şekli spinal anestezi 6 kişi (%21,4) genel anestezi 22 kişi (%78,6), MgSO₄ alan gruptaki hastaların C/S'de anestezi şekli spinal anestezi 7 kişi (%25), genel anestezi 21 kişi (%75) olarak tespit edilmiştir. Bu grupta anestezi şekil açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p>0,05). Gebelik süresindeki ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde MgSO₄ almayan grupta 5 (%16,7) iken MgSO₄ alan grupta 6 (%20) olarak hesaplanmıştır. Annesin gebelikte sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde MgSO₄ almayan grupta 2

(%6,7) MgSO₄ alan grupta 2 (%6,7) olarak hesaplanmıştır. Gebelikteki ilaç kullanımı ve annenin sigara kullanımı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.1).

4.2. Grupların Perinatal Özellikleri

Hastaların perinatal özellikleri incelendiğinde; MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların annelerinin 24'üne (%80) prenatal steroid (PNS) uygulandığı, MgSO₄ alan grupta ise 17 (%56) anneye PNS uygulandığı saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Grupların perinatal özellikleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok Sayı (%)	MgSO ₄ var Sayı (%)	
Antenatal steroid	Yok	6 (%20)	13 (%43,3)	0,052
	Var	24 (%80)	17 (%56,7)	
Doğum nedeni	Erken Travay	15 (%40)	12 (%40)	0,008
	EMR/UMR	3 (% 10)	0 (%0)	
	Akut Fetal Distres	2 (%6,7)	7 (%23,3)	
	Plesental Komplikasyonlar	4 (%13,3)	1 (%3,3)	
	Koryoamniyonit	0 (%0)	3 (%10)	
	Eklampsi	0 (%0)	2 (%6,7)	
	Hafif-Orta Preeklampsi	1 (%3,3)	5 (%16,7)	
	Şiddetli Preeklampsi	4 (%13,3)	0 (%0)	
Resüsitasyon ihtiyacı	Maternal Ciddi Sistemik Hastalık	1 (%3,3)	0 (%0)	0,004
	Yok	12 (%40)	23 (%76,7)	
Resüsitasyon türü	Var	18 (%60)	7 (%23,3)	0,441
	PBV	8 (%44,4)	3 (%42,9)	
	Entübasyon	9 (%50)	4 (%57,1)	
	Göğüs kompresyonu	1 (5,6)	0	

MgSO₄ alamayan grupta 15 (%40) hastada ve MgSO₄ alan grupta 12 (%40) hastada en sık erken doğum nedeni erken travay olarak tespit edildi. MgSO₄ alamayan grupta 4 (%13,3) annede şiddetli preeklampsi, 1 (%3,3) annede hafif-orta preeklampsi, 0 (%0) annede eklampsi, 3 (%10) annede erken membran rüptürü (EMR), 4 (%13,3) annede plesental komplikasyonlar, 1 (%3,3) annede maternal ciddi sistemik hastalık ve 2 (%6,7) hastada akut fetal distress erken doğum nedeni olarak tespit edilirken, MgSO₄ alan grupta 5 (%16,7) annede hafif-orta preeklampsi, 0 (%0) annede erken membran rüptürü, 1 (%3,3) annede plesental komplikasyonlar, 3 (%10) annede koryoamniyonit, 2 (%6,7) annede eklampsi ve 7 (%23,3) hastada akut fetal distress erken doğumun nedeni olarak tespit edildi. En sık erken doğum nedeni her iki grupta da erken travay iken,

diğer doğum nedenleri arasında her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Hastaların $MgSO_4$ alan grupta 7'sine (%23,3), $MgSO_4$ alamayan grupta ise 18'ine (%60) neonatal resüsitasyon uygulandı. Neonatal resüsitasyon uygulanan hastaların $MgSO_4$ alamayan grupta 8'ine (%44,4) pozitif basınçlı ventilasyon, 9'una (%50) entübasyon, 1'ine (%5,6) göğüs masajı uygulandığı; $MgSO_4$ alan grupta ise 3'üne (%42,9) PBV, 4'üne (%57,1) entübasyon uygulanırken, hiç göğüs kompresyonu uygulanmadığı tespit edildi. Gruplar arasında $MgSO_4$ alamayan grupta resüsitasyon ihtiyacı ve uygulanan resüsitasyon çeşitleri açısından anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$) (Tablo 4.2).

4.3. Hastaların Gruplara Göre İlk 24 Saatteki Kan Gazı ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Antenatal $MgSO_4$ alamayan grubun 1. saat kan gazı değerlerinden pH $7,21\pm0,10$, BE $-5,57\pm3,12$, pCO_2 $58,07\pm10,8$ iken, $MgSO_4$ alan grupta pH $7,30\pm0,06$, BE $-3,10\pm2,37$, pCO_2 $47,87\pm5,99$ idi. Antenatal $MgSO_4$ alamayan ve $MgSO_4$ alan hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışının 1. saatinde bakılan kan gazı değerleri arasında (pH, baz açığı (B.E), pCO_2 değerleri) $MgSO_4$ alan grup lehine istatistiksel olarak yüksek anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların gruplara göre ilk 24 saatteki kan gazı ve biyokimyasal parametreleri

Ölçümler	Grup		P
	$MgSO_4$ yok <i>ortalama$\pm$SSapma</i>	$MgSO_4$ var <i>ortalama$\pm$SSapma</i>	
1. saatteki pH değeri	$7,21\pm0,10$	$7,30\pm0,06$	<0,001
1. saatteki BE değeri	$5,57\pm3,12$	$3,10\pm2,37$	0,001
1. saatteki HCO_3 değeri (mmol/l)	$19,05\pm4,67$	$19,50\pm2,24$	0,634
1. saatteki pCO_2 değeri	$58,07\pm10,8$	$47,87\pm5,99$	<0,001
24. saatteki üre değeri (mg/dl)	$23,16\pm12,78$	$25,13\pm16,34$	0,606
24. saatteki kreatinin değeri (mg/dl)	$0,58\pm0,25$	$0,59\pm0,27$	0,933
24. saatteki total bilirubin (mg/dl)	$2,59\pm1,30$	$2,88\pm1,45$	0,422
24. saatteki ürik asit değeri (mg/dl)	$4,85\pm1,03$	$5,03\pm1,77$	0,638
24. saatteki albumin değeri (g/dl)	$3,04\pm0,056$	$3,39\pm0,40$	0,008

Antenatal $MgSO_4$ alamayan grubun 1. saat kan gazı değerlerinden HCO_3 $MgSO_4$ alab grupta $19,05\pm4,67$ alamayan grupta ise $19,50\pm2,22$ olarak hesaplandı. HCO_3 açısından her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Hastaların 24. saat biyokimyasal

parametreleri değerlendirildiğinde MgSO₄ alan ve alamayan grupta üre, kreatinin, total bilirubin ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). MgSO₄ alamayan grupta albümin değeri 3,04±0,56 g/dl iken, MgSO₄ alan grupta albümin değeri 3,39±0,40 g/dl idi (p<0,05). Her iki grup arasında albümin değerleri açısından MgSO₄ alan grup lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 4.3).

4.4. Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Hastaların 1. gün hemogram değerleri karşılaştırıldığında, MgSO₄ alamayan grupta Hb değeri 16,27±2,75 g/dl, trombosit sayımı (Plt) 265,67±86,9 x10³ /µl, ilk beyaz küre sayımı (BK) 7,992±3,55 /µl, MgSO₄ alan grupta Hb 17,28±2,79 g/dl, trombosit sayımı 207,43±80,6x10³ /µl, BK 11,45±5,63/µl olarak saptandı (Tablo 4.4).

