



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI ADANA KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖROPROTEKTİF AMAÇLI MAGNEZYUM SÜLFAT
UYGULANAN PRETERM EYLEMDEKİ GEBELERİN
BEBEKLERİNDE MAGNEZYUM SÜLFAT UYGULAMASININ
KORD KANINDA ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Musa Soner KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümit ÇELİK**

ADANA-2017



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI ADANA KAMU HASTANELER BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ADANA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**NÖROPROTEKTİF AMAÇLI MAGNEZYUM SÜLFAT
UYGULANAN PRETERM EYLEMDEKİ GEBELERİN
BEBEKLERİNDE MAGNEZYUM SÜLFAT UYGULAMASININ
KORD KANINDA ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE OKSİDATİF
STRES ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Musa Soner KAYA**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ümit ÇELİK**

ADANA-2017

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, Sayın Hocam Prof. Dr. Ümit Çelik'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mütevazı ve etik duruşuyla kendime örnek aldığım, başarılı klinik ve akademik tecrübelerini yorulmadan bizlerle paylaşan, Sayın Doç. Dr. Ganiye Begül Küpeli'ye çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince her türlü desteğini esirgemeyen, teorik ve pratik olarak kendisinden çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmış olmaktan keyif duyduğum Sayın Uzman Dr. Mustafa Kurthan Mert'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, Sayın Uzman Dr. Tamer Çelik'e teşekkürü bir borç bilirim.

Klinik çalışmalarımızda ve bilimsel faaliyetlerimizde bizlere her zaman destek olan, tez çalışmamda da yardımlarını esirgemeyen ve emeği geçen, tecrübeleri ile yol gösteren, çalışma ortamında ve dışında bizlerle bir abi gibi ilgilenen, bizlere örnek olan Sayın Uzman Dr. Orkun Tolunay'a teşekkürü bir borç bilirim.

Azmi ve çalışkanlığıyla bizlere örnek olan, Sayın Uzman Dr. Can Celiloğlu'na çok teşekkür ederim.

Tez çalışmamın laboratuvar ayağında gerekli teknik ve donanımsal desteği veren, Uzman Dr. Selçuk Matyar ve Uzman Dr. Murat Tahiroğlu'na 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 kıdemlerim başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, yan dal uzmanı hekimlere 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 sıkıntılarında bana destek olan sevgili eşim Fatma Kaya'ya ve hayatımın anlamı biricik kızım Karaca Kaya'ya teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Preterm Doğum Epidemiyolojisi.....	4
2.2. Prematürite	5
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	8
2.4.3. Isı Regülasyon Bozukluğu	10
2.4.4. Patent Duktus Arteriozus	10
2.4.5. Beslenme Problemleri ve Nekrotizan Enterokolit	11
2.4.6. Metabolik Problemler	13
2.4.6.1. Hipoglisemi ve Hiperglisemi.....	13
2.4.6.2. Hipokalsemi, Hiperkalsemi, Hipomagnezemi.....	13
2.4.6.3. Prematür Osteopenisi ve D Vitamini Eksikliği	14
2.4.6.4. Hiperbilirubinemi	14
2.4.7. Prematüre Retinopatisi.....	16
2.4.8. Perinatal Asfiksi ve Hipoksik-İskemik Ensefalopati	18
2.4.9. Neonatal Sepsis	18
2.4.10. Germinal Matriks ve İntraventriküler Kanama	21
2.4.11. Bronkopulmoner Displazi	22
2.4.12. Hematolojik Problemler	24
2.5. Prematüre Bebeklerin Nörogelişimi.....	24
2.5.1. Prematüre Bebek İzlemi.....	27
2.5.2. İzlem Süresi ve Değerlendirme Dönemi	27
2.5.3. Geçici Nörolojik Problemler	28
2.5.4. Serebral Palsi.....	28
2.5.5. Posthemorajik Hidrosefali.....	30
2.5.6. Mental Retardasyon	30
2.5.7. Görme ile İlgili Sorunlar	30
2.5.8. İşitme Kaybı	31
2.5.9. Dil Gelişimi ile İlgili Sorunlar	31
2.5.10. Davranışsal Gelişim ile İlgili Sorunlar.....	32
2.5.11. Öğrenme Güçlükleri.....	32
2.6. Gebelerde Magnezyum Sülfat Kullanımı.....	32
2.6.1. Magnezyum Sülfat ve Nöroproteksiyon	33
2.7. Oksidatif Stres	36
2.7.1. Serbest Radikaller	36

2.7.1.1. Süperoksit Radikalleri	36
2.7.1.2. Hidroksil Radikalleri	37
2.7.1.2.1. Lipidlere Etki.....	38
2.7.1.2.2. Proteinlere Etki.....	38
2.7.1.2.3. Karbonhidratlara Etki	39
2.7.1.2.4. DNA'ya Etki.....	39
2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	40
2.7.2.1. Enzimatik Antioksidanlar	40
2.7.2.1.1. Süperoksit Dismutaz.....	40
2.7.2.1.2. Katalaz	40
2.7.2.1.3. Glutasyon Peroksidaz	40
2.7.2.1.4. Glutathion-S-Transferazlar	40
2.7.2.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz	41
2.7.2.1.6. Paraoksanaz	41
2.7.2.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar	41
2.7.2.2.1. Askorbik Asit	41
2.7.2.2.2. α -Karoten	41
2.7.2.2.3. Vitamin E	42
2.7.2.2.4. Polifenoller	42
2.7.2.2.5. Transferin ve Laktoferrin	42
2.7.2.2.6. Seruloplazmin.....	42
2.7.2.2.7. Albumin.....	42
2.7.2.2.8. Urik Asit	42
2.7.2.2.9. Bilirubin.....	42
2.7.2.2.10. Nitrik Oksit.....	43
2.7.2.2.11. Asimetrik Dimetilarginin	43
2.7.2.2.12. Malonildialdehit	43
2.7.3. Total Oksidatif Statü (TOS).....	43
2.7.4. Total Antioksidan Statü (TAS)	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM	44
3.1. Nöroprotektif $MgSO_4$ Uygulaması ve Grupların Belirlenmesi	46
3.2. İstatistiksel Yöntem.....	46
3.3. Hasta Değerlendirme Formu	46
4. BULGULAR.....	48
4.1. Prematüre Bebeklerin Demografik Özellikleri	48
4.2. Annelerin Demografik Özellikleri	50
4.3. Grupların Perinatal Özellikleri	51
4.4. Gruplar Arasında Kan Gazı ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.	52
4.5. Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması.....	53
4.6. Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	55
4.6.1. Gruplar Arasında Mekanik Ventilasyon İhtiyaçları ve Solunum Desteği Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	55
4.6.2. Hastaların Sürfaktan İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi	56
4.6.3. Gruplar Arasında Prematürelilik Problemlerinin Değerlendirilmesi	56
4.6.4. Hastaların Nutrisyonel Durumlarının Karşılaştırılması	58
4.6.5. Hastaların Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu İhtiyaçlarının Karşılaştırılması	59

4.6.6. Hastaların Umbilikal Kord Kanı Serumunda Bakılan TAS TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması	60
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇLAR	70
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	91



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. Nekrotizan enterekolitte modifiye bell evrelemesi	12
Tablo 2. Kernikterusun klinik bulguları.....	15
Tablo 3. Germinal matriks intraventriküler kanamaların (GMİVK) radyolojik sınıflandırması ..	22
Tablo 4. Yeni BPD tanı kriterleri	23
Tablo 5. Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler	26
Tablo 6. Serebral palside doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası risk faktörleri	29
Tablo 7. Prematüre bebeklerin demografik özellikleri.....	49
Tablo 8. Annelerin demografik özellikleri.....	50
Tablo 9. Grupların perinatal özellikleri.....	52
Tablo 10. Hastaların gruplara göre ilk 24 saatteki kan gazı ve biyokimyasal parametreleri	53
Tablo 11. Hastaların yatışının 1. günündeki hematolojik parametreler	54
Tablo 13. Hastaların gruplara göre ventilasyon gereksinimi parametreleri	56
Tablo 14. Hastaların gruplara göre ventilasyon süreleri.....	56
Tablo 15. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması	58
Tablo 16. Hastaların beslenme parametreleri	59
Tablo 17. Hastaların transfüzyon gereksinimleri	60
Tablo 18. Hastaların antioksidan kapasite ve oksidatif stres değerleri.....	61

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 Rüptürü
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
GM	: Germinal Matriks
GM-İVK	: Germinal Matriks İntraventricüler Kanama
Hb	: Hemoglobin
HFOV	: Yüksek Frekanslı Ventilasyon
HİE	: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IUGR	: İntrauterin Büyüme Gelişme Geriliği
İVK	: İntraventricüler Kanama
LGA	: Gebelik Yaşına Göre İri
MgSO₄	: Magnezyumsülfat
N/G	: Nazogastrik
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
NP	: Nöroprotektif
O/G	: Orogastrik
OSİ	: Oksidatif Stres İndeksi
PBV	: Pozitif Basıncılı Ventilasyon
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
Plt	: Platelet (Trombosit)
PNS	: Prenatal Steroid
PVL	: Periventricüler Lökomalazi

RDS	: Respiratuvar Distres Sendromu
ROP	: Prematüre Retinopatisi
SGA	: Gebelik Yaşına Göre Küçük
SNAP-PE-II	: Neonatal Acute Physiology- Perinatal Extension-II
TAS	: Total Antioksidan Statü
TOS	: Total Oksidan Statü
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon



ÖZET

Nöroprotektif Amaçlı Magnezyumsülfat Uygulanan Preterm Eylemdeki Gebelerin Bebeklerinde Magnezyumsülfat Uygulamasının Kord Kanında Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Amaç: Artan bilimsel gelişmelerle beraber prematüre bebeklerde mortalite ve morbidite oranları belirgin olarak azalmaktadır. Prematüre bebeklerde azalan mortalite oranlarıyla birlikte serebral palsi gibi nörolojik problemler arttığından, serebral palsi insidansını azaltan yaklaşımlar gündeme gelmiştir. Bunlardan biri de prenatal dönemde preterm eylem riski olan gebelere nöroprotektif amaçlı magnezyum sülfat uygulamasıdır. Bu yaklaşımla yapılan çalışmalarda prematür doğan bebeklerde serebral palsi insidansının anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada preterm dönemde magnezyum sülfat uygulanan ve uygulanamayan gebelerin prematür bebeklerinde kord kanında total antioksidan ve oksidan statülerinin etkilenip etkilemediğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmada, 1 Mart 2016-28 Şubat 2017 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 38 prematüre bebek ve preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanamayan 35 prematüre bebek olmak üzere, toplam 73 prematüre bebeğin kord kanında total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan statü (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ile demografik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS version 20.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların TAS ve TOS değerlerinin $MgSO_4$ alan grupta daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). $MgSO_4$ alan gruba daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). $MgSO_4$ alan gruba daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Olguların 1. saatteki kan gazı parametrelerinden ph, BE ve pCO_2 değerleri $MgSO_4$ alan grupta anlamlı daha iyi tespit edildi ($p<0,001$). $MgSO_4$ uygulanamayan grubun İVK ve nozokomiyal enfeksiyon geçirme oranı anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). $MgSO_4$ alan gruba daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). $MgSO_4$ alan gruba daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). $MgSO_4$ alan gruba daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Serebral palsi insidansını azaltması nedeniyle prenatal dönemde yapılan nöroprotektif $MgSO_4$ 'ın etki mekanizması ve kısa vadede olumlu etkileri tam olarak bilinilmemektedir. Çalışmamızda $MgSO_4$ alan gruptaki hastaların oksidatif strese karşı, total antioksidan kapasitelerinin anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. Fakat total oksidan statü ortalaması da $MgSO_4$ alan grupta daha yüksekti. 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, Total Antioksidan Status, Total Oksidan Status, Oksidatif Stres İndeksi, Prognoz.

ABSTRACT

Effect of Magnesium Sulphate Application on the Premature Baby's Cord Blood Antioxidant Capacity and Oxidative Stress After Magnesium Sulphate Administration During Preterm Delivery Due to Neuroprotective Purposes

Objective: Mortality and morbidity rates of premature infants are significantly improving with increasing scientific developments in recent years. Neurological problems such as cerebral palsy have increased with decreasing mortality rates in premature infants. Therefore, approaches to reduce the incidence of cerebral palsy have raised attention. Among these neuroprotective applications is magnesium sulphate administration to the pregnant women, who are at risk of preterm labor. Studies conducted with this approach showed a significant decrease in the incidence of cerebral palsy in premature infants. The aim of this study was to compare the antioxidant and oxidant status of cord blood in preterm infants with and without prior magnesium sulphate administration antenatally.

Material and Method: Premature infants which were born during 33.th gestational week or before in University of Sağlık Bilimleri Adana Numune Training and Research Hospital, Obstetrics Department and admitted to the Neonatal Intensive Care unit, between March 1, 2016- and February 28 2017 were enrolled. A total of 73 premature infants including 38 premature infants who received maternal magnesium sulphate during the prenatal period and 35 premature infants whom were not administered maternal magnesium sulphate during the preterm period were studied, and total antioxidant capacity (TAC), total oxidant status (TOS) and oxidative stress index (OSI) in the cord blood and clinical, laboratory and demographic data were analyzed. Statistical analysis of the data were performed with SPSS version 20.0.

Results: TAS and TOS values of patients were higher in MgSO₄ administered group ($p < 0.05$). The need for resuscitation of the non-MgSO₄ group, the need for conventional MV, and the duration of non-invasive MV were significantly higher ($p < 0.05$). Blood gas parameters of PH, BE and pCO₂ values during first hour of delivery in the MgSO₄ group were significantly better than the control group ($p < 0.001$). The incidence of intraventricular bleeding and rate of nosocomial infections in the non-MgSO₄ group were significantly higher ($p < 0.05$). The time of initiation of feeding and the duration of total parenteral nutrition were found significantly higher in the non-MgSO₄ group ($p < 0.05$).

Conclusion: The survival rate of premature infants is increasing currently and it is becoming more important to cope with prematurity morbidity. The mechanism of action of neuroprotective MgSO₄ administration in the prenatal period for decreasing the cerebral palsy incidence and short term positive affects are not exactly identified. In our study, the total antioxidant capacity against oxidative stress in the group receiving MgSO₄ were found to be significantly higher. However, the mean total oxidant status was higher in the MgSO₄ group. Among the clinical and laboratory results after

neuroprotective magnesium sulphate administration, significant results were obtained but larger studies with higher number of patients are required.