Olguların yaşamlarının ilk 24 saatindeki hematolojik parametreleri değerlendirildiğinde, gruplar arasında yaşamın 1. gününde bakılan trombosit ve beyaz küre sayımı değerleri ortalamaları MgSO₄ alan grup lehine istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek (p<0,05) saptanırken, yaşamın 1. gününde bakılan Hb değeri ve mutlak nötrofil sayısı için gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların yatışının 1. günündeki hematolojik parametreler

Ölçümler	Grup		P
	MgSO ₄ yok <i>ortalama±SSapma</i>	MgSO ₄ var <i>ortalama±SSapma</i>	
1.gün Hemogloblin (g/dl)	16,27±2,75	17,28±2,79	0,163
1.gün Trombosit (x10 ³ /µl)	265,67±86,9	207,43±80,6	0,009
1.gün Beyaz küre (/µl)	7,99±3,55	11,45±5,63	0,006

4.5. Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

4.5.1. Gruplar Arasında Mekanik Ventilasyon İhtiyaçları ve Solunum Desteği Parametrelerinin Karşılaştırılması

Hastaların solunum destek parametreleri incelendiğinde; MgSO₄ alamayan grupta 25 (%83,3) hastanın, MgSO₄ alan grupta ise 19 (%63,3) hastanın konvansiyonel mekanik ventilatöre gereksinim duyduğu izlendi. MgSO₄ alamayan grupta 21 (%70) hastanın, MgSO₄ alan grupta ise 17 (%56,7) hastanın serbest oksijen desteği ihtiyacı olmuştu.

Tablo 4.5. Hastaların gruplara göre ventilasyon gereksinimi parametreleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		ortalama±SSapma	ortalama±SSapma	
Konvansiyonel MV	Yok	5 (%16,7)	11 (%36,7)	0,080
	Var	25 (%83,3)	19 (%63,3)	
Serbest akış O ₂	Yok	9 (%30)	13 (%43,3)	0,284
	Var	21 (%70)	17 (%56,7)	

Hastaların solunum destek parametreleri değerlendirildiğinde; MgSO₄ alan ve alamayan gruplarda konvansiyonel MV ve serbest akış oksijen parametreleri kıyaslandığında anlamlı fark tespit edilmedi (p>0,05).

4.5.2. Hastaların Sürfaktan İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 14'üne (%46,7) sürfaktan uygulandığı, 16'sına (%53,3) sürfaktan uygulanmadığı, MgSO₄ alan gruptaki hastaların ise 7'sine (%23,3) sürfaktan uygulandığı, 23'üne (%76,6) sürfaktan uygulanmadığı tespit edildi. Her iki grup kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05).

4.5.3. Gruplar Arasında Prematüreliliğin Getirdiği Problemlerinin Değerlendirilmesi

Hastalarda MgSO₄ alamayan grupta 8'inde (%26,7) İVK izlendi. MgSO₄ alan grupta ise 3 (%10) premetürede İVK izlendi. Hastalar İVK gelişimi açısından karşılaştırıldığında, MgSO₄ alamayan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p>0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Sürfaktan	Yok	16 (%53,3)	23 (%76,7)	0,058
	Var	14 (46,7)	7 (%23,3)	
İVK	Yok	22 (%73,3)	27 (%90)	0,095
	Var	8 (%26,7)	3 (%10)	
Konvulziyon	Yok	26 (%86,7)	28 (%93,3)	0,389
	Var	4 (%13,3)	2 (6,7)	
NEK	Yok	29 (%97,7)	30 (%100)	0,313
	Var	1 (%3,3)	0 (%0)	
Geç enfeksiyon	Yok	17 (%56,7)	16 (%53,3)	0,795
	Var	13 (%43,3)	14 (%46,7)	
BPD	Yok	28 (%93,3)	28 (%93,3)	1,000
	Var	2 (%6,7)	2 (%6,7)	

MgSO₄ alamayan grupta 4 (%13,3) prematüre bebek, MgSO₄ alan grupta ise 2 (%6,7) prematüre bebekde hastanede yatış süresince en az 1 kez konvulziyon geçirdi. MgSO₄ alamayan grupta 1 (3,3) prematüre bebekde Evre 1-2 NEK gelişti MgSO₄ alan gruptaki bebeklerde NEK izlenmedi. MgSO₄ alamayan gruptaki 13 (%43,3) hastada geç enfeksiyon gelişirken MgSO₄ alan grupta 14 (%46,6) hastada geç enfeksiyon gelişti. MgSO₄ alamayan prematüre bebeklerin 2'sinde (%6,7), MgSO₄ alan gruptaki prematüre bebeklerin 2'sinde (6,7) BPD izlendi. Gruplar arasında konvulziyon, NEK, Geç enfeksiyon ve BPD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.6).

4.5.4. Hastaların Nutrisyonel Durumlarının Karşılaştırılması

Hastaların beslenmeye başlama zamanı MgSO₄ alamayan grupta 3,15±5,0 gün ve MgSO₄ alan grupta 1,86±1,55 gün olarak saptanmıştır. İki grup arasında beslenmeye başlanma zamanı açısından MgSO₄ alamayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (p<0,005) (Tablo 4.7). Hastaların TPN başlanma günleri ise MgSO₄ alamayan grupta 1,26±0,45 gün ve MgSO₄ alan grupta 1,20±0,41 gün olarak tespit edilmiştir. Toplam TPN alma süreleri, MgSO₄ alamayan grupta 12,83±8,42gün ve MgSO₄ alan grupta ise 9,40±7,37 gün olarak saptanmıştır. Gruplar kıyaslandığında TPN başlama zamanı ve Total TPN süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların beslenme parametreleri

Ölçümler	Grup		P
	MgSO ₄ yok Sayı (%)	MgSO ₄ var Sayı (%)	
Beslenme başlama zamanı (gün)	3,15±5,0	1,86±1,55	0,039
TPN başlama zamanı (gün)	1,26±0,45	1,20±0,41	0,641
Total TPN süresi (gün)	12,83±8,42	9,40±7,37	0,065

4.5.5. Hastaların Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

Hastaların ES transfüzyon ihtiyaçları incelendiğinde, MgSO₄ alan ve alamayan grupta aynı sayıda hasta olduğu izlenmiştir. Transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında, MgSO₄ alamayan grupta 2 (%6,7) hastanın 1 kez, 2 (%6,7) hastanın 2 kez, 2 (%6,7) hastanın ise 3 ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır. MgSO₄ alan

grupta ise 1 (%3,3) hastanın 1 kez, 4 (%13,3) hastanın 2 kez, 1 (%3,3) hastanın ise 3 ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır. İki grup arasında toplam transfüzyon miktarları incelendiğinde; ES transfüzyon ihtiyacı ve transfüzyon yapılan ES açısından kıyaslandığı zaman istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların transfüzyon gereksinimleri

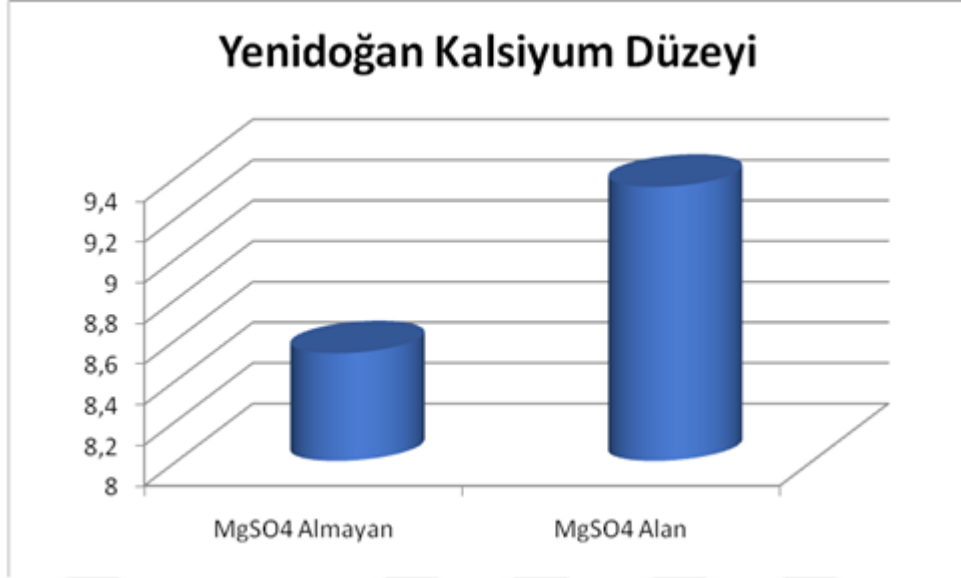
Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı	Yok	24 (%80)	24 (%80)	1,000
	Var	6 (%20)	6 (%20)	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayısı	Yok	24 (%80)	24 (%80)	0,736
	1 kez	2 (%6,7)	1 (%3,3)	
	2 kez	2 (%6,7)	4 (%13,3)	
	3 ve daha fazla	2 (%6,7)	1 (%3,3)	

4.5.6. Hastaların İlk 24 Saatte Bakılan Periferik Kan Kalsiyum Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların ilk 24 saatte alınan periferik kan kalsiyum düzeyleri kıyaslandığında MgSO₄ alamayan grupta $8,53\pm0,83$, MgSO₄ alan grupta ise $9,35\pm0,80$ olarak kaydedilmiştir. Her iki grubun kalsiyum düzeyleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (Tablo 4.9) ($p<0,001$).

Tablo 4.9. Hastaların ilk 24 saatte bakılan periferik kan kalsiyum düzeyleri

Ölçümler	Grup		P
	MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
Kalsiyum Düzeyi	$8,53\pm0,83$	$9,35\pm0,80$	<0,001



Şekil 4.1. Yenidoğan kalsiyum düzeyi

5. TARTIŞMA

Son 20 yılda yenidoğana dair takip ve tedavi konusundaki gelişmeler prematür bebeklerin sağkalımlarını anlamlı ölçüde arttırmıştır. Yoğun bakım ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak yenidoğan mortalite ve morbiditesinde belirgin bir azalma görülmüştür. Sağkalım oranları günden güne artan prematüre bebeklerin sayısının morbidite ve buna bağlı olarak nörogelişimsel problemlerde meydana gelen artış ciddi bir sorun olarak ele alınmaktadır.¹²⁷

Literatür tarandığı zaman doğumdan önce 24-32 hafta arasında nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat alan prematüre bebeklerde serebral palsy ve motor fonksiyon bozukluğu görülme riskinin, annesi magnezyum sülfat almayan bebeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.¹²⁸ Prematüre bebeklerde izlenen major nöromotor kalıcı hasar oranı %7-30 olarak kaydedilmiştir.¹²⁹ Kerimoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, 262 prematüre bebeği takiplerinde ortalama 27. ayında değerlendirmiş ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve nörolojik muayene yapılmış, 32 haftadan büyük olgularda nörogelişimsel gerilik %6, 32 haftadan küçük olgularda ise %14 oranında tespit edilmiştir.¹³⁰ Akar'ın yaptığı bir çalışmada 33-37 gebelik haftaları arasında doğan toplam 240 bebekte major nörolojik sekellerden serebral palsy 3 (%1,2) olguda saptanmış olup, bunlardan 1'i (%0,4) spastik tetraparezi, 2'si (%0,8) spastik diparezi

olarak kaydedilmiştir. Otuziki gebelik haftasında ve altında doğan 163 olguda 3 (%1,8) olgu spastik tetraparezi, 7'si (%4,2) spastik diparezi olup küçük prematüre bebeklerde serebral palsi oranı %6 oranında tespit edilmiştir.¹³¹ Biz de bu çalışmada, çalışma dönemi boyunca 33 gestasyon hafta ve altında doğan, preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanan 30 prematüre bebek ve preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanmayan 30 prematüre bebek olmak üzere, toplam 60 prematüre bebeğin yenidoğanda yattığı sürece ilk 24 saatte bakılan periferik kan kalsiyum düzeylerini demografik, klinik ve laboratuvar verilerini karşılaştırdık.

Erken doğum nedeni ne olursa olsun, gebelik tekil ya da çoğul da olsa, 32 haftanın altında preterm doğum riski olan kadınlara 4 gram yükleme dozunu takiben 1 gram/saat idame dozunda 12 saat boyunca magnezyum sülfat uygulaması önerilmektedir.¹³²

Nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfatın doğuma 12 saatten daha az süre kala verilmiş olması, daha uzun sürede verilmesine göre, serebral palsi riskini anlamlı şekilde daha fazla azaltmaktadır. Buda bize preterm eylem riski taşıyan kadınlara bebekler için nöroproteksiyon amaçlı magnezyum uygulanmasındaki zamanlamanın önemini göstermektedir.¹³³ Bizim çalışmamızda ki hastalara da antenatal $MgSO_4$ doğumdan önceki 24 saat içinde uygulanmıştı. 4 gram yükleme dozunu takiben 1 gram/saat idame tedavisi verildi ve en uzun süre $MgSO_4$ alan hasta 24 saat boyunca, en kısa süre idame tedavisi alan hasta ise 12 saat boyunca idame tedavi aldı.

Magnezyum sülfatın fetal nöroprotektif etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olup çeşitli çalışmalardan elde edilen veriler ışığında; magnezyum sülfatın NMDA reseptörlerini üzerinden etki ederen reseptör blokajı yaptığı ve bunun sonucunda hipoksik iskemik beyin hasarını azalttığını ve kalsiyum antogonisti gibi görev yaparak hücre içine kalsiyum akışını azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfatın ayrıca vazodilatator etki sağlayarak özellikle özellikle nörovasküler insitabilitiyi azalttığı, hücrel hipoksik hasardan koruduğu, antiapoptotik etkisiyle beyni koruduğu ortaya koyulmuştur.¹³⁴

Marret S ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada antenatal magnezyum sülfat tedavisinin, serebral palsi de dahil olmak üzere, yaşamın ilk birkaç yılında pediatrik mortalite veya nörolojik sonuçlar üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını, ancak 2 yıl içinde motor problem oranını düşürdüğünü buldu. Preterm fetus için nöro-protektif amaçlı antenatal magnezyum sülfat tedavisinin rolü henüz belirlenmemiştir.¹³⁵

Ulaşılabilen literatürde nöroprotektif $MgSO_4$ uygulamasının prematür bebeğin kan kalsiyum düzeylerini karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamış olup kord kanındaki kalsiyum düzeyleri ve neonatal hipokalsemin sonuçları ile ilgili çalışmalar olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda antenatal $MgSO_4$ alan gruptaki hastaların bebeklerinin yenidoğan yattığı ilk günde bakılan periferik kan kalsiyum düzeyleri istatistiksel açıdan yüksek derecede anlamlı tespit edilmiştir. Çalışmamızda alınan kan numunelerinin hepsinin aynı laboratuvarında çalışılmış olması farklı cihazlardan kaynaklanabilecek problemlerin önüne geçmiştir.