Keywords: Prematurity, Magnesium Sulphate, Total Antioxidant Status, Total Oxidant Status, Oksidative Stress Index, 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 yükselmektedir. 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 sık eşlik eden risk faktörleri prematürel ve düşük doğum ağırlığıdır. Serebral palsy motor ve/veya postür bozuklukları ile seyreden, genelde mental retardasyonun eşlik ettiği ilerleyici olmayan bir hastalık grubudur. Serebral palsy prevalansı 2/1000 canlı doğumdur.²

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 palsy oranı ve azalmış ağır motor disfonksiyon kaybı oranına rastlanmıştır.⁴

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 antagonisti gibi işlev görerek hücre içine kalsiyum akışını azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfatın ayrıca vazodilatator etki göstererek vasküler insitabilitiyi azalttığı, hipoksik hasardan koruduğu, antiapoptotik etkisinin olduğu ve serbest oksijen radikallerinden beyni koruduğu ortaya koyulmuştur.⁵

İntraserebral kanama (İSK) modelinde oksidatif beyin hasarı ve antioksidan tedavilerin sıçanlarda nörolojik defisiti azalttığı bildirilmiş fakat oksidatif stres kaynağı tam olarak belirlenememiştir.^{6,7}

Reaktif oksijen türlerinin oksidatif beyin hasarı sonrasında mediatör rolü oynadığı iyi bilinmektedir.⁸ Oksidan veya antioksidan maddenin serumda yüksek bulunması,

beyinde de yüksek olduğu, ya da beyinden kaynaklandığı anlamına gelmemektedir. Ancak özellikle oksidan maddelerin artışı herhangi bir sistemik nedenle oluşabilen oksidatif stresi de gösterir.⁹

Serbest oksijen radikalleri, biyolojik sistemlerde enerji üretimi için karbonhidrat ve yağların oksidasyona uğraması sonucu oluşur. Serbest oksijen radikallerin (ROS) tahrip edici etkilerine karşı organizmada var olan doğal savunma sistemleri (antioksidan sistem), serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı ile sonuçlanan reaksiyonları önlemektedir. Oksidatif stresin boyutlarının fazla olması veya yanıtın yetersiz kalması durumunda ise oksidatif hasar oluşmaktadır. Yenidoğanda antioksidan sistem birçok birimden oluşur ve birimlerden biri azalırken diğeri artarak bir denge oluşturur. Bu nedenle yenidoğanda oksidatif durumu değerlendirirken toplam antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir.^{10,11}

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile bu serbest radikalleri nötralize eden spesifik antioksidanlar arasındaki dengenin bozulmasıdır. Serbest oksijen radikali (ROS) artışı sonrası vücutta indüklenen antioksidan üretimi ROS'ların zararlı etkilerini azaltmaya ve oksidatif dengeyi yeniden oluşturmaya çalışmaktadır.^{12,13}

Antioksidanlar plazmada bir etkileşim içinde bulundukları ve sinerjistik etki yaparak, bileşenlerin tek başına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşturdıkları için kanın antioksidan durumunu saptamada toplam antioksidan kapasitenin ölçümü daha değerli bilgiler vermektedir.¹⁴

Bu çalışmada, antenatal nöroproteksiyon amaçlı MgSO₄ uygulanan ve uygulanmayan 33 gestasyon hafta ve altındaki preterm bebeklerde MgSO₄ uygulamasının total antioksidan kapasite, total oksidatif statü ve oksidatif stres indeksini 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 haftasından önce olan doğum olarak tanımlanmaktadır. Erken doğum eylemi tanısı 20-37. gebelik haftaları arasında 20 dakikada dört veya 60 dakikada sekiz adet sıklığında kontraksiyonların varlığı ve servikte ilerleyici değişikliklerin mevcudiyeti ile; veya 1-2 cm'den büyük serviks dilatasyonu ile %80 ve üstünde servikal efasman kriterleri ile konulmaktadır. Bu eylem için düzenli ve ağırlı kontraksiyonların olması gerekmektedir. Sadece uterin kontraksiyonların bulunması tanı için anlamlı değildir çünkü erken kontraksiyonları olan gebelerin %30-50'si termde doğum yapar.¹⁵⁻¹⁷

Tüm gebeliklerin %7-12'sinde görülen preterm doğum insidansı ırklara göre değişmekte olup; beyaz ırkta %8,8 iken, siyah ırkta %18,9'a çıkmaktadır.¹⁶

Perinatal mortalite ve morbiditenin 75-85'inden sorumlu olan preterm doğumun insidansı son 30 senedir azaltılamamaktadır.¹⁸

Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedenlerindendir. Ölümcül doğumsal malformasyonlar dışında perinatal mortalitenin %75-90'ı ile ilişkilidir ve fetal anomalilere bağlı olmayan fetal ölümlerin en sık nedenidir. Yenidoğanda tespit edilen mortalite ve morbiditenin %60-75'i bu grupta ortaya çıkmaktadır.¹⁹⁻²¹

Cooper ve arkadaşlarının, 1993 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, 37 gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumların insidansı %9,6 olarak bulunmuş olup, bu doğumlarda görülen neonatal ölümlerin %66'sının 29 haftadan önce meydana geldiği belirtilmektedir.²²

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.²³

2.1. Preterm Doğum Epidemiyolojisi

Preterm doğuma öncü çok sayıda maternal ve fetal etken söz konusudur. Preterm membran rüptürü, preeklamsi, abruptio plesenta, çoğul gebelik, plesenta previa, fetal büyüme kısıtlılığı, aşırı veya yetersiz amniyotik sıvı hacmi, fetal anomaliler, amniyonit, 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 durum, kötü beslenme, periodontal hastalık, gebelik öncesi düşük ağırlık, anne yaşının 18'den küçük veya 35'den büyük olması, ağır iş, yüksek şahsi stres düzeyi, anemi, sigara içimi, genitoüriner enfeksiyon veya kolonizasyon, servikal hasar veya anormallik, uterus anomalisi veya fibroidler, aşırı uterin kontraktılite, 1 cm'den daha fazla prematür serviks açıklığı veya %80'den fazla silinme, 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.²⁴⁻²⁶

Endike preterm doğumlar, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki doğumların %25'ini oluşturmaktadır. Anne veya fetüs için ya da her ikisi için devam ettirildiği takdirde 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.²⁷

Annede astım varlığı yeni çalışmalarda preterm doğum ile ilişkilendirilmemiştir.²⁸

Spontan preterm doğumlar, preterm eylem, preterm membran rüptürü, servikal yetmezlik veya amniyonit gibi kendisiyle ilişkili tanıları izlemektedir. Açık bir maternal veya fetal hastalık yokken doğum eylemi başlamaktadır. Spontan preterm doğum ile ilişkili risk faktörleri genital yol enfeksiyonları, beyaz olmayan ırk, çoğul gebelik, ikinci üç ayda kanama, düşük gebelik öncesi ağırlık ve önceki preterm doğum öyküsünü içermektedir.^{29,30} Preterm doğumların %75'i spontandır.²⁴⁻²⁶

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.³¹

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, hidramniyoz 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.³¹

2.2. Prematürite

Prematürite 37. gestasyonel haftanın tamamlanmasından önce veya son adet tarihinin ilk gününden sayılarak 259. günden önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır.³²

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

Yenidoğan bebekler doğum ağırlıklarına göre;

1. Düşük doğum ağırlıklı (DDA); vücut ağırlığı 2500 gramın (g) altında olan bebekler
2. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA); 1500 g'ın altında olanlar bebekler
3. Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA); 1000 g'ın altında olanlar bebekler olarak sınıflandırılmaktadır.³⁴

Doğum ağırlığının gebelik haftasına uygunluğuna ve Lubchenco eğrilerine göre, yenidoğan bebekler 3 gruba ayrılmaktadır.

1. AGA (Gebelik yaşına uygun): Doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre olması gereken ortalama aralığın -2 ile +2 standart deviasyon aralığında olanlar veya doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 10-90. persentiller arasında olanlar,

2. SGA (Gebelik yaşına göre küçük): Doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre olması gereken ortalama aralığın -2 standart deviasyon altında olanlar veya doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 10. persentil altında olanlar,

- a. Simetrik SGA: Ağırlık, boy ve baş çevresi gestasyon haftasına göre orantılı olarak 10. persentil altında olan bebeklerdir.

- b. Asimetrik SGA: Boy ve baş çevresi korunurken ağırlıkları gestasyon haftasına göre 10. persentil altında olan bebeklerdir.

3. LGA (Gebelik yaşına göre iri): Doğum ağırlığı Lubchenco eğrisine göre 90. persentil üstünde olanlar veya doğum ağırlığı 4000 gramın üstünde olanlar.³³

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.³³

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 içimi, alkol veya diğer madde bağımlılığı
- b. Beslenme bozukluğu
- c. Aşırı fiziksel aktivite

3) Gebelik öncesi medikal riskler:

- a. Prenatal bakım eksikliği
- b. Prematüre doğum öyküsü: İki gebelik arası süre 6 aydan kısa ise prematüre doğum riski %30-60 oranında artmaktadır. Ailede prematüre doğum öyküsü olması prematüre doğum için yüksek risk ile ilişkili bulunmaktadır.

c. Uterusa ait malformasyonlar

d. Servikal yetmezlik

4) Gebelikte olan komplikasyonlar:

- a. Çoğul gebelik
- b. Amniyotik sıvı volüm anomalileri (oligohidroamnios, polihidroamnios)
- c. Vajinal kanamalar
- d. Plasental Nedenler: Plasenta previa, abrupsiyo plasenta, plasental disfonksiyon.
- e. Fetal sorunlar: Yardımcı üreme teknolojisi, in vitro fertilizasyon, fetal distres, konjenital anomaliler, eritroblastozis fetalis, non-immun hidrops.³⁵

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 cerrahi³⁴

Prematüre doğumların önlenmesi için çok fazla sayıda çalışma yapılmasına rağmen bu doğumları önleyebilecek sınırlı sayıda strateji bulunmaktadır. Bunlar arasında progesteron uygulaması, servikal serklaj, sınırlı sayıda embriyo transferi, çoğul gebeliklerin önlenmesi ve tokolitik ajanların kullanılması yer almaktadır. Preterm doğumların büyük bir kısmında ise neden tam olarak belirlenememektedir. Bu nedenle riskli gebelerin belirlenmesi ve yakın takibi çok önemlidir.³⁵

2.3. Prematüre Yenidoğanların Fiziksel Özellikleri

Prematüre bebeklerin kahverengi yağ dokusu ve kas kitlesinin azlığı yanında vücut ağırlığına oranla cilt yüzey alanının fazla olması, prematüreleri hipotermi riski ile karşı karşıya bırakan başlıca nedenlerdir. Hipotermiden yüksek mortalite ve morbidite nedeniyle kaçınılmalıdır. Akciğerlerin yapısal ve fizyolojik eksikliği nedeniyle solunum sorunları ilk sırada yer almakta ve desteklenmesi gerekmektedir. Santral sinir sisteminde solunum ve dolaşım sistemi merkezlerinin immatüritesine bağlı santral apne ve bradikardi yine sık rastlanan sorunlardandır. Patent duktus arteriozus (PDA) varlığı soldan sağa şanta neden olarak pulmoner gaz değişiminin daha da bozulmasına yol açmaktadır. Serebral damarların immatür olması intraventriküler germinal matriks kanamalarına neden olmaktadır. Enfeksiyonlara eğilim artmıştır. Sıvı elektrolit bozuklukları böbrekteki glomerulotübüler dengesizlik nedeniyle sık görülüp özellikle gestasyon haftası <32 hafta olan pretermelerde daha fazla önem kazanmaktadır. Pretermelerin glomerüler filtrasyon hızları term bebeklerden daha düşüktür. İnsensibl sıvı kayıpları term bebeklere göre daha fazla olmaktadır. Fototerapi, çevre ısısının yüksek olması, ventilasyon ihtiyacı da insensibl sıvı kayıplarını arttırmaktadır. Ayrıca bu kayıplar karşılanamazsa, kolaylıkla elektrolit dengesi bozulmakta ve hipernatremik dehidratasyon, asidoz, hipotansiyon gelişebilmektedir. Fazla sıvı verilmesi ise patent

duktus arteriosuz (PDA), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK) ve intraventriküler kanama (İVK) gelişme riskini arttırmaktadır. Glikojen, kalsiyum ve demir depoları azdır ve bunlara bağlı olarak hipoglisemi, hipokalsemi ve erken fizyolojik anemi gelişebilmektedir.³⁶

2.4. Prematüre Bebeğin Sorunları

Matürasyonunu tamamlamadan doğarak ekstrauterin ortam ile karşılaşan bebekte organların immatüritesine ikincil olarak pek çok problem ortaya çıkabilmektedir.³⁷

2.4.1. Apne

On beş saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı 100/dk'nın altında) ile birlikte olan solunum durması apne olarak tanımlanmaktadır. Apne epizodlarının insidansı gestasyon yaşı ile ters orantılı olmaktadır. Apne; obstrüktif, santral ve miks tip olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır. Preterm bebeklerde görülen apnenin en sık nedeni miks tip apne olup, %50-75 oranında görülmektedir.

Pretermelerde apne gelişmesine neden olan risk faktörleri; hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, asidoz, hipotermi, hipertermi, anemi, NEK, İVK, periventriküler lökomalazi (PVL), hidrosefali, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), PDA ve sağdan sola şant, gastroözofageal reflü, bakteriyemi, sepsis, lokal enfeksiyonlar, ilaçlar veya anestezi maddeleri, çevre ısısında artış, hipoksi ve hipovolemi yapan nedenler olarak belirtilmektedir.³⁸

Prematüre bebeklerde belirli bir nedene bağlı olmayan apne atakları da görülebilmektedir. Prematürelerin idiyopatik apnesi olarak adlandırılan bu apne tipi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkmaktadır. Apneye neden olan tüm risk faktörleri dışlandıktan sonra idiyopatik prematüre apnesinden söz edilebilmektedir. Beyindeki solunum düzenleme merkezinin olgunlaşmamasına ikincil olarak gelişmektedir. Tedavide ilk seçenek aminofilin/teofilin veya kafein gibi ilaçlardır.³⁹

2.4.2. Respiratuar Distres Sendromu

Respiratuar distres sendromu prematüre bebeklerin en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinin başında olmaya devam etmektedir. RDS'nin esas nedeni, erken

doğum nedeniyle akciğerlerin gelişim aşamalarını tamamlayamamasıyla birlikte olan sürfaktan eksikliğinden kaynaklanmaktadır.⁴⁰

Sürfaktan, dipalmitoil fosfotidilkolin (lesitin), fosfotidilgliserol, apoproteinler (sürfaktan protein A,B,C,D) ve kolesterolden oluşmaktadır. Alveol içindeki yüzey basıncını azaltarak, küçük hava yollarının kollabe olmasını önler, fonksiyonel rezidüel kapasitenin korunmasını sağlar. Sürfaktan eksikliğinde yaygın atelektaziler oluşmakta ve buna bağlı olarak ventilasyon perfüzyon dengesi ile gaz değişimi bozulmakta, sonuç olarak hipoksemiye sebep olmaktadır. Respiratuvar distres sendromu sürfaktan eksikliği yanı sıra, nadiren surfaktan protein B, surfaktan protein C ve ABCA-3 (ATP-binding cassette transporter A3) proteinlerini kodlayan gen mutasyonlarıyla da meydana gelebilmektedir.⁴¹

Respiratuar distres sendromu görülme sıklığı doğum haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artmaktadır. 28 haftanın altında doğanlarda %60-80 oranında, 32-36. haftalar arasında doğanlarda %15-30 oranında, 37. haftadan sonra doğanlarda ise nadiren görülmektedir. RDS gelişimi için risk faktörleri ise erkek cinsiyet, beyaz ırk, maternal diyabet, sezaryen doğum, çoğul gebelik, asfiksi, soğuk stres, önceden RDS'li bebek doğurmuş olmaktır.⁴²

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

Tanıda akciğer grafisinde hava bronkogramları ve yaygın retikülogranüler paternin görülmesi önemlidir. Ayırıcı tanıda yenidoğanın geçici takipnesi, pnömoni, hava kaçağı sendromları, siyanotik konjenital kalp hastalıkları ve akciğer dışı diğer sistemik hastalıklar akla gelmelidir.⁴³

Respiratuar distres sendromundan korunmanın en iyi yolu prematüritenin önlenmesidir. Yedi gün içinde erken doğum tehditi olan tüm gebelere 24-34. haftalar arasında antenatal steroid önerilmektedir. Antenatal steroid tedavisi doğumdan en az 24-48 saat önce 24 saat arayla 2 doz olarak uygulanmaktadır. Antenatal steroid kullanımı ile RDS, mekanik ventilatörde kalma süresi, erken başlangıçlı sepsis, intra ventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit gelişme insidansı azalmaktadır. Ancak bronkopulmoner displazi gelişimini azalttığı gösterilememiştir.⁴⁰

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

Profilaktik sürfaktan 26 gestasyon haftasından küçük prematürelerde, antenatal steroid uygulanmamış 26-30 gestasyon haftaları arasında doğan prematüreler bebeklerde veya stabilize etmek için doğum salonunda entübasyon gereksinimi olan prematüre bebeklerde önerilmektedir.