2015 yılında Fransa’da yayınlanmış olan prospektif kohort çalışmasında 33 GH altında doğan bebekler 2 yaşına kadar izlenmiş ve 2000 yılında %12 olan SP sıklığının, 2010 yılında %1’e gerilediği saptanmıştır. Doğum öncesi magnezyum uygulanmasının artışı, anne sütü ile beslenmede artış ve postnatal steroid kullanımında azalma SP görülme sıklığını azaltmıştır.¹³⁶

Gebelik yaşı daha küçük olan bebeklerin gebelik yaşı büyük olanlara kıyasla nöromotor gelişimlerinde gerilik gözlenme miktarı artmaktadır. Moore ve ark.’nın 22-23 haftalık doğumların %45’inde, 24 haftalıkların %30’unda, 25 haftalık doğanların %25’inde ve 26 hafta doğanlarda ise %20 oranında nöromotor gerilik olduğunu bildirmişlerdir.¹³⁷ Khan ve ark.’nın yaptığı bir çalışmasında gebelik haftası 33 hafta ve altında olan 159 prematüre bebeğin doğum sonrası 31. Haftadaki değerlendirmesinde; hafif nörolojik anormallik oranının %45 ve ağır nörolojik etkilenme oranının ise %23 olduğu bildirilmektedir.¹³⁸ Oniki farklı merkezde yapılan ADDA’lı 1151 prematüre bebeğin nörogelişimsel açıdan seyrinin değerlendirildiği bir çalışmada nörolojik, gelişimsel, nörosensöriyel ve fonksiyonel morbiditenin doğum ağırlığı azaldıkça arttığı rapor edilmiştir.¹³⁹ Bizim çalışmamız da antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan grup arasındaki gebelik haftaları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Fakat doğum ağırlığı açısından kıyaslandığında $MgSO_4$ alan gruptaki bebeklerin doğum ağırlıklarının anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı.

Yenidoğanın acil değerlendirilmesinde doğum odasında kullanılan APGAR skorlamalarından 5. dakika değeri, 1. dakika değeri ile mortalite ve nörolojik durumu belirleme açısından kıyaslandığında 5. dakika değeri daha anlamlı bulunmuştur.¹⁴⁰ Holcroft ve ark.’nın 1500 gr’ın altındaki preterm bebekleri değerlendirerek yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında 5. dakika APGAR skorlamasının 7’nin altında olmasının

nörogelişimsel prognozu olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir.¹⁴¹ Erdem ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada çalışmalarında 5. dk APGAR skoru ile serebral palsi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.¹⁴² Bizim çalışmamızda ise antenatal MgSO₄ alan ve almayan grubun 5.dk APGAR skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamamıştır.

Pineda ve ark.'nın 30 GH altında 136 preterm bebeğin yoğun bakım yatış süresi ve sonrasında yapmış oldukları çalışmada yoğun bakım yatış süresi ile mental ve motor gelişim değerlendirilmesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.¹⁴³ Bizim yaptığımız çalışmada da antenatal MgSO₄ alan ve almayan grubun yoğunbakımda yatış süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.

Prematüre bebeklerin morbiditesine etki eden bir diğer faktör ise annenin gebelik süresince sigara kullanımıdır. Anneleri gebelik süresince sigara kullanan 32 GH altında 181 bebeğin incelendiği çalışmada bu bebeklerin nörogelişimlerinin olumsuz etkilendiği tespit edilmiştir.¹⁴⁴ Bizim çalışmamızda annelerin sigara kullanmaları açısından gruplar arasında fark yoktu.

Prematüre bebeklerin morbiditesine ve yenidoğan yoğun bakımda oluşabilecek problemlere etki eden birçok risk faktörlerinden biri de antenatal maternal steroid uygulanmasıdır. Kesiak ve ark.'nın yaptığı antenatal maternal steroid uygulamasının, yenidoğandaki nörolojik anormalliklerin oluşmasına etkilerini incelediği çalışmasında, tek kür betametazon uygulamasının mortalite ve intraventriküler kanama sıklığını azalttığını tespit etmişlerdir.¹⁴⁵ Vohr ve ark. 3785 prematüre bebeği değerlendirdikleri bir çalışmada antenatal steroid maternal steroid uygulamasının orta ve ağır serebral palsi oluşumunu azalttığını saptamışlardır.¹⁴⁶ Bizim çalışmamızda gruplar arasında prenatal maternal steroid uygulaması açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Cheng ve ark. 32 GH altında preeklampsi tanısı alan ve almayan annelerin preterm doğan bebeklerinde yaptıkları çalışmada, annede tanımlı preeklampsi olmasının bebeğin motor gelişim üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁷ Greenwood ve ark. preeklampsinin term bebeklerde nörogelişimsel prognozu 5,1 kat olumsuz etkilediğini, ancak preterm bebeklerde olumsuz etki oranının 0,4 kat olduğunu bildirmişlerdir.¹⁴⁸ Bizim çalışmamızda MgSO₄ alan grubun %3,3'ünde hafif-orta preeklampsi varken, MgSO₄ almayan grubun %16,7'sinde hafif-orta preeklampsi

mevcuttu. $MgSO_4$ almayan gruptaki hastaların %13,3 ünde şiddetli preeklamsi mevcutken $MgSO_4$ alan grupta şiddetli preeklamsi tanısı alan hasta yoktu.

Preterm doğum riski taşıyan kadınlarda magnezyum sülfata fetal maruz kalma, ölüm riskini arttırmadan serebral palsi riskini anlamlı ölçüde azalttığı tespit edilmiştir. 5235 preterm doğumu içeren bir metaanaliz çalışmasında, maternal magnezyum sülfat uygulamasının serebral palsi görülme olasılığını %30 oranında azalttığı ve nörogelişimsel prognoza perinatal ve infant ölümleri üzerine etki etmeden olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.¹²⁶ Bizim çalışmamızda antenatal $MgSO_4$ uygulanan hastaların bebeklerinde, doğum odasındaki resusitasyon ihtiyacının $MgSO_4$ uygulanmayan gebelerin bebeklerine kıyasla anlamlı daha düşük olduğu tespit edildi.

Patra ve ark. intraventriküler hemoraji tanısı alan 706 ADDA bebeği inceleyerek yaptığı çalışmada intraventriküler kanamanın yenidoğanın nörogelişimini olumsuz yönde etkilediğini bulmuşlardır.¹⁴⁹ Serebellar kanamanın Manyetik Rezonans ile görüntülemeye tespit edilebilmesi $MgSO_4$ 'ün nöroprotektif etkisinin bir kısmında görüntüleme ile tespit edilebildiğinin kanıtıdır.¹⁵⁰ Bizim çalışmamızda da antenatal $MgSO_4$ alan ve almayan gebelerin bebekleri intraventriküler kanam açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Ulaşılabilen literatür de antenatal $MgSO_4$ alan bebeklerin ilk 1 saatteki kan gazı parametreleriyle ilgili bilgiye ulaşamamış olup, bizim yaptığımız çalışmada $MgSO_4$ alan bebeklerin ilk 1 saatteki kan gazı parametrelerinden; pH, pCO_2 ve BE değerleri antenatal $MgSO_4$ almayan hasta grubuna göre anlamlı daha iyiydi. HCO_3 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 5364 ADDA'lı bebeğe yaptığı araştırmada; yenidoğana uygulanan mekanik ventilasyon süresi ile nörolojik ve gelişimsel prognoz arasındaki ilişkiyi değerlendirdiği bir çalışmada 60 gün ve daha az ventile edilen bebeklerde nörolojik oluşmadan sağkalım oranı %24, 60-90 gün süreyle ventile edilen bebeklerde bu oran %7, 90-120 gün süreyle ventile edilen bebeklerde ise bu oran %0 olarak bildirmiştir.¹⁵¹ Erdem ve ark.'nın yaptığı çalışmada ventilatör desteği alma süresi ile SP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, oksijen alma süresi ile SP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.¹⁴² Mekanik ventilatörde izlenen 728 ADDA bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada, 15 günden uzun süre mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde SP riskinin

arttığı bildirilmiştir.¹⁵² Gaillard ve ark. mekanik ventilatörde uzun süre tedavi gören bebeklerin nörogelişiminin olumsuz yönde etkilediğini, ancak surfaktan ve antenatal maternal steroid tedavilerinin yaygın kullanılmaya başlanması ile bu olumsuz etkinin azalmakta olduğunu bildirmişlerdir.¹⁵³ Bizim çalışmamızda da antenatal MgSO₄ alan ve almayan hastaların konvansiyonel MV ihtiyaçları arasında anlamlı fark izlenmedi.

Hitz ve ark.'nın 2948 ADDA'lı prematüre bebeklerde yaptığı bir çalışmada cerrahi müdahale endikasyonu olan NEK olguları ile medikal tedavi edilen NEK ve NEK olmayan hastalar karşılaştırıldığında cerrahi uygulanan grupların nöromotor gelişiminin diğer gruplardan anlamlı oranda geri olduğu bildirilmiştir.¹⁵⁴ Bizim çalışmamızda MgSO₄ alan grupta NEK gelişen hastamız yoktu, almayan grupta %3,3 oranında NEK vardı fakat bu hastalarda da cerrahi tedavi uygulanmamıştı.

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde intravenöz glukoz infüzyonuna doğumdan sonraki en kısa zamanda, amino asitlere ise ilk 12 saatte, yağ solüsyonlarına 24-48 saatte; enteral trofik beslenmeye ise ilk 24 saatte başlanması gerekmektedir. Trofik beslenme yaşamın ilk günlerinden itibaren günde 5-25 ml/kg besinin 5-10 gün boyunca ağızdan ya da nazogastrik tüple verilmesidir. Total parenteral beslenmenin (TPN) uygun şartlarda uygulandığı takdirde bu bebeklerde enfeksiyon oranları azalır, hastanede yatış süresini kısalır ve uzun dönemde büyüme geriliği görülme sıklığı azalır ve nörogelişimsel morbidite dahil tüm morbiditeyi anlamlı ölçüde düzeltir.¹⁵⁵ Anne sütünün yenidoğanın nörolojik gelişimine etkisi incelenen bir çalışmada; yaşamın erken dönemlerinde görülen beslenme azlığının uzun dönemde somatik büyüme geriliğine, beyin büyümesi ve gelişimiyle ilişkili olan nörolojik ve bilişsel fonksiyonlara olumsuz etki ettiğini göstermişlerdir.¹⁵⁶ Bizim çalışmamızda antenatal annesine MgSO₄ uygulanan bebeklerin enteral beslenmeye başlanma zamanının MGSO₄ uygulanmayan gruba kıyasla anlamlı olarak daha erken olduğu tespit ettik. Ancak TPN uygulanmaya başlanma zamanı ve TPN uygulanma süresi açısından kıyaslandığında anlamlı fark izlemedik.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Antenatal $MgSO_4$ uygulanan ve uygulanamayan bebekler arasında cinsiyet ve gestasyon haftaları arasında fark yoktu.
- Antenatal $MgSO_4$ alan hastaların doğum ağırlıkları antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı.
- Antenatal $MgSO_4$ uygulanan ve uygulanamayan gebelerin yaşları, gebelik sayısı ve canlı doğum sayısı açısından anlamlı fark yoktu. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan grubun APGAR skorlamaları karşılaştırıldığında her iki grup arasında 1.dk ve 5.dk APGAR skorları arasında anlamlı fark bulunmadı.
- Toplam yatış süresi açısından antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastalar arasında anlamlı fark yoktu.
- Mortalite oranları açısından antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların mortalite oranı antenatal $MgSO_4$ alan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu.
- Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların annelerinin demografik özellikleri arasında fark yoktu. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların prenatal steroid uygulaması açısından arasında fark yoktu.
- Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların en sık erken doğum nedeni erken travay olarak tespit edildi. Antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalarda antenatal $MgSO_4$ alan hastalara göre resüsitasyon ihtiyacı açısından anlamlı yükseklik saptandı.
- Antenatal $MgSO_4$ alamayan ve $MgSO_4$ alan hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışının 1. saatinde bakılan kan gazı değerleri arasında (pH, baz açığı (B.E) ve pCO_2 değerleri) $MgSO_4$ alan grup lehine yüksek anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).
- Hastaların 24. saat biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların üre, kreatinin, total bilirubin ve ürik asit değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların albümin değerleri açısından $MgSO_4$ alan grup lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı.

- Antenatal MgSO₄ alan ve antenatal MgSO₄ alamayan hastaların 1. gününde bakılan trombosit ve beyaz küre sayımı değerleri MgSO₄ alan grup lehine anlamlı oranda yüksek saptandı. Diğer hemogram parametreleri arasında fark yoktu.
- Konvansiyonel mekanik ventilasyon gereksinimi antenatal MgSO₄ alan ve alamayan grupta, anlamlı fark saptanmadı. Antenatal MgSO₄ alan ve alamayan hastaların serbest O₂ ihtiyaçları ve süresi arasında anlamlı fark yoktu. Antenatal MgSO₄ alan ve alamayan hastaların sürfaktan gereksinimleri arasında fark yoktu. Antenatal MgSO₄ alan ve alamayan hastalarda İVK, konvülziyon, NEK, geç enfeksiyon ve BPD açısından anlamlı fark saptanmadı.
- Antenatal MgSO₄ alamayan hastalarda beslenmeye başlanma zamanı MgSO₄ alan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı. TPN'ye başlama zamanı ve total TPN süresi açısından anlamlı fark izlenmedi.
- Antenatal MgSO₄ alan ve alamayan hastaların ES transfüzyon ihtiyaçları, transfüzyon sayıları ve toplam transfüzyon miktarları arasında fark yoktu.
- Antenatal MGSO4 alan hastalarda ilk 24 saatte bakılan periferik kan kalsiyum düzeyleri ve almayan hastaların kan kalsiyum düzeylerine kıyasla anlamlı yüksek izlendi.

Sonuç olarak günümüz şartlarında gelişen teknoloji ve iyileşen sağlık hizmetleri sonucu prematüre bebeklerin sağ kalım oranları her geçen gün daha da iyiye giderek artmakta ve prematürite morbiditesi ile başa çıkmak daha da önemli bir hale gelmektedir. Serebral palsy insidansını azaltması amaçlayarak prenatal dönemde anneye uygulanan nöroprotektif MgSO₄'ın etki mekanizması ve kısa vadede olumlu etkileri tam olarak bilinilmemektedir. Çalışmamızda antenatal dönemde annesi MgSO₄ alan gruptaki hastaların ilk 24 saatte bakılan periferik kan kalsiyum düzeyleri MgSO₄ almayan gruba kıyasla anlamlı yüksek çıkmıştır. Magnezyum sülfatın nöroproteksiyon etkisini muhtemelen birçok farklı yoldan gerçekleştirmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde, nöroprotektif magnezyum sülfat uygulamasına bağlı olabileceği düşünülen anlamlı sonuçlar saptanmış olsa da, magnezyumun kısa dönem etkilerini ve yenidoğan elektrolit düzeyleri üzerine etkilerini anlayabilmek için daha fazla hasta sayısı ile daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. **Carroll PD.** Umbilical Cord Blood-An Untapped Resource: Strategies to Decrease Early Red Blood Cell Transfusions and Improve Neonatal Outcomes. *Clin Perinatol* **2015**; 42(3):541-556.
2. **Zhao, M.** SGA as a Risk Factor for Cerebral Palsy in Moderate to Late Preterm Infants: a System Review and Meta-analysis. *Sci Rep* **2016**; 6, 38853.
3. **Gressens P, Huppi PS.** Normal and abnormal brain development. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh WC, Eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* 10th Ed, Elsevier Saunders, **2014**:836-65.
4. **Kane SC, Dennis A, da Silva Costa F, Kornman L, Brennecke S.** Contemporary clinical management of the cerebral complications of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* **2013**;2013:985606.
5. **Takaya J, Kaneko K.** Small for gestational age and magnesium in cord blood platelets: intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *J Pregnancy* **2011**;2011:270474.
6. **Brooke OG, Lucas a.** Metabolic bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* **1985**; 60:682-685.
7. **Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al.** The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 178(3):562-7.
8. **Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K.** Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol* **2002**; 7(4):259-74.
9. **Ressel G.** American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG issues recommendations on assessment of risk factors for preterm birth. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician* **2002**; 65(3):509-10.
10. **WHO.** recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* **1977**; 56(3):247-53.
11. **Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM.** Births: Final data for 2000. *Nath Vital Stat Rep* **2002**; 505:1-101.
12. **Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD.** Preterm birth. In: Williams obstetrics. 21st ed. **2001**:689-727