30 gestasyon haftasından küçük doğan prematürelerde RDS'nin ilk işaretleri saptanırsa kurtarıcı sürfaktan uygulaması mümkün olan en kısa zamanda (doğum sonrası ilk 60 dakika içinde) uygulanmalıdır.

Non-invaziv solunum desteği olarak doğum salonunda erken sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanımı, sürfaktan, entübasyon gerektiren ileri solunum destek tedavisi ihtiyacını ve BPD gelişim riskini azaltmaktadır.⁴³

2.4.3. Isı Regülasyon Bozukluğu

Prematüre yenidoğanlar, vücut ağırlıklarına oranla vücut yüzey alanının geniş olması, kahverengi yağ dokusu ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle term yenidoğan bebeklere göre hipotermiye daha fazla eğilimli olmaktadır.⁴⁴

Hipotermiye sekonder olarak; hipoglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, şok, apne, pıhtılaşma mekanizmasında bozulma ve intra kranial kanama gelişebilmektedir.⁴⁵

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 doğanlarda kurulama yapılmaksızın polietilen örtü kullanılması önerilmektedir.⁴⁶

2.4.4. Patent Duktus Arteriozus

Duktus arteriozus, pulmoner arter ile aortayı birbirine bağlayan ve fetal dolaşım için gerekli olan bir yapıdır. Duktus arteriozusun kapanması için en önemli etken yenidoğan bebeklerin ilk solunumunu takip eden dakikalar içerisinde arteriyel oksijen konsantrasyonunun artmasıdır. Duktusun kendiliğinden kapanmaması immatürite, yapısal nedenler veya hipoksiye bağlı olabilmektedir.⁴⁷

Tanıda klinik bulgular ve ekokardiyografi (EKO) ile incelemeler önemli olmaktadır. Muayenede sistolik murmur, apeks vurusunda belirginleşme, geniş nabız basıncı, kuvvetli periferik nabızlar ve oksijen ihtiyacında artma olması PDA tanısı düşündürmektedir. Duktus çapı EKO ile ölçülerek tanı kesinleştirilmektedir.⁴⁸

Patent duktus arteriozus tedavisinde sıvı kısıtlaması, duktusun farmakolojik ve cerrahi olarak duktusun kapatılması metodları uygulanmaktadır. Farmakolojik tedavide ise ibuprofen, indometazin ve parasetamol kullanılmaktadır.⁴⁹

2.4.5. Beslenme Problemleri ve Nekrotizan Enterokolit

Prematüre bebeklerde hem enerji depolarının az olması, hem de yetersiz enerji alımına karşı fazla miktarda enerji ve sıvı kaybının olması önemli sorunların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır.⁵⁰

Otuz dördüncü gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde emme refleksi ve yutma fonksiyonu yeterince gelişmemiş olup, gastroösefageal reflü, emilim yetersizliği ve motilite azlığı da beslenme sorunlarına katkıda bulunmaktadır.⁵¹

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

Nekrotizan enterokolitin nedeni tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, en ilişkili iki nedeni prematürite ve enteral beslenme olarak değerlendirilmektedir.⁵² Nekrotizan enterokolit gelişimine predispozan risk faktörleri neonatal asfiksi, hipoksi ve bradikardi atakları, sistemik hipotansiyon, patent duktus arteriosus, konjenital kalp hastalıkları, polisitemi, sepsis ve umbilikal arter kateterizasyonu olarak sıralanmaktadır.⁵³

Nekrotizan enterokolitin klinik bulgularını erken dönemde neonatal sepsisten ayırt etmek çok zor olmaktadır. Klinik bulgu ve semptomlar çok çeşitli olmakla birlikte sıklıkla abdominal distansiyon, beslenme intoleransı ve gastrik rezidülerin artması, safralı kusma, kanlı gaita, gastrointestinal gizli kanama şeklinde olmaktadır. Başlangıç semptomları ısı düzensizlikleri, apne, laterji, perfüzyon bozukluğu ve hipotansiyon gibi spesifik olmayan sistemik bulgular olmaktadır.⁵⁴

Klinik evreleme ilk olarak Bell ve arkadaşları tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir. Nekrotizan enterokolit evrelemesi olan modifiye Bell evrelemesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Nekrotizan enterekolitte modifiye bell evrelemesi⁵⁴

Evreleme	Sistemik Bulgular	Gastrointestinal Bulgular	Labaratuar ve Radyolojik Bulgular	Tedavi
Evre I-A	Letarji, ısı düzensizlikleri, apne, bradikardi	Beslenme güçlüğü, gastrik rezidüde artış, safralı kusma, hafif/orta derecede distansiyon, GGK(+)	Dilate barsak ansları, şüpheli ileus	N/G ile mide dekompresyonu, antibiyotik 3 gün
Evre I-B	Evre I-A ile benzer	Evre I-A’ya ek olarak gaitada belirgin taze kan pozitifliği	Evre I-A ile benzer	Evre I -A ile benzer
Evre II-A	Evre I-A ile benzer	Karında belirgin distansiyon, duyarlılık, bağırsak seslerinin kaybı, rektal kanama	Belirgin ileus, pnömotozis intestinalis, bağırsak duvarında ödem, sabit intestinal dilate bağırsaklar	N/G ile mide dekompresyonu, antibiyotik 7-10 gün
Evre II-B	Evre I’e ek olarak hafif metabolik asidoz, hafif trombositopeni	Evre I ve Evre II-A’ ya ek olarak karın duvarında ödem ve selülit	Evre II-A’ ya ek olarak portal vende gaz	N/G ile mide dekompresyonu, antibiyotik 14 gün
Evre III-A	Evre II-B’ye ek olarak hipotansiyon, bradikardi, solunumsal asidoz, metabolik asidoz, dissemine intravasküler koagülasyon, nötropeni	Evre I ve Evre II’ye ek olarak jeneralize peritonit bulguları, karında aşırı duyarlılık ve distansiyon, ciddi rektal kanama	Evre II-B’ye ek olarak belirgin asit	N/G ile mide dekompresyonu, antibiyotik 14gün,sıvı resistasyonu, inotrop desteği, ventilatör tedavisi, parasetez
Evre III-B	Evre III-A ile benzer	Evre III-A ile benzer	Evre II-B’ye ek olarak pnömoperitoneum	N/G ile mide dekompresyonu, Antibiyotik 7-10 gün ve cerrahi

Spesifik tedavisi olmamakla birlikte, NEK tedavisi hastalığın şiddetine bağlı olarak değişmektedir (Tablo 1). Enteral beslemenin kesilerek nazogastrik (N/G) sonda ile mide dekompresyonu, sıvı elektrolit desteği, asidoz, anemi ve trombositopeninin düzeltilmesi gibi destek tedavileri uygulanır. Gerekirse eritrosit, trombosit ve plazma desteği sağlanmalı, ampirik olarak enterik patojenlere etkili antibiyotik tedavisi başlanmalı ve hastalığın evresine göre en az 7-10 gün sürdürülmelidir. Hasta stabilize edildikten sonra enteral beslenmeyi tolere edinceye kadar total parenteral nütrisyon (TPN) uygulanmalıdır. Medikal tedaviye rağmen NEK vakalarının %30-50’sinde cerrahi tedaviye ihtiyaç olmaktadır. Acil cerrahi tedavi gerektiren en temel endikasyon intestinal perforasyondur.⁵⁵

Tanı anında pnömotozis intestinalis saptanan hastaların %20-40’ında medikal tedavi başarısız olmakta ve bu hastaların %10-30’u kaybedilmektedir. Cerrahi tedavi uygulanan hastalarda erken dönem komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonları ve yara

açılmasıdır. Geç dönem komplikasyonlar ise intestinal striktür, kısa bağırsak sendromu, koleltaz, malabsorbsiyon ve santral venöz katater ile ilişkili komplikasyonlar olmaktadır.⁵⁶

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.⁵⁷

Plazma glikoz düzeyinin 47 mg/dl'nin (2.61 mmol/l) altında olması yenidoğanlarda hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır.⁵⁸

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 sempatomimetik ilaç kullanımı olarak saptanmaktadır.⁵⁹

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.⁶⁰

2.4.6.2. Hipokalsemi, Hiperkalsemi, Hipomagnezemi

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, hipoparatroidizm, annede hiperparatroidizm,

hipomagnezemi, alkoloz, lipid infüzyonları ve DiGeorge Sendromuna bağlı olarak gözlenmektedir.⁶¹

Hipokalseminin ana semptomu nöromusküler iritabilite ile ilişkili olarak jitterinens, muskuler jerkler, jeneralize veya fokal nöbetler olmakla birlikte, laringospazma bağlı stridor, bronkospazma bağlı wheezing, pilor spazmına bağlı kusma görülebilmektedir.⁶²

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 bozukluk olmakla birlikte, en sık neden iyatrojeniktir.

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.⁶³

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.⁶³

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.⁶¹

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.⁶⁴

Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemiye sebep olan veya arttıran faktörler:

- 1) Artmış bilirubin sentezi
- 2) Bağlanma ve taşınmadaki yetersizlik
- 3) Hepatik konjugasyondaki yetersizlik
- 4) Enterohepatik sirkülasyon aracılığıyla artmış bilirubin Emilimi olarak sıralanabilmektedir.⁶⁵

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;

1. Sarılık ilk 24-36 saat içerisinde ortaya çıkması
2. Serum bilirubin düzeyindeki artış ≥ 5 mg/dl olması
3. Term bebeklerde ≥ 12 mg/dl, pretermelerde $\geq 10-14$ mg/dl üzerinde olması
4. Term bir yenidoğanda 10 günden, pretermde 14 günden uzun sürmesi
5. Bilirubinuri varsa veya serumda direkt bilirubin ≥ 2 mg/dl olması.⁶⁴

Kernikterus veya bilirubin ensefalopatisi, indirekt 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 indirekt bilirubin seviyesi 25-30 mg/dl'yi geçen ve tedavi edilmemiş hemolitik hastalığı olan bebeklerin %30'unda görülmektedir.⁶⁶ Kernikterusun klinik bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Kernikterusun klinik bulguları⁶⁶

Akut bilirubin ensefalopatisi
Evre 1: (İlk birkaç gün) Emmede zayıflık, stupor, hipotoni, nöbet.
Evre 2: (İlk haftanın ortaları) Ekstansör kaslarda hipertonisite, 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 ganglionları, 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 kenikterus sonucu olarak görülebilmektedir.⁶⁷

2.4.7. Prematüre Retinopatisi

Prematüre retinopatisi prematürenin immatür retinal kan damarlarının anormal proliferasyonu ile giden ciddi bir göz hastalığıdır.

Prematüre retinopatisi risk faktörleri tam olarak bilinmemekle birlikte major risk faktörleri prematürite ve retinal immatüritedir. Oksijen tedavisi, apne, bradikardi, kalp hastalığı, enfeksiyon, hiperkarbi, ışık maruziyeti, prostaglandin salınımı, anemi, kan transfüzyonu, asidoz, sepsis kolaylaştıran faktörlerdir. Düşük doğum haftası, düşük doğum tartısı olan ve hasta yenidoğanlar büyük risk altındadır.⁶⁸

Dünya çapında gerçekleşen doğumların yaklaşık %10'u preterm olmaktadır. ROP insidansının özellikle 28 gestasyonel hafta öncesi doğan pretermelerde ciddi oranda artmış olduğu saptanmaktadır. Yapılan çalışmalarda ülkeler arasında farklılık olmakla birlikte herhangi bir şiddette ROP insidansı %66, orta şiddetli %18, şiddetli ROP %6 olarak saptanmıştır.⁶⁹

Prematüre retinopatisinin sınıflandırması dört ayrı parametreye göre yapılmaktadır. Bunlar hastalığın yerleşim yeri, evresi, vasküler ve avasküler retina arasındaki sınıra uzanımı ile retinal ven anormalliklerinin bulunması temel alınarak hastalığın ilerleyişi ve tedavi endikasyonu belirlenmektedir.⁷⁰

Hastalığın yerleşim yerine göre:

Zon 1: Optik disk merkezli, yarıçapı optik disk ve fovea arasındaki mesafenin iki katı olan daire şeklindeki saha;

Zon 2: Nazal ora serrata ve temporal ekvatora uzanan Zon 1'in etrafındaki konsantrik saha, posterior ve anterior olarak tekrar ikiye bölünebilir;

Zon 3: Süperior, inferior ve temporal retinadaki yarımay şeklindeki saha olarak adlandırılmıştır.

Posterior Zon 2’de ve Zon 1’de görülen ROP tipik olarak en ciddi şekli olarak kabul edilir ve acil tedavi gerektirmektedir.

Vasküler proliferasyona göre:

Evre 1: Demarkasyon hattının belirmesi (vasküler ve avasküler retinayı birbirinden ayıran hat).

Evre 2: Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriyovenöz şant oluşumu.

Evre 3: Kabartıyla birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon.

Evre 4: Neovaskülarizasyonun vitreus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşumu (subtotal retina dekolmanı).

Evre 5: Total retina dekolmanı.

Hastalığın yayılım derecesi ve genişliği ise 1-12 arası saat kadrantları veya 30°’lik sektörlerle ifade edilir: Bu şekilde hastalığın kaç saat kadrantı boyunca yayıldığı tespit edilebilir. Yayılım devamlı veya kesintili olabilir.

Hastalığın tanımlanmasında kullanılan diğer terimler ise aşağıda ifade edilmektedir.

Preplus Hastalık: Posterior polde plus hastalık kriterlerine göre yetersiz fakat normalden daha fazla arteriyel tortuosite artışı ve venöz dilatasyon olmasıdır.

Plus Hastalık: Arka kutup damarlarında en az 2 kadranda arterlerde tortuosite artışı ve venlerde dilatasyon olması, vitreus hemorajisi ve bulanıklığı, iris damarlarında genişleme ve kıvrımlanma artışı, pupil reaksiyonlarında azalma plus hastalık olarak ifade edilir. Herhangi bir evrede plus hastalığı görülebilir. Evrenin yanına + veya – işareti koyularak varlığı veya yokluğu belirtilir. Plus hastalık mevcudiyetinde ROP progresyonu hızlı olur.

Agresif Posterior ROP: Hızlı ilerleyen şiddetli bir formudur. Müdahale edilmediği takdirde hızlıca Evre 5 ROP’a ilerleyebilmekte ve körlük gelişebilmektedir. Posterior lokalizasyonda plus hastalıkla birlikte görülür. Normal evreleri takip etmemektedir.⁷¹

Prematüre retinopatisi komplikasyonları; strabismus, ambliyopi, myopi, kapalı açılı glokom, fitizis bulbi ve körlüktür.

Tedavide laser fotokoagülasyon, kriyoterapi, vitreoretinal cerrahi ve intravitreal anti vasküler endotelyal büyüme faktörü uygulamaları kullanılmaktadır.⁷²

Prematüre retinopatisi tespiti için 32 gestasyonel hafta ve altında doğan veya 1500 gramın altında doğan tüm infantlar ile birlikte 1500-2000 g arasında doğan medikal tedavi ihtiyacı olan infantlara oftalmoskopik muayene yapılmalıdır. İlk oftalmolojik muayene ≤ 27 gestasyonel hafta olan pretermlere postmenstrual 31. haftada, 28. gestasyonel hafta ve sonrasında doğanlara ise kronolojik olarak 4. haftada oftalmoskopik muayene önerilmektedir.⁷⁰

2.4.8. Perinatal Asfiksi ve Hipoksik-İskemik Ensefalopati

Pulmoner veya plasental gaz değişiminin bozulması ve buna bağlı olarak progresif hipoksemi, hiperkapni ve metabolik asidoz gelişmesi durumu asfiksi olarak tanımlanmaktadır.⁷³

Serebral hipoksi-iskemiye bağlı beyin hasarı hipoksik iskemik ensefalopati olarak tanımlanmaktadır. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), perinatal asfikside geçen 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.⁷⁴

Perinatal Asfiksi Kriterleri:

1. Beşinci dakikada Apgar skoru < 3
2. Metabolik veya miks asidoz (Kord kanı kan gazında PH < 7.00)
3. Ensefalopati (Letarji/stupor-koma, hipotoni, konvülsiyon)
4. Çoklu organ disfonksiyonu (Ensefalopati ve en az bir organ tutulumu)⁷⁵

Asfiksi, preterm yenidoğanlarda intrakranial kanama ve/veya periventriküler lökomalazi gelişmesinin önemli etyolojik faktörlerdendir. Periventriküler lökomalazi olgularında, spastik dipleji ve hidrosefali klinik olarak karşılaşılan major nörolojik sekeller olarak saptanmaktadır.⁷⁶

2.4.9. Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis, yaşamın ilk 28 günlük döneminde enfeksiyona ait bulguların olması ve kan kültüründe özgül bir etkenin üretilmesi olarak tanımlanmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yenidoğan dönemindeki mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisi olarak değerlendirilmektedir.⁷⁷

Neonatal sepsis sıklığı 1000 canlı doğumda 1-8 iken, 1500 gram altındaki bebeklerde bu oran 1000 canlı doğumda 13-27'ye çıkmaktadır. Mortalite oranları ise %13-25 arasındadır ve en sık erken neonatal sepsise yakalanan prematüre bebeklerde görülmektedir.⁷⁸

Yenidoğanlarda humoral ve hücrel immüitenin yeterince gelişmemiş olması, enfeksiyonların ciddi seyretmesine neden olmaktadır. Monosit ve polimorf çekirdekli lökositlerin yetersiz kemotaksisi, fagositoz ve hücre içi öldürme aktivitesinin yetersizliği, makrofajların antijen tanıma ve sunma fonksiyonlarının eksiklik olması, antikor sentezindeki yetersizlik, kompleman sistemi ile ilgili eksiklikler ve yetersiz sitokin üretimi gibi faktörler yenidoğanların enfeksiyonlara karşı korumasındaki yetersizliği arttıran faktörlerdir.⁷⁹

Yenidoğan sepsisi, ortaya çıkış zamanına göre erken başlangıçlı, geç başlangıçlı ve çok geç başlangıçlı sepsis olarak ayrılır. 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.⁸⁰

Erken başlangıçlı neonatal sepsis en sık maternal nedenlere bağlı olarak meydana gelmektedir. Erken membran rüptürü, annede koryoamnionit, anormal vaginal flora, obstetrik girişim, septik veya travmatik doğum durumları erken neonatal sepsis için maternal risk faktörleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Neonatal nedenlerden ise erkek cinsiyet, perinatal asfiksi, entübasyon ve doğum odasında resusitasyon, kateterizasyon, yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon en önemli risk faktörleridir. Enfeksiyon etkenlerinden grup B streptokoklar, *E.coli*, viridans streptokoklar, enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* ve *Klebsiella pneumoniae* sorumlu olmaktadır.⁸¹

Geç başlangıçlı neonatal sepsis ise en sık menenjit ile birlikte (%20-30) görülmektedir. Santral ve periferik kateterler, cilt bütünlüğünün bozulması, ventilasyon, parenteral beslenme gibi risk faktörleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Enfeksiyon etkenlerinden Koagülaz negatif stafilokoklar, *Staphylococcus aureus*, *Candida*, *E.coli*, enterokoklar, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*, grup B streptokoklar ve *L. monocytogenes* sorumlu olmaktadır.⁸⁰

Günümüzde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşam şansı bulması, ancak hastanede uzun süre yatmasına bağlı olarak 30. günden taburculuğa kadar geçen sürede gelişen çok geç başlangıçlı sepsis için etkenler arasında koagülaz negatif stafilokok, *Staphylococcus aureus*, candida, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve pseudomonaslar yer almaktadır.⁸²

Yenidoğanlarda bakteriyel sepsis çoğunlukla spesifik olmayan semptom ve klinik bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle antibiyotik tedavisini ve hastanede kalış süresini azaltmak, hastaların en kısa sürede doğru tanı ve tedavi alabilmelerini sağlamak için yeni tanı yöntemleri üzerinde çalışılmaktadır. 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.⁸⁰

Erken yenidoğan sepsisinde rutin kültürler alındıktan sonra baskın bakteriyel patojen ve antibiyotik duyarlılığına göre geniş spektrumlu parenteral antibiyoterapi (sıklıkla ampisilin+aminoglikozid şeklinde ikili olarak) başlanmalıdır. Kanıtlanmış ya da olası erken yenidoğan sepsisinde ampisilin ve gentamisin ile tedavi süresi 7-10 gündür. Belirti ve bulguların sepsis olasılığı klinik sepsis düşündürdüğü bebeklerde, kan kültüründe üreme olmasa da sepsisin olduğu varsayılarak tedavi süresi tamamlanır.⁸³

Geç neonatal sepsisin ampirik antibiyotik seçimi yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde daha sık görülen etkenler ve antibiyotik duyarlılık sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Evden hasta olarak getirilen yenidoğan için toplum kökenli geç sepsisi düşünülerek ampirik olarak ampisilin ve gentamisin ile 7-10 gün tedavi başlanması uygun olmaktadır. Hastanede yatan bebeklerde gelişen geç yenidoğan sepsisinde ise önde gelen etkenler metisiline duyarlı ya da dirençli koagülaz negatif stafilokoklar ve *Staphylococcus aureus*, enterokoklar, enterik gram negatif çomaklar, *P. aeruginosa* ve başta *Candida albicans* olmak üzere kandida türleri olduğundan, tedavide vankomisin ile amikasin (ya da gentamisin) ya da vankomisin ile seftazidim kullanılmalı ve tedavi

10-14 güne tamamlanmalıdır. Bu tedavide vankomisin, grup B streptokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, *S. aureus* ve enterokoklara; aminoglikozit ve seftazidimin de özellikle gram-negatif etkenlere karşı etkin olması beklenir. Çoğul dirençli gram-negatif çomak sepsisi söz konusuysa, etkenin antibiyotik duyarlılığı bilgilerine göre bir aminoglikozit ile beraber seftazidim, piperasilin ya da bir karbapenem kullanılmalıdır. Erken doğum, çok düşük doğum ağırlığı, geniş yelpazeli antibiyotik kullanımı, deri ve mukoza bütünlüğünü bozan girişimler ve parenteral beslenme yenidoğanda sistemik mantar enfeksiyonu için önde gelen risk etmenleridir. Amfoterisin B yenidoğanın sistemik mantar enfeksiyonu düşünülen hastaların tedavisinde seçilecek ilk ilaçtır.⁸⁰

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.⁸⁰

2.4.10. 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 hücreden fakir, jelatinoz, destek dokusu az, vasküler yapıdan zengin bir kapiller yumaktır. Prematürelerde aktif hücre proliferasyonunun fazla olduğu ve damarlanması yoğun olan germinal matriks bölgesi kanama için riskli bir bölgedir. Germinal matriks 36. gestasyon haftasından sonra regresyona uğrar. Bu nedenle gestasyon haftası ne kadar küçükse kanama riski o kadar fazladır.⁸⁴

Kız cinsiyette, siyah ırkta ve antenatal steroid kullanımında daha az, koryoamniyonit, asfiksi, sepsis, PDA varlığında daha sık kanama görülmektedir.⁸⁵

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, hemotokrit düşüşü, hipoglisemi, PDA, pnömotoraks, kan değişimi, yüksek inspirasyon

basıncı ile ventilasyon, perinatal asfiksi, apne ve sepsis gibi birçok nedene ikincil olarak gelişebilmektedir.⁸⁶

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 saptanmaktadır.⁸⁷

Tablo 3. Germinal matriks intraventriküler kanamaların (GMİVK) radyolojik sınıflandırması⁸⁷

Evre 1	Germinal matriks bölgesinde kanama
Evre 2	Lateral ventrikül içinde ventriküler dilatasyon olmaksızın kanama
Evre 3	Lateral ventrikülde ventriküler dilatasyona neden olmuş kanama
Evre 4	Ventriküler kanamaya ilave olarak intraparakinkimal kanama

Evre I ve II GM-İVK genellikle rezorbe olmaktadır. Evre III ve IV GM-İVK ise ölüm ve sekel riski yüksek saptanmaktadır. GM-İVK'lı bebeklerde gelişen major nörolojik bozukluklar; spastik tetraparazi, spastik diparezi, spastik hemiparezi ve progresif hidrosefalidir. En sık görülen major nörolojik bozukluk spastik diparezidir.⁸⁸ Periventriküler lökomalazi beyaz cevherde iskemik alanlar ve kistik kaviteler ile karakterizedir. Genellikle bilateral olmakta ve ventriküllerden glial doku tabakasıyla ayrılmaktadır. Periventriküler lökomalazide lezyonlar en çok frontal boynuzların ön bölümlerinde, yan ventriküllerin dış köşelerinde ve oksipital boynuzların yan yüzlerinde komşu beyaz cevherde görülmektedir. Motor fonksiyon kaybına ek olarak görme ve işitme kusuru da saptanabilmektedir.⁸⁹

2.4.11. Bronkopulmoner Displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi postnatal 28. günden sonra ek oksijen ihtiyacının devam etmesi ve akciğer grafisinde kalıcı değişikliklerin olması veya postkonsepsiyonel 36. haftada halen ek oksijen ihtiyacının olması şeklinde tanımlanmaktadır.

İlk olarak Northway ve arkadaşları tarafından yapılan BPD (klasik BPD) tanımlamasında 30-37. gebelik haftasında doğmuş bebeklerin RDS nedeniyle yüksek basınç ve oksijen stratejileri ile ventile edildikleri, bu seyri takiben BPD geliştiğine dikkat çekilmiştir. Neonatolojideki teknolojik gelişmeler, antenatal steroid uygulamaları ile sürfaktanın kullanıma girmesi modern ve daha az travma edici ventilasyon tekniklerinin kullanılması ile BPD'nin ortaya çıkış şekli değişmiştir.

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.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan tanımlama ve sınıflandırma sistemi, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından 2001 yılında yayınlanan kriterlere dayanmaktadır.⁹⁰ Tablo 4’de yeni BPD tanı kriterleri verilmiştir.