13. **Meis P, Ernest J, Moore M.** Regional program for prevention of premature birth in Northwestern North Carolina. *Am J Obs Gynecol* **1987**; 157:550.
14. **Shiono P, Klebanoff M, Nugent R.** The impact of cocaine and marijuana use on low: birth weight preterm: a multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* **1995**; 172:19.
15. **Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Mo er AB, Narwal R, et al.** National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *Lancet* **2012**; 379(9832):2162-72.
16. **Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Petersen O.** The Alabama preterm birthproject: placental histology in recurrent spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* **2006**; 195:792-6.
17. **Besinger RE, Niebyl JR.** The safety and efficacy of to colytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet and Gynecol Survery*, **1990**; 45(7): 415-440.
18. **Mandy GT, Weisman LE, Kim MS.** Incidence and mortality of the preterm infant. **2016**. Erişim: www.uptodate.com
19. **Carlo WA.** The High-Risk Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Ed., Elsevier, **2015**:818-31.
20. **Tonse NKR, Caroline S.** Prematurity: Causes and Prevention In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Sherin UD. Eds. 9th Ed. Elsevier Saunders, **2011**:140-5.
21. **Lister G, Siegel NJ.** Neonatal Mortality and Morbidity. In: Rudolph's Pediatrics. Rudolph CD, Rudolph AM, Lister GE, First LR, Gershon AA Eds. 22th Ed. McGraw-Hill, **2013**:56-61.
22. **Carlo WA.** The Newborn Infant. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB Eds. 20th Ed. Elsevier, **2015**:794-802.
23. **Mandy GT, Weisman LE, Kim MS.** Short-term complications of the preterm infant. **2016**. Erişim: www.uptodate.com
24. **Gauda EB, Martin RJ.** Control of Breathing. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Sherin UD Eds. 9th Ed. Elsevier Saunders, **2011**: 43;584-97.
25. **Henderson-Smart DJ, Steer PA.** Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2010**.
26. **Donn SM, Sinha SK.** Newer techniques of mechanical ventilation: an overview. *Semin Neonatol* **2002**; 7: 401-407.

27. **Rodriguez RJ.** Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* **2003**; 48: 279-286.
28. **Whitsett JA, Pryhuber GS, Rice WR.** Acute respiratory disorders. In: Avery GB, MacDonald MG (eds). *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, **1999**:505-515.
29. **Ambalavanan N, Carlo WA.** Bronchopulmonary dysplasia: new insights. *Clin Perinatol* **2004**; 31: 613-628.
30. **Atıcı A, Satar M, Narlı M.** Yenidoğanda mekanik ventilasyon. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **1996**; 21:128-132.
31. **Köksal N, Bayram M, Baytan B.** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2002**; 28:1-4.
32. **Vural M, İlkkan B, Kanburoğlu A.** Yenidoğanda mekanik ventilasyon: Cerrahpaşa Deneyimi. *Türk Pediatri Arşivi* **1999**; 34: 120-141.
33. **Rodriguez RJ.** Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care* **2003**; 48:279-286.
34. **Jackson JC.** Respiratory Distress in the Preterm Infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. 9th Ed., **2011**; 46; 633-46.
35. **Wambach JA, Hamvas A.** Respiratory Distress Syndrome in the Neonate. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 10th Ed., **2014**; 72; 1074-86.
36. **Kappel S, Weis J.** The effectiveness of interventions to prevent hypothermia at birth in premature and very low birth weight infants: a systematic review protocol. *The JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*. **2015**;13:11-7. Erişim: <http://www.joannabriggslibrary.org/index.php/jbisrir/article/view/1751/2630>.
37. **Baumgart S, Chandra S.** Temperature Regulation of the Premature Neonate In: Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD eds. *Avery's Diseases of the Newborn*, 9th Ed., **2011**; 30;357-66.
38. **Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM.** Neonatal Resuscitation. *Circulation* **2015**;132:543-560.
39. **Kliegman RM, Geme JM and Schor NF.** Acyanotic Congenital Heart Disease: Left-to-Right Shunt Lesions. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. 20th Ed. Elsevier, **2015**:2189-99.

40. **Benitz WE.** Patent Ductus Arteriosus. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. 10th Ed., **2014**: 83;1223-1229.
41. **Poindexter BB, Ehrenkranz RA.** Nutrient Requirements and Provision of Nutritional Support in the Premature Neonate. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. 10th Ed., Elsevier Saunders, **2014**: 592-612.
42. **Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T.** Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **2010**;50:85-91.
43. **Posenchev M, Pereira G.** Necrotizing Enterocolitis. In: Liacouras C, Piccoli D. Eds. Pediatric Gastroenterology. 1th Ed., Mosby, **2008**:163-9.
44. **Iben S, Rodriguez R.** Neonatal Necrotizing Enterocolitis. In: Wyllie R, Hyams JS, Kay M. Eds. Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 5th Ed., Elsevier, **2015**:554-64.
45. **Caplan M.** Necrotizing Enterocolitis and Short Bowel Syndrome. In: Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. Avery's Diseases of the Newborn. 9th Ed., Elsevier Saunders, **2011**: 1022-1029.
46. **Hay WW Jr, Raju TN, Higgins RD, Kalhan SC, Devaskar SU.** Knowledge gaps and research needs for understanding and treating neonatal hypoglycemia: Workshop report from Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *J Pediatr.* 2009; 155:612.
47. **McKinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, Anstice NS, Chase JG, Gamble GD.** Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at 2 years. *N Engl J Med* **2015**;373(16):1507-18.
48. **Stanley CA, Rozance PJ, Thornton PS, De Leon DD, Harris D, Haymond MW.** Re-evaluating "transitional neonatal hypoglycemia": mechanism and implications for management. *J Pediatr* 2015; 166(6):1520-5.
49. **Jain V, Ming C and Menon RK.** Disorders of Carbohydrate Metabolism. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Eds., **2011**: 94;1320-9.
50. **Abrams SA, Tiosano D.** Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism in the neonate. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. 10th Ed., **2014**:58;836-65.
51. **Rubin LP.** Disorders of calcium and phosphorus metabolism. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**: 90;1255-73.
52. **Sulyok E.** Renal aspects of sodium metabolism in the fetus and neonate. In: Oh W, Guignard JP, Baumgart S (eds) Polin RA (consulting ed). Nephrology and fluid/electrolyte physiology, neonatology questions and controversies (2nd ed). Elsevier Saunders, **2012**:31-59.