Tablo 4. Yeni BPD tanı kriterleri⁹¹

Değerlendirme zamanı	Gebelik yaşı <32 hafta olanlar: Postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)	Gebelik yaşı ≥32 hafta olanlar: >28. gün <56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense)
Hafif BPD	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimine ilaveten postmenstrüel 36. haftada veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması	En az 28 gün ≥%21 O ₂ gereksinimine ilaveten Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ek O ₂ gereksiniminin olmaması
Orta BPD	Postmenstrüel 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) <%30 ek O ₂ gereksiniminin olması
Ağır BPD	PM 36. hafta veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi	Postnatal 56. gün veya taburculuk sırasında (hangisi daha erkense) ≥%30 O ₂ gereksinimi ve/veya pozitif basınç (PBV veya nCPAP) gereksinimi

Modeling, Statics, Calculus and Computation (MOSAIC) kohort çalışmasında BPD sıklığı ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte % 10.2 - % 24.8 arasında saptanmıştır.⁹²

Bronkopulmoner displazi gelişiminde surfaktan yetersizliği, prematurite, genetik faktörler (surfaktan proteini ilişkili genler, vasküler endotelyal 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 tanımlanmaktadır.⁹³

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 temel yaklaşım prensipleri olmaktadır.⁹⁴

2.4.12. Hematolojik Problemler

Doğumdan sonra solunumun başlaması ile artan doku oksijenasyonu ve duktus arteriosusun kapanması nedeniyle eritropoetin salgısı azalmakta ve eritrosit üretimi azalmaktadır. Prematüre anemisine eritropoetin eksikliği dışında laboratuvar testleri için sık kan alımı, kırmızı hücrelerin yaşam ömrünün kısa olması ve demir eksikliği neden olmaktadır.⁹⁵

Prematüre anemisi genellikle 32. gestasyonel haftanın altında doğanlarda, doğumdan sonra 3-12. haftalar arasında ortaya çıkmaktadır. Anemi sıklığı doğum haftası azaldıkça daha fazla artmaktadır. Anemi tipik olarak doğumdan sonra 3-6 ay arasında düzelmektedir. Hemoglobin değeri 7 g/dl altında olmasına rağmen birçok bebek asemptomatiktir. Aynı ya da daha yüksek hemoglobin seviyesinde olup yeterli oksijenizasyonu sağlayamayan infantlar semptomatik olabilmektedir. Prematüre anemisinin başlıca belirtileri taşikardi, yetersiz kilo alımı, apne sıklığında artış, bradikardi ve oksijen ihtiyacında artış olarak sıralanabilmektedir.⁹⁶

Prematür anemisinde kan ve kemik iliğinde eritrosit öncüllerinin normal sayılarda olması, normokrom normositer anemi, retikülosit sayımında düşüklük ve eritropoetin düşüklüğü beklenmektedir.⁹⁵

Aneminin önlenmesi için tanısal amaçlı kan alımları en az miktarlarda yapılmalıdır. Gerekli olan hastalara eritrosit süspansiyonu verilmelidir ancak eritropoetin yanıtını baskılayacağı için mümkün olduğu kadar transfüzyondan kaçınmak gerekmektedir. Eritropoetin nöroprotektif etki gösterse de erken veya geç tedavide transfüzyon ihtiyacını belirgin olarak azaltmamakta ve ROP insidansını arttırmaktadır. Bu nedenle, prematüre anemisini önlemede rutin kullanımı önerilmemektedir.⁹⁷

Artmış demir gereksinimi nedeniyle yaşamın ilk yılı boyunca tüm prematürelere 2-4 mg/kg/gün demir verilmelidir. Böylece transfüzyon ihtiyacı anlamlı ölçüde azaltılabilmektedir.⁹⁸

2.5. Prematüre Bebeklerin Nörogelişimi

Prematüre bebeklerin sadece hayatta kalmalarını sağlamak için değil, aynı zamanda optimal büyüme ve gelişmelerini sağlayabilmek için de nörodavranışsal gelişimlerinin bilinmesi önem arz etmektedir.⁹⁹

Prematüre bebek ekstrauterin ortamda gelişmeye devam eden “fetus” olup, bu dönemde beyin gelişimi hayatın diğer aşamalarında olmadığı kadar hızlı olmaktadır. 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.⁹⁹

Tıbbi açıdan sağlıklı olan prematüre bebeklerde bile gelişim bozuklukları daha fazla görülmektedir (spesifik öğrenme bozuklukları, zeka puanında azlık, dikkat eksikliği, yorulma eşiğinde azlık, görsel motor bozukluklar, dil gelişiminde bozukluklar, konuşma problemleri, emosyonel bozukluklar, okul başarısında yetersizlik, v.b.). Beynin hem yapısal hem de fonksiyonel gelişiminde adaptasyon bozukluğu ve yetersizliğin neredeyse kaçınılmaz olduğu bu bebeklerin hayatlarının ileri dönemlerinde davranışsal ve nörolojik bozukluklara sahip olduklarının gösterilmesi hiç de sürpriz olmayacaktır. Fetal infant olarak da adlandırabileceğimiz bu prematüre bebeklerin nörogelişimsel beklenti ve ihtiyaçlarının bilinmesi ile yenidoğan yoğun bakım teknik ve koşullarının yeniden düzenlenmesi, uzun vadede normal olana daha fazla yaklaşmamızı sağlayacaktır.¹⁰⁰

Santral sinir sisteminin gelişimi, sırasıyla belirli basamaklar halinde gerçekleşmektedir. Beyin gelişimi ve maturasyonundaki bu farklı basamaklar, genler ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile kontrol edilmektedir. Beyin gelişimi ile ilgili çok sayıda gen tanımlanmış olup, bu genlerin uygun biçimde eksprese 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.¹⁰¹

Beyin gelişimi özellikle 20-32 gebelik haftalarında çok hızlıdır. Preterm bebeğin beyni özellikle bu dönemdeki olası zararlı etkenlerden en fazla zararı görmektedir.¹⁰² Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler Tablo 5’da gösterilmektedir.

Tablo 5. Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler¹⁰³

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

İntrauterin ve ekstrauterin çevre, beyin gelişimini farklı şekillerde etkilemektedir. Yirmi dördüncü gebelik haftasından terme kadar geçen perinatal dönemde nöronların yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaştığı beyin korteksi, hasarlanmalara karşı oldukça duyarlıdır. Bu kompleks organizasyonun oluşabilmesi için serebral korteksin ciddi bir gelişim göstermesi gerekmektedir. Gelişim evrelerindeki duraksama ve hasarlar korteksin anatomik ve nörokimyasal yapılanmasını bozarak gelişmekte olan serebral korteksin normal gelişimini etkilemektedir. Prematüre bebeklerde gözlenen nörofonksiyonel farklılıklar, kortikal gelişimdeki lokal etkilenmelere karşı geliştirilmiş olan sekonder modifikasyon ve uyum mekanizmalarının sonucunda gerçekleşmektedir.¹⁰²

Serebral korteksin her bölgesinin gelişimi farklı olup, gelişimdeki duraklama ve değişiklikler de ilgili alanların fonksiyonlarına göre farklı sorunlara neden olmaktadır. Korteks içerisinde frontal lob oldukça özel bir bölüm olup, en son gelişimini tamamlayan, en kompleks biçimde organize olan, karmaşık ilişkiler açısından en kritik öneme sahip olan korteks yapısıdır. İnsanların en nadide organlarından olan beyin korteksi, önemli olduğu kadar hasarlanmaya açık ve kırılgan bir organdır. Prematürite durumunda olduğu gibi beklenmeyen koşullarda korteksin korunması ve geliştirilmesi özel bir dikkat gerektirmektedir. Medikal teknolojiye ileri düzeyde immatür sinir sisteminin bile uterus dışarısında gelişiminin devam etmesine fırsat tanımaktadır.¹⁰⁴

Buraya kadar ana hatlarıyla bahsedilen nörolojik gelişim prematüre bebeklerde uterus dışı ortama zamansız ve hazırlıksız çıkılması nedeniyle kesintiye uğramakta ve normal seyrinin dışında ilerlemekte, içinde bulunulan çevreye göre adaptasyon

mekanizmaları devreye girmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerin nörolojik gelişimlerinin yakın takibi oldukça önemlidir.¹⁰⁵

2.5.1. Prematüre Bebek İzlemi

Başarılı bir izlem 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 yer almalıdır.¹⁰⁶

2.5.2. İzlem Süresi ve Değerlendirme Dönemi

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

Yüksek riskli bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten sonra ilk hafta içinde 10 günü aşmadan kontrol edilmelidir. Elde edilen bulgular doğrultusunda aile bilgilendirilmelidir. Değerlendirme dönemleri düzeltilmiş yaşa göre belirlenmelidir. Düzeltilmiş yaş kavramı postkonsorsiyonel 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 haftadır. Genellikle taburculuktan sonra 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.¹⁰⁷

Prematüre bebeklerin izleminde yapılan nörolojik muayene ve gelişim testleri sonucunda saptanan anormallikler hafif düzeyde veya geçici problemler olabileceği gibi, bireyin günlük yaşantısını etkileyebilecek ciddiyette de olabilir.¹⁰⁷

2.5.3. Geçici Nörolojik Problemler

Premature bebeklerde geçici nörolojik problem sıklığı % 40-80 oranında bildirilmektedir. Geçici problemler arasında kas tonusu ile ilgili hipotoni, hipertoni, 4-8. aylarda desteksiz oturmanın olmaması, üst ekstremitelerde geçici tonus artışı gibi anormallikler sayılabilir. İlk 3 ayda fizyolojik hipertonisite bulunabilirse de, bunu serebral palsinin erken bulgusu olan hipertonisiteden ayırt etmek oldukça zordur.¹⁰⁸

Serebral palsili bebeklerde önce hipotoni gelişir ve daha sonra ekstremitelerde hipertonisite oluşur. İlk 3- 4 aydaki hipertonisite zayıf da olsa serebral palsy açısından bir ipucu olabilir. İlkel reflekslerin devamlılık göstermesi de serebral palsinin erken dönem bulgusu olabilir.¹⁰⁹

Major nörolojik anormallikler bir yaş civarında saptanabilir ancak ciddi 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.¹⁰³

Özel öğrenme bozuklukları gibi bazı problemler erken dönemde gizli kalıp okul çağında ortaya çıkmakla birlikte, SP ve belirgin gelişme geriliği gibi 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 gelişebilecek gelişme geriliklerinin önlenmesi sağlanabilmektedir.¹⁰³

2.5.4. Serebral Palsy

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.¹¹⁰

Gestasyon yaşı küçüldükçe serebral palsy (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.¹¹¹

Serebral palsy 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 ise etyoloji gösterilememiştir. Serebral palsy’e en sık eşlik eden risk faktörleri prematürelite ve düşük doğum ağırlığı olmasına rağmen SP’li hastaların %50-65’ini miadında doğan bebekler oluşturmaktadır.¹¹²

Tablo 6. Serebral palside doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası risk faktörleri¹¹³

Doğum öncesi %80	Doğum %10	Doğum sonrası %10
Doğumsal anomaliler, intrauterin enfeksiyonlar, kanama, servikal yetmezlik, çoğul gebelikler (ikiz eşi ölen kardeşte risk yüksek), serebral disgenезis, plasenta anomalileri, damar içi pıhtılaşması, gebelik toksemisi, annedeki hastalıklar (hipertiroidi, mental retardasyon, epilepsi, maternal fenilketonüri), hiperemезis, yüksek ateş ilaç kullanımı	Prematürelite, 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 konvülsiyon, vakum-forseps ile doğum, mekonyum aspirasyonu

Serebral palsy patogeneğinde beyin korteksindeki istemli hareketi başlatan üst motor nöronların (1. motor) zedelenmesi yer almaktadır.¹¹³

SP ekstremitte tutulumlarına göre monoparezi, diparezi, hemiparezi, kuadriparezi, motor paternlerine göre ise spastik, diskinetik, atetoid, ataksik ve karışık tip olarak sınıflandırılmıştır.¹¹⁴

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.¹¹⁴

2.5.5. Posthemorajik Hidrosefali

Hidrosefali beynin ventriküler sisteminde dilatasyon olarak tanımlanmaktadır. Baş çevresi genellikle ± 2 standart deviasyonun üzerinde ölçülmektedir. Yapılan araştırmalarda GM-IVK olan yenidoğanların yaklaşık %30'unda posthemorajik ventriküler dilatasyon olduğu görülmektedir.¹¹⁵

Ancak kranial ultrasonografi ile tesbit edilen birçok erken ventrikülomegalinin spontan düzeldiği gösterilmiştir. Bununla birlikte fontanel bombeliği, ventrikül boyutlarında artış, apne, irritabilite, beslenme güçlüğü gibi kafa içi basınç artışı bulguları saptanması durumunda şant takılması gerekebilmektedir.¹¹⁶

2.5.6. Mental Retardasyon

Prematüre bebeklerin pekçoğunun mental durumu bir yaş sonrasında normal bulunmaktadır, ancak %10-20 kadarında mental durumda gecikmeler 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.⁹⁹

2.5.7. Görme ile İlgili Sorunlar

Günümüzde görme ile ilgili sorunlara bağlı engel oranı 1980'li yıllara göre artma eğilimindedir.

Görme engeline yol açan nedenler;

- Retinal zedelenmeye bağlı
- Retina dışı nedenlere bağlı olmak üzere 2 grupta toplanır¹¹⁷

Görme kaybındaki en önemli sebep ROP'a bağlı gelişen retrolental fibroplazidir.¹¹⁸

Prematüre retinopatisi çok düşük doğum tartılı çocuklarda %0,1 ile %5,5 oranında görme kaybına sebep olmaktadır. Miyop ise çok düşük doğum tartılı çocuklarda %8 ila %21 oranında görülmektedir.¹¹⁹

2.5.8. 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.¹²⁰

Sağırılık dışında daha çok sayıda riskli yenidoğanda hafif düzeyde işitme kayıpları olduğu unutulmamalıdır. Bu nedenle erken tarama ve izlemde işitme testi yapılması önemlidir. Preterm bebeklerde işitme engeli için risk faktörleri arasında, ototoksik ilaç kullanımı, SSS enfeksiyonları, hipoksi-iskemi, yüksek indirekt bilirubin seviyeleri, hipoglisemi ve intraventriküler kanamalar sayılabilmektedir.¹²⁰

Çok hafif derecelerdeki işitme kaybının bile, gelişimsel IQ'yu önemli derecede etkilediği gösterilmiştir. 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.¹²¹

2.5.9. 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.¹²²

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.¹²³

2.5.10. 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.¹²⁴

Doğum ağırlığı azaldıkça ileri dönemde arkadaş ilişkileri, hiperaktivite, saldırganlık gibi sorunların daha sık olduğunu ve bununla birlikte davranışsal işlevselliğin azalacağı belirtilmiştir. Davranış bozukluklarının okul başarısı ve sosyal ilişkileri olumsuz yönde etkilediği düşünülürse, bu sorunların olabildiğince erken saptanması ve tedavi edilmesi önemlidir.¹²⁵

2.5.11. 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.¹²⁶

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 eğitim desteğine daha çok gereksinim duyulmaktadır.¹²⁷

2.6. Gebelerde Magnezyum Sülfat Kullanımı

Magnezyum voltaj bağımlı kalsiyum kanalları aracılığıyla membranı hiperpolarize etmekte, kalsiyumla yarışarak miyozin hafif zincir kinazı inhibe etmektedir.¹²⁸

Randomize olarak 334 fetüsün değerlendirildiği bir çalışmada magnezyum sülfatın plasebo ile karşılaştırıldığında tokolitik 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.¹²⁹

Magnezyum sülfatın yan etkilerine bakıldığında kızarma, terleme, sıcaklık hissi, bulantı-kusma, baş ağrısı, çarpıntı, hipokalsemi, pulmoner ödem gelişebilmektedir. Toksisitesi plazma konsantrasyonları ile ilişkilidir. 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 akımına etkisi yapılan az vakalı bir çalışmada görülmemiştir.¹³⁰ Fetal biofizik profil üzerine de olumsuz etkisi gösterilmemiştir.¹³¹

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 palsy oranı ve azalmış ağır motor disfonksiyon kaybı oranına rastlanırken, alt guruplarda açıklanamayan fetal ölümler izlenmiştir.¹³²⁻¹³⁴

Magnezyum sülfatın kesin kontrendikasyonu myastenia graves hastalığıdır. Antiinotropik etkileri olmasından dolayı kalp hastaları, böbreklerden atıldığı için ise böbrek hastalığı olanlarda kullanılmaması önerilir. Özellikle böbrek yetmezliğinde ya alternatif ilaç denenmeli ya da patellar refleksi, solunum sayısı veya idrar çıkımı takibe alınmalıdır. Dozu ise 20 dakikada 6 gram yüklemeden sonra 2-4 gram/saat olarak idame edilir. Yüksek dozlarda kullanıldığı zaman tokolitik etkisi daha fazladır.¹³⁵

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 doğumdur¹³⁶ ve obstetrik risk faktörleri preterm doğum ve çok düşük doğum ağırlığıdır. Korioamnionit, antepartum hemoraji, plasental yetmezlik, çoğul gebelik ve perinatal asfiksi SP riskini arttıran faktörlerdir. 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.¹³⁷ SP olgularının dörtte biri 34 hafta altı doğumlarda görülür.¹³⁸

Serebral palsy kalıcı bir majör bozukluktur. Hem hasta ve ailesine hem de topluma ciddi emosyonel ve ekonomik 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.¹³⁸

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 antagonisti gibi işlev görerek hücre içine kalsiyum akışını azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfatın ayrıca vazodilatator etki göstererek vasküler insitabilitiyi azalttığı, hipoksik hasardan koruduğu, antiapoptotik etkisinin olduğu ve serbest oksijen radikallerinden beyni koruduğu ortaya koyulmuştur.¹³⁹⁻¹⁴²

1992 yılında Kuban magnezyum sülfat uygulanan ve 1500 gr altında doğan fetüslerde intraventriküler hemoraji oranının %18,4'den %4,4'e düştüğünü göstermiştir.¹⁴³ Nelson ve arkadaşlarının vaka kontrol serisi magnezyum sülfat alan 1500 gr altındaki yenidoğanlarda SP riskinin anlamlı oranda azaldığını göstermiştir.¹⁴⁴

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.¹⁴⁵

Magnezyum sülfatın hangi haftalar arasında kullanılacağı tartışmalıdır ve farklı ulusal kılavuzlarda farklı uygulama haftaları önerilmiştir. Erken gestasyonel haftalarda 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.¹⁴⁶ 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.

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.¹³⁸ Flushing bulantı ve kusma, hipotansiyon, taşikardi ve terleme tedavi edilen grupta plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha fazla izlenmiştir. Bu yan etkiler yazarlar tarafından eklampsi profilaksisinde magnezyum uygulamasından farklı görülmemiştir.

Mart 2010'da yayınlanan Avustralya Ulusal Kılavuzu magnezyum sülfatı nöroprotektif etki için 30 hafta altı preterm doğum riski yüksek tekil ve çoğul gebelerde 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.

2.7. Oksidatif Stres

Oksidatif stres basit bir şekilde, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasının peroksidasyonuna neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizlik olarak tanımlanabilir.¹⁴⁷

Oksidatif stres durumunda oluşan serbest oksijen radikalleri aerobik hücre metabolizması ile oluşur. Hücrenin membranında meydana getirdikleri tahribat ile hücre hasarına yol açarlar.¹⁴⁷

2.7.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngede eşlenmemiş bir elektronu bulunan molekül ya da molekül gruplarına “radikal” adı verilmektedir. Molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konan nokta veya çizgiyle gösterilir (R, R⁻). Oksijen 8 atom numaralı olan ve doğada dioksijen (O₂) olarak bulunan kararsız bir elementtir. Oksijen molekülündeki aynı yöne dönen iki elektrona sahip 2P son orbitali önemlidir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde “singlet oksijen” oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse “oksijen radikali” elde edilir.¹⁴⁸

Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta non radikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler. Bu özellikleri ile reaktif oksijen partikülleri iki ana başlık altında incelenmektedir.¹⁴⁹

2.7.1.1. Süperoksit Radikalleri

Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikalının kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açması mümkün görülmemektedir. Ancak süperoksit radikalleri oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonları başlatabilir.¹⁵⁰ Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonda O₂ ve H₂O₂ demir

varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO⁻-radikallerini oluşturmaktadırlar. Üretilen bu OH-radikalleri oldukça reaktif olup DNA gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir.¹⁵¹

Superoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahip olup dismutasyon reaksiyonu ile hidrojen peroksit (H₂O₂) ve oksijen (O₂) üretirler. Dismutasyon reaksiyonu spontane olarak meydana gelmekte ve reaksiyon SOD enzimi ile katalizlenmektedir.

2.7.1.2. Hidroksil Radikalleri

Hidroksil radikali, biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldır. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Sonuçta şekilde görüldüğü gibi iki radikal meydana gelir. Bu radikallerden biri hidrojen (H⁻) ve diğeri ise hidroksil radikalidir (OH⁻). Yine OH aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiklerinden DNA ve RNA'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olurlar. Bir dizi reaksiyona katılabilen OH⁻-radikalleri DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok kapsamlı olursa hücrel koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir.^{150,152}

DNA'nın pürin ve pirimidin bazları ile etkileşmenin yanı sıra OH⁻-radikalleri tiol grubu içeren biyolojik moleküllerden H atomu da koparabilmektedirler. Sülfür radikalleri, O₂ ile kombine olabilir ve oksisülfür radikallerini oluştururlar. RSO₂ ve RSO gibi bunların birçoğu da biyolojik moleküllerde hasara neden olurlar. OH⁻'in sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş olan biyolojik hasar lipid peroksidasyon olayıdır. OH⁻-membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder (Araşidonik asit gibi). Böylece OH⁻-radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda lipid hidroperoksitlerinin birikimi membran fonksiyonunu bozar. Peroksil radikaller ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler.^{153,154}

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar.

Bunların yanısıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttıırırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial ETS, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrese serbest radikalleri oluştururlar.^{155,156}

Fizyolojik olarak reaktif oksijen türlerinin temel kaynağı normal oksijen metabolizmasıdır. Dolayısıyla fizyolojik koşullar altında mitokondriyal elektron transport sistemi (ETS) serbest radikal üretiminin en önemli kısmını oluşturmaktadır.¹⁵⁷

Kimyasal ajanların serbest radikal oluşturmadaki en önemli mekanizmaları, mikrozomal sitokrom P-450 sistemi ile aktivasyonudur. Bu sistem, molekülleri indirgeyerek veya oksitleyerek serbest radikal oluşturur.¹⁵⁸

Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, bazı ilaçlar, kanserojen maddeler ve pestisitler en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler.¹⁵⁹

2.7.1.2.1. Lipidlere Etki

Serbest radikallerin en önemli etkisi lipidler üzerine yaptığı etkidir. Bu lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır.^{160,161}

Lipid peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponentidir. Fe, Cu gibi geçiş metallerinin varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Bu nedenle Fe veya Cu tuzları lipid peroksidasyonunun hızını arttıırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığını ve permeabilitesini azaltarak zar burunluğunun bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intraselluler sindirime neden olur. Biriken hidroperoksitler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (metionin, histin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktifte edebilirler.^{162,163}

2.7.1.2.2. Proteinlere Etki

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sulfhidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1) Aminoasitlerin modifikasyonu

2) Proteinlerin fragmentasyonu

3) Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalardır¹⁶⁰

Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolize hassasiyete yol açabilir. Radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girip enzim, norotransmitter ve reseptör proteinlerinin fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler.^{164,165}

Serbest radikallerin etkisiyle IgG ve albumin gibi fazla sayıda disulfit bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur. Böylece normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli oranda zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin oksijen (O₂) veya hidrojen peroksit (H₂O₂) ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur.^{166,167}

2.7.1.2.3. Karbonhidratlara Etki

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit (H₂O₂), peroksit ve okzoaldehit meydana gelir. Bunlar diyabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıklar gibi patolojik süreçlerde önemli rol oynarlar.¹⁶⁵

Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya gecen polimorfonukleer lökositlerden (PNL) ekstrasellüler sıvıya salınan H₂O₂ ve O₂ buradaki mukopolisakkarit olan hyaluronik asidi parçalarlar.¹⁶⁴ Gözün vitroz sıvısında bol miktarda hyaluronik asit bulunur. Bunun da oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur.¹⁶⁷

2.7.1.2.4. DNA'ya Etki

Serbest radikallerin, DNA atakları mutasyonlara ve hücre ölümüne yol açmaktadır. Hidroksil radikali, bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit ise membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğindeki DNA'ya ulaşır ve hücre disfonksiyonuna hatta ölümüne yol açar. Bu nedenle DNA kolay zarar görebilen bir moleküldür. Reaktif oksijen molekülleri ve Reaktif nitrojen türleri ile DNA hasarlarının çok az bir kısmı doğal olarak meydana gelmektedir. DNA hasarlarının oluşumunda yer alan endojen reaksiyonlar; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksit veya nitrojen dioksit (NO₂), peroksinitrit (ONOO-), dinitrojen trioksit (N₂O₃) ve nitrik asit (HNO₃) gibi reaktif ürünleri, nitrozasyon ve deaminasyon reaksiyonları ile mutajenik aktivite gösterirler.¹⁶⁷

Baz ve şeker radikallerinin reaksiyonları; değişik modifiye baz ve şekerler, kontrolsüz baz dizilimi, zincir kırılmaları ve DNA-protein çapraz bağlarını meydana getirirler. Oksidatif DNA hasarları da denilen bu tip hasarlar mutageneze, kanserogeneze ve yaşlanmaya yol açmaktadır.¹⁶⁶

2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadırlar.¹⁶⁵

2.7.2.1. Enzimatik Antioksidanlar

2.7.2.1.1. Superoksit Dismutaz

SOD, superoksit anyonunun hidrojen peroksit dismutasyonunu katalizler. SOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz oksijen radikalleriyle oluşan hasara karşı başlıca enzimatik savunma mekanizmalarıdır.^{163,168}

2.7.2.1.2. Katalaz

Hidrojen peroksiti suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır.¹⁶⁴

2.7.2.1.3. Glutatyon Peroksidaz

Hidrojenperoksidlerin indirgenmesinden sorumlu, selenyum atomu içeren sitozolik bir enzimdir.¹⁶³

2.7.2.1.4. Glutation-S-Transferazlar

Başta araşidonik asit ve lineolat hidroperoksitleri olmak üzere lipid peroksitlerine karşı GST'lar Se-bağımsız GSH peroksidaz aktivitesi göstererek bir defans mekanizması oluştururlar.¹⁶³

2.7.2.1.5. Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla superoksiti detoksifiye eden enzimdir.¹⁶³

2.7.2.1.6. Paraoksanaz

Paraoksonaz enzimi; karaciğerde sentezlenen, arildialkilfosfataz olarak da adlandırılan, Ca bağımlı, HDL ile ilişkili, 354 aminoasit içeren, glikoprotein yapılı antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülen bir enzimdir.¹⁶⁹

Paraoksonaz aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkindekine yaklaşık yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra erişkindeki düzeyine ulaşır ve hayat boyu değişmeden devam eder.¹⁷⁰

Serum paraoksonaz enziminin, aromatik karboksilik asit esterleri ve paraokson, diazo-okson, sarin, soman gibi organofosfat türevlerini detoksifiye ettiği pek çok çalışma ile göstermiştir. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. Çeşitli mekanizmalar bu koruyucu rolün açıklanmasında önem kazanmaktadır.¹⁷¹

Vücutta meydana gelen radikallerin oksidatif etkileri antioksidan sistem tarafından engellenmektedir. Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese neden olmaktadır. Oksidatif stres sonucunda protein, lipid, nükleik asit ve enzimlerin yapı ve fonksiyonları bozulmaktadır.¹⁷²

2.7.2.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

2.7.2.2.1. Askorbik Asit

Lipid peroksidasyonunu başlatan radikallerin etkilerini yok ederek, lipidleri oksidasyona karşı korur. Antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller. Fagositozda oksidatif parçalanma ürünlerinin zararlı etkilerini önler. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonun engeller.¹⁶⁵

2.7.2.2.2. s-Karoten

s-karoten yağda çözünen bir antioksidan olarak, serbest radikaller biyolojik hedeflerle etkileşime girmeden önce direkt olarak onları yakalayabilir ve aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak da etki ederek peroksit radikallerinin oluşumunu önler.^{165,166}

2.7.2.2.3. Vitamin E

Tokoferol yağda çözünen ve zincir-kırıcı bir antioksidandır. En önemli görevi oksijen serbest radikallerinin ataklarına karşı membran lipidlerindeki yağ asitlerini korumaktır.¹⁶⁷

2.7.2.2.4. Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.¹⁶⁷

2.7.2.2.5. Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.¹⁶⁷

2.7.2.2.6. Seruloplazmin

Demir ve bakır bağımlı lipid peroksidasyonu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte superoksit radikali ile reaksiyona da girer.¹⁶⁷

2.7.2.2.7. Albumin

Albumin kuvvetli şekilde bakır ve zayıf olarak da demiri bağlar. Albumin yüzeyinde oluşacak olan OH⁻radikali albumin tarafından temizlenir. Aynı zamanda myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler.¹⁶⁷

2.7.2.2.8. Ürik Asit

Kuvvetli olarak demir ve bakır bağlama yeteneği, antioksidatif rolünün önemli bir parçasıdır. Lipid peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme görevine sahiptir.¹⁶⁷

2.7.2.2.9. Bilirubin

Yağ asitlerini, peroksidasyona karşı koruma görevine sahiptir. Organizma, bu serbest oksijen radikallerinin hücrede meydana getirebileceği tahribatını önlemek için savunma mekanizmalarına sahiptir.¹⁶⁷

2.7.2.2.10. Nitrik Oksit

Nitrik oksit sentetaz (NOS) tarafından L-arginin'den üretilir. Bu reaksiyon vasküler endotelde gerçekleşir.¹⁷³

(NO); platelet agregasyonu, lokosit migrasyonu, hücresel adezyon ve vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe eder. NO'nun fonksiyonu; vasküler homeostazın sağlanmasıdır. Ortamda NO azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyonu başlar.^{173,174}

2.7.2.2.11. Asimetrik Dimetilarginin

Endojen Nitrik Oksit Sentaz (NOS) inhibitörüdür. ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller bunun sonucunda lokal NO sentezini engelleyerek endotel disfonksiyonuna ve vazospazma yol açar. Plazma ADMA 1,75 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzeri eşik değeri olarak belirlenmiştir. ADMA düzeyinin artması durumunda NOS aktivitesinin baskılanmasına ve NO düzeyinin düşmesine neden olur.^{175,176}

2.7.2.2.12. Malondialdehit

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. Uc ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir.¹⁷⁷

Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur.^{178,179}

2.7.3. Total Oksidatif Statü (TOS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Vücuttaki total oksidatif stres durumunu ölçer.

180

2.7.4. Total Antioksidan Statü (TAS)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.¹⁸¹

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 1 Mart 2016-28 Şubat 2017 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 doğup, preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanan 38 prematüre bebek ve preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanamayan 35 prematüre bebek olmak üzere toplam 73 prematüre bebeğin kord kanında total antioksidan kapasite, total oksidan statü ve oksidatif stres indeksi ile demografik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Umbilikal kord kanları doğumun ikinci evresinde yaklaşık 5 mililitre olarak kuru tüplere alınmıştır. Alınan örnekler 1 saat içerisinde 3000 rpm'de santrifüj edilerek, elde edilen serumlar ependorf tüplerine konulmuştur. Umbilikal korddan elde edilen serumlar TAS ve TOS ölçümleri yapılncaya kadar -40°C'da muhafaza edildi. Çalışmanın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı. Proje desteği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Proje Destekleme Kurulu'na sağlandı (Karar No: 1).