53. **Profit J.** Fluid and electrolyte therapy in newborns. In: UpToDate, Abrams SA, Motil JK. (eds), UpToDate, Waltham, MA.(Accessed on September 28, **2015**.
54. **Greenbaum LA.** Electrolyte and acid-base disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (17th ed). Philadelphia: Elsevier; **2004**:191-241.
55. **Keene SD, Bland RD, Jain L.** Lung fluid balance in developing lungs and its role in neonatal transition. In: Oh W, Guignard JP, Baumgart S (eds) Polin RA (consulting ed). Nephrology and fluid/electrolyte physiology, neonatology questions and controversies (2nd ed). Elsevier Saunders, **2012**:221-232.
56. **Poomthavorn P, Ongphiphadhanakul B, Mahachoklertwattana P.** Transient neonatal hypoparathyroidism in two siblings unmasking-maternal normocalcemic hyperparathyroidism. *Eur J Pediatr* **2008**; 167:431-434.
57. **Puig-Domingo M, Diaz G, Nicolau J, et al.** Successful treatment of vitamin D unresponsive hypoparathyroidism with multipulse subcutaneous infusion of teriparatide. *Eur J Endocrinol* **2008**; 159: 653-657.
58. **Wagner CL, Greer FR.** Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* **2008**;122(5):1142-52.
59. **Caplan M, Wrong RJ, Sibley E, Stevenson DK.** Neonatal jaundice and Liver Diseases of the fetus and infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 10th Ed., **2014**:100;1618-73.
60. **Ambalavanan N, Carlo WA.** Digestive System Disorders. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Eds. 20th Ed., **2015**:102;867-80.
61. **Watchko JF.** Neonatal indirect hyperbilirubinemia and kernicterus. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**;79;1123-42.
62. **Groenendaal F, Vries LS.** Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. 10th Ed., **2014**: 61; 904-26.
63. **Scher MS.** Neonatal Seizures. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**: 63; 901-19.
64. **Gomella TL.** Perinatal Asphyxia. In: Lange Clinical Manual Neonatology. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Eds. 7 th Ed., **2013**; 805-15.
65. **Gleason CA, Hohimer AR, Back SA.** Developmental Physiology of the Central Nervous System. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**: 58; 811-15.

66. **Edwards MS, Baker CJ.** Sepsis in the Newborn. In : Krugman's Infectious Diseases of Children. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL. Eds. 11th Ed., **2003**; 545-55.
67. **Gomella TL.** Infectious Diseases. In: Lange Clinical Manual Neonatology. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Eds. 7 th Ed., **2013**; 865-74.
68. **Leonard EG, Dobbs K.** Postnatal Bacterial Infections. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. 10th Ed., **2014**; 55;734-50.
69. **Stoll BJ, Shane AL.** Infections of the neonatal infant. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. 20th Ed., **2015**;109;909-25.
70. **Polin RA, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J.** Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* **2012**;129(5):1006-15.
71. **Volpe JJ.** Intracranial hemorrhage. In: Volpe JJ. Eds. Neurology of the Newborn. 5th Ed., **2008**;11;481-588.
72. **Bassan H.** Intracranial hemorrhage in the preterm infant: Understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* **2009**; 36: 737-62.
73. **Adcock LM.** Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn. **2016**. Erişim: www.uptodate.com.
74. **Carlo WA, Ambalavanan N.** Nervous System Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Ed., **2015**; 99;834-44.
75. **Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K.** Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: result from th MOSAIC cohort. *Neonatology*. **2011**; 99:112-7.
76. **Baştuğ O, Özdemir A, Güneş T.** Bronchopulmonary Dysplasia: Current Approaches. *J Pediatr Sci*. **2015**; 11:26-37.
77. **Bancalari EH, Walsh MC.** Bronchopulmonary Dysplasia in the Neonate. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Eds. 10th Ed., **2014**; 77;1157-69.
78. **Lanzkowsky P.** Anemia During the Neonatal Period. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5th Ed., **2011**; 2;14-37.
79. **Garcia-Prats CA.** Anemia of prematurity. **2016**. Erişim: www.uptodate.com
80. **Crowley M, Kirpalani H.** A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* **2010**; 22:151-7.

81. **Kleinman RE.** Nutritional needs of the preterm infant. In: *Pediatric Nutrition Handbook*. Kleinman RE, Greer FR. Eds. 7th Ed., **2013**:83-95.
82. **Lehtonen L.** Assessment and Optimization of Neurobehavioral Development in Preterm Infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC, Eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine* 10th Ed, Elsevier Saunders, **2014**:1001-17.
83. **McCormick MC, Brooks-Gunn J, Buka SL, Goldman J, Yu J, Salganik M.** Early intervention in low birth weight premature infants: results at 18 years of age for the Infant Health and Development Program. *Pediatrics* **2006**; 117:771-80.
84. **Simeone A.** Towards the comprehension of genetic mechanisms controlling brain morphogenesis. *Trends Neurosci* **2002**; 25:119-21.
85. **Costello WDE, Payne AH.** Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes of High-Risk Neonates. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC, Eds. 10th Ed, Elsevier Saunders, **2014**:1018-31.
86. **Nelson MD and Slovis TL.** Embryology and Brain Development. In: Caffey's Pediatric Diagnostic Imaging Coley BD, Ed 12th Ed, Elsevier Saunders, **2013**:244-50.
87. **Roland E and Hill A.** Neurological Problems of the Newborn. In: Bradley's Neurology in Clinical Practice Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC and Pomeroy SL, Ed. 7th Ed, Elsevier, **2015**: 1956-72.
88. **Doyle LW, Anderson PJ, Battin M, Bowen JR, Brown N, Callanan C.** Long term follow up of high risk children: who, why and how? *BMC Pediatrics* **2014**;14:279.
89. **Acunaş B, Baş AH, Uslu S.** Nörolojik ve Gelişimsel İzlem. *Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi*. Ankara, **2014**:310-5.
90. **Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Itomi K, Kuno K, Watanabe K.** Popliteal angle of low birth weight infants during the first year of life. *Pediatr Neurol* **2004**; 30:244-6.
91. **Brandt I, Sticker EJ, Höcky M, Lentze MJ.** Transient abnormal neurologic signs (TANS) in a longitudinal study of very low birth weight preterm infants. *Early Hum Dev* **2000**; 59:107-26.
92. **Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D.** A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl* **2007**; 109:8-14.
93. **Serdaro A, Cansu A, Özkan S, Tezcan S.** Prevalence of cerebral palsy in Turkish children between the ages of 2 and 16 years. *Dev Med Child Neurol* **2006**; 48:413-6.
94. **Jacobsson B, Hagberg G.** Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* **2004**; 18:425-36.

95. **Yakut A.** Serebral Palsi. In:Yalaz K Ed. *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi* 1. Baskı, Pelikan Yayınevi, **2015**:211-26.
96. **Ferrie C, Newton R and Martland T.** Neurology. In: McIntosh N, Helms P, Smyth R, Logan S, Ed. *Forfar and Arneil's Textbook of Paediatrics* 7th Ed, Churchill Livingstone, **2008**:811-957
97. **Shalak L, Perlman JM.** Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol* **2002**; 29:745-63.
98. **Shooman D, Portess H, Sparrow O.** A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res* **2009**.
99. **Cristobal R, Oghalai J.** Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2008**;93:462-8.
100. **Dhillon RS, East CA.** The Ear. In: Ear, Nose and Throat and Head and Neck Surgery. Dhillon RS, East CA Ed. 4th, Churchill Livingstone, **2013**:1-28.
101. **Jennische M, Sedin G.** Gender differences in outcome after neonatal intensive care: speech and language skills are less influenced in boys than in girls at 6.5 years. *Acta Paediatr* **2003**; 92:364-78.
102. **Lacerda F.** Effects of neonatal intensive care on girls' and boys' language development. *Acta Paediatr* **2003**; 92:274-6.
103. **Eichenwald E, Stark A.** Management and outcomes of very low birth weight. *Obstetric Anesthesia Digest* **2009**; 29:60-1.
104. **Walton DS.** Eye Evaluation of The Newborn. In: Oski's Pediatrics Principles and Practice. McMillan JA, Feigin RD, DeAngelis C, Jones MD, Ed. 4th Ed, Lippincott Williams & Wilkins, **2006**:477-81.
105. **Dahl LB, Kaaresen PI, Tunby J, Handegård BH, Kvernmo S, Rønning JA.** Emotional, behavioral, social, and academic outcomes in adolescents born with very low birth weight. *Pediatrics* **2006**; 118:449-59.
106. **Pinto-Martin J, Whitaker A, Feldman J, Cnaan A, Zhao H, Rosen-Bloch J.** Special education services and school performance in a regional cohort of low-birthweight infants at age nine. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* **2004**; 18:120-9.
107. **Davis DW, Burns BM, Wilkerson SA, Steichen JJ.** Visual perceptual skills in children born with very low birth weights. *Journal of Pediatric Health Care* **2005**; 19:363-8.
108. **Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP.** Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol* **2000**; 95: 477.