Kadın doğum kliniğinde 33. gestasyonel hafta ve altındaki preterm eylemdeki gebelere nöroprotektif amaçlı $MgSO_4$ 4 gram yükleme dozunu takiben 1 gram/saat idame tedavisi şeklinde verilmekte ve en uzun süre $MgSO_4$ alan hasta 24 saat boyunca idame tedavi almıştı.

Serum TAS/TOS düzeyleri, umbilikal kord kanından çalışıldı. Serum TOS seviyeleri piyasadaki mevcut tanı kitleri vasıtasıyla çalışıldı (Rel Assay[®], Türkiye). Bu metoda göre serumda bulunan oksidanlar, ferröz iyonu ferrik iyonla dönüştürürler. Ferrik iyonlar, asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırmaktadır. Serumda bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti, spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standart olarak H_2O_2 kullanıldı ve sonuçlar $\mu mol H_2O_2$ equivalent/L olarak hesaplandı.

Serum TAS seviyeleri piyasadaki mevcut tanı kitleri vasıtasıyla çalışıldı (Rel Assay, Türkiye). Bu metoda göre; Fe^{2+} -o-dianisidine kompleksi, hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak, OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü

düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. O-dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumunu arttırmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Örnekler spektrofotometrik olarak okutulduktan sonra sonuçlar mmol trolox eqv./L olarak hesaplandı.

Oksidatif stresin bir indikatörü olan OSİ'nin hesaplanması için öncelikle TOS ve TAS'ın birimleri μmol şeklinde hesaplandı. Daha sonra, $\text{OSİ(AU)} = ((\text{TOS } \mu\text{mol/L}) / (\text{TAS } \mu\text{mol/L})) \times 100$ formülüne göre OSİ hesaplandı. Kısaca, TOS'un TAS'a bölünmesi ile elde edilmektedir.

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, 1. gün ve 28. gün hemogram değerleri, biyokimya sonuçları kaydedildi.

Hastanede yatış süreleri, eritrosit transfüzyonu gereksinimleri, eritrosit transfüzyon sayıları, toplam transfüzyon miktarı, ilk beslenme miktarı ve zamanı, total parenteral beslenmeye başlanma günleri ve süreleri, mekanik ventilatör ihtiyacı ve süresi, serbest oksijen alım süresi, RDS, İVK, PVL, NEK, sepsis, PDA, BPD ve ROP olma durumları kaydedildi.

Klinik bulgularıyla sepsis düşünülen ve kan kültüründe patojen mikroorganizma üremesi gösterilerek sepsis tanısı alan yenidoğanlar belirlendi. Kan kültüründe üreme olan olgular kanıtlanmış sepsis olarak kabul edildi. Kan kültüründe herhangi bir mikroorganizma üretilmeyen ancak iki veya daha fazla klinik sepsis kriterine sahip olan hastalar klinik sepsis olarak kabul edildi. Klinik sepsis kriterleri olarak; vücut sıcaklığında değişiklik (ateş veya hipotermi), takipne, apne, oksijen desteği ihtiyacı, ventilasyon ihtiyacı, taşikardi veya bradikardi, hipotansiyon, kapiller dolaşımın >3 saniye olması, beslenme intoleransı, abdominal distansiyon, plazma laktat >3 mmol/l olması, lökositoz (BK sayısı $>15000/\text{mm}^3$), lökopeni, (BK sayısı $<4000/\text{mm}^3$), trombositopeni ($< 100000/\text{mm}^3$), C reaktif protein $>0,8$ mg/dl, prokalsitonin >2 ng/ml kabul edildi.¹⁰⁶

3.1. Nöroprotektif MgSO₄ Uygulaması ve Grupların Belirlenmesi

33 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 hastalar MgSO₄ alamayan gruba dahil edilmiştir.

3.2. İstatistiksel Yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum- maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren bağımsız grupların karşılaştırılmasında Students T testi, normal dağılım göstermeyen grupların değerlendirilmesinde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. ¹⁰⁷

3.3. Hasta Değerlendirme Formu

‘Nöroprotektif Amaçlı Magnezyumsülfat Uygulanan Preterm Eylemdeki Gebelerin Bebeklerinde Magnezyumsülfat Uygulamasının Kord Kanında Antioksidan Kapasite ve Oksidatif Stres Üzerine Etkisi’ 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:	
Canlı doğum sayısı:		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 MgSO ₄ : Aldı Almadı Tolere edemedi		Antenatal MgSO ₄ : Yükleme: İdame:	
				Apgar 1 dk: Apgar 5 dk:	
Doğum nedeni: Erken Travay PPROM(.....saat/gün) Maternal Ciddi Sistemik Hastalık		Akut Fetal Distres Plasental Komplikasyon (previa/abrupsiyon) Oligo/anhidroamniyoz Koryoamniyonit		Eklampsi Hafif /orta PE Şiddetli Preeklampsi	
Doğum Odasında Resüsitasyon İhtiyacı:		Var Yok		Varsa Süre: sn / dk	
Serbest Akış O ₂ :		PBV:			
Entübasyon:		Göğüs Kompresyonu:		Adrenalin:	
İlk Vücut sıcaklığı (°C):		İlk 24 Saat İdrar Çıkarımı: (cc/kg/saat):		SNAPPE 2 Skoru:	

Kan Gazı 1.(0-1 h): pH: pCO ₂ : pO ₂ : BE: HCO ₃ :		Biyokimya: (24. Saat) Üre/Cr: Albümin: Ürik Asit: T.Bilürubin:	
CBC 1.(ilk 0-24 h): Hb: Htc: Plt: BK: ANS: Lenfosit: MCV: MPV: MCH: RDW:			
CBC 2. (4. hafta): Hb: Htc: Plt: BK: ANS: Lenfosit: MCV: MPV: MCH: RDW:			
Beslenme Başlanma Zamanı:		TPN Başlanma Zamanı:	
28. günde kilo alımı (gr/kg):		100 cc/kg entereal beslenme zamanı:	
28. günde (1500 gr altında doğduysa) tartısı(gr):			
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:	
NEK: Evre 1: Evre 2: Evre 3: Spontan İntestinal Perforasyon:		Geç Enfeksiyon: Episode sayısı: Klinik Sepsis: Kültür (+) sepsis:	
PDA Tedavisi: Medikal: İbuprofen (Kür sayısı:.....) Paresetamol (Kür sayısı:.....)		PDA Ligasyon: BPD: Hafif Orta Ağır	
Eritrosit Transfüzyon İhtiyacı(n): ToplamTransfüzyonMiktarı(ml/kg):		Yatış günü: SONUÇ: Taburcu Exitus	
Kord Kanında Toplam Antioksidan Kapasite(TAS):		Kord Kanında Toplam Oksidan Status(TOS):	

4. BULGULAR

4.1. Prematüre Bebeklerin Demografik Özellikleri

Bu çalışmada antenatal $MgSO_4$ alan 38 (%52,1) prematüre bebek ve $MgSO_4$ alamayan 35 (%47,9) prematüre bebek olmak üzere toplam 73 prematüre bebek değerlendirildi. Antenatal $MgSO_4$ alamayan 35 bebeğin 15'i (%42,9) kız, 20'si (%57,1) erkek, antenatal $MgSO_4$ alan 38 bebeğin ise 16'sı (%42,1) kız, 22'si (%57,9) erkek olup, gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 7).

Gestasyon haftası ortalamaları antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta $29,80\pm2,38$ (alt-üst: 24-33) hafta, alan grupta $30,97\pm2,11$ (alt-üst: 25-33) hafta olarak saptandı. Antenatal $MgSO_4$ alamayan grubun 32'si (91,4) C/S ile 3'ü (8,6) NVY ile, antenatal $MgSO_4$ alan grubun 35'i (92,1) C/S ile 3'ü (7,9) NVY ile doğdu. Doğum ağırlığı antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta $1427,9\pm409,1$ (alt-üst: 440-2230) gram, antenatal $MgSO_4$ alan grupta $1731,4\pm419,6$ (alt-üst: 760-2600) gram olarak tespit edildi. APGAR skoru antenatal $MgSO_4$ almayan grupta 1.dakikada 7'nin üzerinde olan hasta sayısı 3 (%9), 7 ve altında olan hasta sayısı 32 (%91) iken; antenatal $MgSO_4$ alan grupta APGAR 1. dakikada 7'nin üzerinde olan hasta sayısı 5 (%13) , 7 ve altında olan hasta sayısı 33 (%87) olarak kaydedildi. APGAR skoru antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta 5. dakikada ise 7'nin üzerinde olan hasta sayısı 23 (%66), 7 ve altında olan hasta sayısı 12 (%34) iken; antenatal $MgSO_4$ alan grupta APGAR 5. dakikada 7'nin üzerinde olan hasta sayısı 35 (%92), 7 ve altında olan hasta sayısı 3 (%8) 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 7).

Hastaların yenidoğan yoğun bakım kliniğine yatışlarındaki ilk vücut sıcaklıkları antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta $36,0\pm0,46^\circ C$ ve antenatal $MgSO_4$ alan grupta $36,1\pm0,57^\circ C$ olarak tespit edildi. İlk 24 saatteki idrar çıkarımları antenatal $MgSO_4$

alamayan grupta $1,63 \pm 0,66$ ml/kg/saat ve antenatal MgSO_4 alan grupta $1,79 \pm 0,58$ ml/kg/saat idi (Tablo 7).

Her iki gruptaki hastaların yenidoğan yoğun bakım kliniğine yatışlarındaki ilk vücut sıcaklıkları ve ilk 24 saatteki idrar çıkarımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 7).

Hastaların toplam yatış süreleri antenatal MgSO_4 alamayan grupta $27,83 \pm 16,15$ (alt-üst: 1-65, median: 28) gün ve antenatal MgSO_4 alan grupta $21,71 \pm 17,02$ (alt-üst: 4-83, median: 17) gün olarak saptandı. Antenatal MgSO_4 alamayan gruptaki hastaların 30'u (%85,7) taburcu edilirken, 5'inin (%14,3) exitus olduğu tespit edildi. Antenatal MgSO_4 alan grupta ise hastaların 38'i (%100) taburcu edilirken, hiç exitus olmadığı tespit edildi (Tablo 7).

Her iki grup arasında toplam yatış süresi antenatal MgSO_4 alamayan grupta anlamlı daha yüksek saptandı ($p < 0,05$). Mortalite oranları açısından yine antenatal MgSO_4 alamayan grupta mortalite oranı anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Prematüre bebeklerin demografik özellikleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO4 yok	MgSO4 var	
		Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
Cinsiyet	Kız	15 (%43)	16 (%42)	0,948
	Erkek	20 (%57)	22 (%58)	
Gestasyon haftası		$29,80 \pm 2,38$ (24-33)	$30,97 \pm 2,11$ (25-33)	0,29
Doğum ağırlığı (gram)		$1427,9 \pm 409,1$ (440-2230)	$1731,4 \pm 419,6$ (760-2600)	0,003
Apgar 1. dakika		alt/üst: 1-8	alt/üst: 1-8	0,531
<8 olan hasta sayısı		32 (%91)	33 (%87)	
>7 olan hasta sayısı		3 (%9)	5 (%13)	
Apgar 5. Dakika		alt/üst: 6-9	alt/üst: 7-9	0,005
<8 olan hasta sayısı		12 (%34)	3 (%8)	
>7 olan hasta sayısı		23 (%66)	35 (%92)	
İlk vücut sıcaklığı (°C)		$36,0 \pm 0,46$	$36,1 \pm 0,57$	0,833
İlk 24 saatte idrar çıkarımı (ml/kg/gün)		$1,63 \pm 0,66$	$1,79 \pm 0,58$	0,269
Toplam yatış süresi (gün)		$27,83 \pm 16,15$ 28 (1-65)	$21,71 \pm 17,02$ 17 (4-83)	0,039
Sonuç	Ex	5 (%14)	0 (%0)	0,022
	Taburcu	30 (%86)	38 (%100)	

* Özet ölçüt; ,APGAR1,APGAR5 cinsiyet ve sonuç için sayı (%) olarak, gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve toplam yatış süresi için ortalama $\pm$ SSapma, Ortanca (alt-üst),diğer ölçümler için ortalama $\pm$ SSapma olarak verilmiştir.

4.2. Annelerin Demografik Özellikleri

Hastaların anne yaşı MgSO₄ alamayan grupta 28,03±5,70 (alt-üst: 17-37) yıl ve MgSO₄ alan grupta 27,24±6,71 (alt-üst: 16-45) yıl olarak tespit edildi (p>0,05). MgSO₄ alamayan grupta 2 (%5,7) bebeğin annesinin sigara kullanım öyküsü varken, MgSO₄ alan grupta 3 (%7,9) bebeğin annesinin sigara kullanım öyküsü olduğu saptandı (p>0,05). Annelerin gebelik sayısı MgSO₄ alamayan grupta 3,26±2,36 (alt-üst: 1-11, median: 3) ve MgSO₄ alan grupta 2,97±2,25 (alt-üst: 1-10, median: 2) idi. Canlı doğum sayıları ise MgSO₄ alamayan grupta 2,97±2,47 (alt-üst: 1-9, median: 2) ve MgSO₄ alan grupta 2,55±1,90 (alt-üst: 1-8, median: 2) olarak tespit edildi. MgSO₄ alan ve alamayan grupların anne yaşı, annenin sigara kullanımı, gebelik ve canlı doğum sayıları arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Annelerin demografik özellikleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Anne yaşı (yıl)		28,03±5,70 (alt-üst: 17-37)	27,24±6,71 (alt-üst: 16-45)	0,590
Doğum şekli	NVY	3 (%8,6)	3 (%7,9)	0,916
	C/S	32 (%91,4)	35 (%92,1)	
Anestezi tipi	Spinal	7 (%20)	10 (%26,3)	0,816
	Genel	25 (%71,4)	25 (%65,8)	
	Yok	3 (%8,6)	3 (%7,9)	
Çoklu gebelik	Tekiz	30 (%85,7)	36 (%94,7)	0,180
	İkiz	2 (%5,7)	2 (%5,3)	
	Üçüz	3 (%8,6)	0	
Gebelikte ilaç kullanımı	Yok	30 (%85,7)	32 (%84,2)	0,241
	İnsülin	0	2 (%5,3)	
	Antiepileptik	0	1 (%2,6)	
	Antihipertansif	3 (%8,6)	1 (%2,6)	
	Clexane	2 (%5,7)	0	
	Tiroid hormonu	0	1 (%2,6)	
	Çoklu ilaç	0	1 (%2,6)	
Annenin sigara kullanımı	Yok	33 (%94,3)	35 (%92,1)	0,713
	Var	2 (%5,7)	3 (%7,9)	
Gebelik sayısı		3,26±2,36 3 (1-11)	2,97±2,25 2 (1-10)	0,684
Canlı doğum sayısı		2,97±2,47 2 (1-9)	2,55±1,90 2 (1-8)	0,648

* Özet ölçüt; doğum şekli,anestezi tipi,çoklu gebelik,gebelikte ilaç kullanımı ve annenin sigara kullanımı için sayı (%) olarak, diğer ölçümler için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak verilmiştir.