109. **Lemancewicz A, Laudanska H, Laudanski T, Karpiuk A, Batra S.** Permeability of fetal membranes to calcium and magnesium: possible role in preterm labour. *Human Reproduction Update* **2000**; 15:2018-22.
110. **Mercer BM, Merlino AA.** Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* **2009**; 114: 650-68.
111. **Twickler DM, McIntire DD, Alexander JM, Leveno KJ.** Effects of magnesium sulfate on preterm fetal cerebral blood flow using Doppler analysis: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* **2010**; 115:21-5.
112. **Gray SE, Rodis JF, Lettieri L, Egan JF, Vintzileos A.** Effect of intravenous magnesium sulfate on the biophysical profile of the healthy preterm fetus. *Am J Obstet Gynecol* **1994**; 170:1131-5.
113. **Doyle LW, Crowther CA, Middleton P.** Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**.
114. **Costantine, MM, Weiner, SJ.** Effects of Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate on Neuroprotection and Mortality in Preterm Infants: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol* **2009**; 114:354.
115. **Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S.** Antenatal magnesium sulfate and neurologic outcome in preterm infants: a systematic review. *Obstet Gynecol* **2009**; 113:1327.
116. **Stanley FJ.** Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. *BMJ* **1992**; 304:1658-63.
117. **Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P.** Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* **2008**; 50:334-40.
118. **Conde-Agudelo A, Romero R.** Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* **2009**; 200:595-609.
119. **Rouse DJ, Hirtz DG, Thom EA,** Eunice Shriver Kennedy National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. Reply. *N Eng IJ Med* **2009**; 360:190.
120. **Zylinska L, Gulczynska E, Kozaczuk A.** Changes in erythrocyte glutathione and plasma membrane calcium pump in preterm newborns treated antenatally with MgSO₄. *Neonatology* **2008**;94:272-8.
121. **Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM.** A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Eng IJ Med* **2008**; 359:895-905.

122. **Türkyilmaz C, Türkyilmaz Z, Atalay Y, Söylemezoglu F, Celasun B.** Magnesium pre-treatment reduces neuronal apoptosis in newborn rats in hypoxia-ischemia. *Brain Res* **2002**; 955:133-7.
123. **Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M.** Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol* **1992**; 7:70-6.
124. **Nelson KB, Grether JK.** Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* **1995**; 95:263-9.
125. **Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D.** Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2009**.
126. **Costantine MM, Weiner SJ.** Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* **2009**; 114:354.
127. **Saadet A.** Prematüre bebeğin uzun süreli izlemi. 38. Türk Pediatri Kongresi. Kapadokya, **2003**.
128. **Chang E.** Preterm birth and the role of neuroprotection. *BMJ* **2015**; 350:61-66
129. **Ritchie SK.** Primary care of the premature infant discharged from the neonatal intensive care unit. *MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing* **2002**; 27:76-85.
130. **Kerimoğlu G, Kavmıcuoğlu S, Arslan G, Kocaman C.** Prematüre Bebeklerin Uzun Dönemdeki Nöromotor Gelişimleri. **2004**. Erişim: http://www.journalagent.com/terh/pdfs/TERH_14_1_33_39.pdf
131. **Akar S.** Büyük prematüreler ile küçük prematürelerin somatik ve nörogelişimsel özellikleri ve etki eden faktörler. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, **2012**.
132. **Marret S, Ancel PY.** Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. **2016**;45(10):1418-1433.
133. **Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C.** Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol*. **2016**; 215:508.
134. **Spittle A, Orton J, Anderson PJ, Boyd R, Doyle LW.** Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. **2015**. Erişim: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005495.pub4/full>
135. **Marret S, Doyle LW, Crowther CA, Middleton P.** Antenatal magnesium sulphate neuroprotection in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. **2007**; 12(4):311-7.

136. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, Guerrot A-M, Torre S, Rondeau S. Comparison in Outcomes at Two-Years of Age of Very Preterm Infants Born in 2000, 2005 and 2010. *PLOS One* **2015**; 10:45-67.
137. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* **2012**; 345:7961.
138. Khan NZ, Muslima H, Parveen M, Bhattacharya M, Begum N, Chowdhury S. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants in Bangladesh. *Pediatrics* **2006**; 118:280-9.
139. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* **2000**; 105:1216-26.
140. Appleton AA, Murphy MA, Koestler DC, Lesseur C, Paquette AG, Padbury JF. Prenatal Programming of Infant Neurobehaviour in a Healthy Population. *Paediatr Perinat Epidemiol* **2016**.
141. Holcroft CJ, Blakemore KJ, Allen M, Graham EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* **2003**; 101:1249-53.
142. 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.
143. Pineda RG, Neil J, Dierker D, Smyser CD, Wallendorf M, Kidokoro H. Alterations in brain structure and neurodevelopmental outcome in preterm infants hospitalized in different neonatal intensive care unit environments. *The Journal of Pediatrics* **2014**; 164:52-60.
144. Kohlendorfer KU, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Griesmaier E, Trawöger R. Smoking in pregnancy: a risk factor for adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants? *Acta Paediatr* **2010**; 99:1016-9.
145. Kesiak M, Gulczyńska E, Nowakowska D, Wilczyński J. Influence of antenatal steroid therapy on newborn nervous system. *Ginekologia Polska* **2002**; 73:709-18.
146. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* **2005**; 116:635-43.
147. Cheng S-W, Chou H-C, Tsou K-I, Fang L-J, Tsao P-N. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and 2-year developmental outcome. *Early Hum Dev* **2004**; 76:39-46.
148. Greenwood C, Yudkin P, Sellers S, Impey L, Doyle P. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2005**; 90:141-6.

149. **Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M.** Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *The Journal of Pediatrics* **2006**; 149:169-73.
150. **Gano D, Ho ML, Partridge JC, Glass HC, Xu D, Barkovich AJ, Ferriero DM.** Antenatal Exposure to Magnesium Sulfate Is Associated with Reduced Cerebellar Hemorrhage in Preterm Newborns. *J Pediatr* **2016**; 178: 68-74.
151. **Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE.** Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *The Journal of Pediatrics* **2005**; 146:798-804.
152. **Tsai WH, Hwang YS, Hung TY, Weng SF, Lin SJ, Chang WT.** Association between mechanical ventilation and neurodevelopmental disorders in a nationwide cohort of extremely low birth weight infants. *Res Dev Disabil* **2014**; 35:1544-50.
153. **Gaillard E, Cooke R, Shaw N.** Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2001**; 84:194-6.
154. **Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF.** Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics* **2005**; 115:696-703.
155. **Brine E, Ernst JY.** Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews* **2004**; 4:133-55.
156. **Gibertoni D, Corvaglia L, Vandini S, Rucci P, Savini S, Alessandroni R.** Positive effect of human milk feeding during NICU hospitalization on 24 month neurodevelopment of very low birth weight infants: an Italian cohort study. *PLOS One* **2015**;10:52-65.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Fatma KAYA
Doğum Tarihi ve Yeri : 14.02.1986 / Ceyhan
Medeni Durumu : Evli
Adres : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi
Yüreğir/ADANA
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yerleri : Van Özalp Devlet Hastanesi Acil Servis
Van Özalp 1 No'lu ASM Aile Hekimliği
Özel Ceyhan Çınar Hastanesi
Kozan TSM
T. C. Sağlık Bakanlığı Adana Kamu Hastaneler
Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Yabancı Diller : İngilizce