4.3. Grupların Perinatal Özellikleri

Hastaların perinatal özellikleri incelendiğinde; MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların annelerinin 7'sine (%20) prenatal steroid (PNS) uygulandığı, MgSO₄ alan grupta ise 14 (%37) anneye PNS uygulandığı saptanmıştır (Tablo 9).

MgSO₄ alamayan grupta 17 (%47) hastada ve MgSO₄ alan grupta 17 (%45) hastada en sık erken doğum nedeni erken travay olarak tespit edildi. MgSO₄ alamayan grupta 4 (%11) annede şiddetli preeklampsi, 1 (%3) annede hafif-orta preeklampsi, 1 (%3) annede eklampsi, 4 (%11) annede erken membran rüptürü (EMR), 4 (%11) annede plesental komplikasyonlar, 1 (%3) annede maternal ciddi sistemik hastalık ve 3 (%9) hastada akut fetal distress erken doğum nedeni olarak tespit edilirken, MgSO₄ alan grupta 6 (%16) annede hafif-orta preeklampsi, 1 (%3) annede erken membran rüptürü, 2 (%5) annede plesental komplikasyonlar, 3 (%8) annede koryoamniyonit, 2 (%5) annede eklampsi ve 7 (%18) 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 9).

Hastaların MgSO₄ alan grupta 10'una (%26), MgSO₄ alamayan grupta ise 21'ine (%60) neonatal resüsitasyon uygulandı. Neonatal resüsitasyon uygulanan hastaların MgSO₄ alamayan grupta 9'una (%26) pozitif basınçlı ventilasyon, 11'ine (%31) entübasyon, 1'ine (%3) göğüs masajı uygulandığı; MgSO₄ alan grupta ise 6'sına (%16) PBV, 4'üne (%10) entübasyon uygulanırken, hiç göğüs kompresyonu uygulanmadığı tespit edildi. Gruplar arasında MgSO₄ alamayan grupta resüsitasyon ihtiyacı ve uygulanan resüsitasyon çeşitleri açısından anlamlı yükseklik saptandı ($p<0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Grupların perinatal özellikleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Antenatal steroid	Yok	28 (%80)	24 (%63,2)	0,112
	Var	7 (%20)	14 (%36,8)	
Doğum nedeni	Erken Travay	17 (%48,6)	17 (%44,7)	
	EMR/UMR	4 (%11,4)	1 (%2,6)	
	Akut Fetal Distres	3 (%8,6)	7 (%18,4)	
	Plesental Komplikasyonlar	4 (%11,4)	2 (%5,3)	
	Koryoamniyonit	0 (%0)	3 (%7,9)	
	Eklampsi	1 (%2,9)	2 (%5,3)	
	Hafif-Orta Preeklampsi	1 (%2,9)	6 (%15,8)	
	Şiddetli Preeklampsi	4 (%11,4)	0 (%0)	
	Maternal Ciddi Sistemik Hastalık	1 (%2,9)	0 (%0)	
Resüsitasyon ihtiyacı	Yok	14 (%40)	28 (%73,7)	0,004
	Var	21 (%60)	10 (%26,3)	
Resüsitasyon türü	Yok	14(%40)	28 (%73,7)	0,024
	PBV	9 (%25,7)	6 (%15,8)	
	Entübasyon	11(%31,4)	4 (%10,5)	
	Göğüs kompresyonu	1 (%2,9)	0 (%0)	

* Özet ölçüt; ölçümler sayı (%) olarak verilmiştir.

4.4. Gruplar Arasında Kan Gazı ve Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Antenatal MgSO₄ alamayan grubun 1. saat kan gazı değerlerinden ph 7,21±0,10, BE -5,68±3,08 (median: -5,00, alt-üst: (-10/-0,8)), pCO₂ 58,54±10,23 iken, MgSO₄ alan grupta ph 7,29±0,06, BE -3,17±2,20 (median: -2,45, alt-üst : (-11/-0,1)), pCO₂ 48,05±5,76 idi. Antenatal MgSO₄ alamayan ve MgSO₄ alan hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatışının 1. saatinde bakılan kan gazı değerleri arasında (pH, baz açığı (B.E), pCO₂ değerleri) MgSO₄ alan grup lehine istatistiksel olarak yüksek anlamlı fark saptandı (p<0,001). Hastaların 24. saat biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde MgSO₄ alan ve alamayan grupta üre, kreatinin, total bilirübin ve ürik asit değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). MgSO₄ alamayan grupta albümin değeri 3,03±0,53 g/dl iken, MgSO₄ alan grupta albümin değeri 3,35±0,40 g/dl idi (p<0,05). Her iki grup arasında albümin değerleri açısından MgSO₄ alan grup lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların gruplara göre ilk 24 saatteki kan gazı ve biyokimyasal parametreleri

Ölçümler	Grup		P
	MgSO4 yok	MgSO4 var	
	Özet Ölçüt*	Özet Ölçüt*	
1. saatteki pH değeri	7,21±0,10	7,29±0,06	<0,001
1. saatteki BE değeri	-5,68±3,08 -5,00 (-10,1-0,8)	-3,17±2,20 -2,45 (-11-0,1)	<0,001
1. saatteki HCO ₃ değeri (mmol/l)	18,61±4,53	19,38±2,18	0,361
1. saatteki pCO ₂ değeri	58,54±10,23	48,05±5,76	<0,001
24. saatteki üre değeri (mg/dl)	24,05±12,55 21,50 (6,1-65)	23,34±15,07 20,00 (6,90-69)	0,469
24. saatteki kreatinin değeri (mg/dl)	0,60±0,24 0,56 (0,07-1,14)	0,59±0,24 0,57 (0,26-1,50)	0,757
24. saatteki total bilirubin (mg/dl)	2,68±1,26 2,36 (0,03-8,60)	3,11±1,98 2,53 (1,48-12,1)	0,555
24. saatteki ürik asit değeri (mg/dl)	5,07±1,31	4,86±1,75	0,560
24. saatteki albumin değeri (g/dl)	3,03±0,53 2,90 (1,70-4,40)	3,35±0,40 3,40 (2,40-4,00)	0,004

*özet ölçüt; BE, üre, kreatinin, T.bil. ürik asit ve albümin için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst), diğer ölçümler için ortalama±SSapma olarak verilmiştir.

4.5. Hematolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Hastaların 1. gün hemogram değerleri karşılaştırıldığında, MgSO₄ alamayan grupta Hb değeri 16,54±2,74 g/dl, trombosit sayımı (Plt) 202,46±79,88 x10³ /µl, ilk beyaz küre sayımı (BK) 7992,3±3638,7 /µl, mutlak nötrofil sayısı (ANS) 2770,6±2148,7 /µl, MgSO₄ alan grupta Hb 17,10±2,72 g/dl, trombosit sayımı 270,18±93,62x10³ /µl, BK 11652,9±5669,1/µl, ANS 4381,8±4168,9/µl olarak saptandı (Tablo 11).

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 11).

Tablo 11. Hastaların yatışının 1. günündeki hematolojik parametreler

Ölçümler	Grup		P
	MgSO4 yok	MgSO4 var	
	Ort±SS	Ort±SS	
1.gün Hemoglobin (g/dl)	16,54±2,74	17,10±2,72	0,380
1.gün Trombosit ($\times 10^3$ / μ l)	202,46±79,88	270,18±93,62	0,001
1.gün Beyaz küre (/ μ l)	7992,3±3638,7 7090 (2900-15700)	11652,9±5669,1 10550 (4100-28200)	0,003
1.gün Mutlak Nötrofil sayısı (/ μ l)	2770,6±2148,7 1600 (290-7700)	4381,8±4168,9 3150 (500-18500)	0,133

*özet ölçüt; Hemoglobin ve trombosit sayısı için ortalama±SSapma, beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak verilmiştir.

Hastaların takibinin 28. gününde bakılan hemogram değerleri MgSO₄ alamayan grupta Hb 11,35±2,76 g/dl, trombosit sayımı 386,6±153,89 $\times 10^3$ / μ l, BK 12681,2±4677,6/ μ l, MgSO₄ alan grupta Hb 10,66±2,65 g/dl, trombosit sayımı 399,0±181,93 $\times 10^3$ / μ l, BK 15029,3±11602,4/ μ l olarak saptandı (Tablo 12).

Her iki gruptaki hastaların takibinin 28. gününde bakılan hematolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların yatışının 28. günündeki hematolojik parametreler

Ölçümler	Grup		P
	MgSO4 yok	MgSO4 var	
	Ort±SS	Ort±SS	
28.gün hemoglobin (g/dl)	11,35±2,76	10,66±2,65	0,459
28.gün trombosit ($\times 10^3$ / μ l)	386,6±153,89	399,0±181,93	0,824
28.gün beyaz küre (/ μ l)	12681,2±4677,6 12130 (6290-27200)	15029,3±11602,4 10050 (6000-48700)	0,694
28.gün mutlak nötrofil sayısı (/ μ l)	4157,1±3071,6 3695 (1000-15900)	7539,3±10635,4 4100 (1090-41800)	0,694

*özet ölçüt; Hemoglobin ve trombosit sayısı için ortalama±SSapma, beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak verilmiştir.

4.6. Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

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

Hastaların solunum destek parametreleri incelendiğinde; MgSO₄ alamayan grupta 22 (%63) hastanın, MgSO₄ alan grupta ise 10 (%26) hastanın konvansiyonel mekanik ventilatör gereksinimi mevcuttu. MgSO₄ alamayan grupta 22 (%63) hastanın, MgSO₄ alan grupta 22 (%58) hastanın noninvaziv mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur. MgSO₄ alamayan grupta 24 (%69) hastanın, MgSO₄ alan grupta ise 22 (%58) hastanın serbest oksijen desteği ihtiyacı olmuştur. MgSO₄ alamayan grupta 2 (%4) hastanın, MgSO₄ alan grupta ise 2 (%5) hastanın yüksek frekanslı ventilasyon (HFOV) ihtiyacı olmuştur (Tablo 13).

Solunum desteği alma süreleri incelendiğinde; konvansiyonel mekanik ventilatörde izlem süresi MgSO₄ alamayan grupta 8,27±7,21 gün ve MgSO₄ alan grupta 9,10±9,04 gün idi. Noninvaziv mekanik ventilatörde izlem süresi MgSO₄ alamayan grupta 6,77±5,13 gün ve MgSO₄ alan grupta 3,09±2,04 gün olarak bulundu. Serbest oksijen desteği gereksinim süresi MgSO₄ alamayan grupta 3,87±3,15 gün ve MgSO₄ alan grupta 4,27±5,06 gün idi. HFOV’de izlem süresi MgSO₄ alamayan grupta 4,5±0,71 gün ve MgSO₄ alan grupta 3,0±0,00 gün olarak saptandı (Tablo 14).

Hastaların solunum destek parametreleri değerlendirildiğinde; MgSO₄ alamayan grupta konvansiyonel mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hasta sayısı anlamlı olarak fazla ($p<0,05$) saptanmasına karşın, her iki gruptaki hastaların konvansiyonel mekanik ventilasyon süreleri benzer saptanmıştır ($p>0,05$). Non-invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmasa da ($p>0,05$), non-invaziv MV süreleri karşılaştırıldığında MgSO₄ alamayan grupta anlamlı yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Serbest oksijen ihtiyacı ve süresi ile HFOV gereksinimi ve süresi her iki grupta benzer saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 13-14).

Tablo 13. Hastaların gruplara göre ventilasyon gereksinimi parametreleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO4 yok	MgSO4 var	
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Konvansiyonel MV	Yok	13 (%37)	28 (%74)	0,002
	Var	22 (%63)	10 (%26)	
Noninvaziv MV	Yok	13 (%37)	16 (%42)	0,665
	Var	22 (%63)	22 (%58)	
Serbest akış O₂	Yok	11 (%31)	16 (%42)	0,345
	Var	24 (%69)	22 (%58)	
HFOV	Yok	33 (%94)	36 (%95)	0,933
	Var	2 (%4)	2 (%5)	

* Özet ölçüt; ölçümler sayı (%) olarak verilmiştir.

Tablo 14. Hastaların gruplara göre ventilasyon süreleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO4 yok	MgSO4 var	
		Ort±SS	Ort±SS	
Konvansiyonel MV süresi (gün)		8,27±7,21 5 (1-25)	9,10±9,04 5,5 (1-30)	0,698
Noninvaziv MV süresi (gün)		6,77±5,13 5 (1-19)	3,09±2,04 3 (1-10)	0,003
Serbest akış O₂ süresi (gün)		3,87±3,15 3 (1-15)	4,27±5,06 2,5 (1-20)	0,405
HFOV süresi (gün)		4,5±0,71	3,0±0,00	0,095

*özet ölçüt; konvansiyonel MV süresi, non-invaziv MV süresi ve serbest akış O₂ süresi için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak diğer ölçümler için ortalama±SSapma olarak verilmiştir.

4.6.2. Hastaların Sürfaktan İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi

MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 9'una (%26) tek doz, 8'ine (%23) 2 doz, 1'ine (%3) 3 ve daha fazla dozda sürfaktan uygulandığı tespit edildi. MgSO₄ alan gruptaki hastaların ise 5'ine (%13) tek doz, 2'sine (%5) 2 doz, 1'ine (%3) 3 ve daha fazla dozda sürfaktan uygulandığı saptanmıştır (Tablo 15).

Her iki gruptaki hastaların sürfaktan ihtiyaçları değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

4.6.3. Gruplar Arasında Prematürelilik Problemlerinin Değerlendirilmesi

Hastalarda MgSO₄ alamayan grupta 8'inde (%23) grade 1-2 İVK, 3'ünde (%9) grade 3-4 İVK saptanmışken; MgSO₄ alan gruptaki 3 hastada (%8) grade 1-2 İVK tespit

edilmiştir. Hastalar İVK gelişimi açısından değerlendirildiğinde, MgSO₄ alamayan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 15).

MgSO₄ alamayan grupta 1 (%3) hastada PVL saptanmışken, MgSO₄ alan grupta PVL saptanmamıştır. MgSO₄ alan grupta NEK saptanmazken, MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 4'ünde (%11) evre 1-2 NEK saptanmıştır. MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 4'ünde (%11) konvulziyon saptanırken, MgSO₄ alan grupta 2 (%5) hastada konvulziyon tespit edilmiştir. Gruplar arasında PVL, konvulziyon ve NEK gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

Nozokomiyal enfeksiyon MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 16'sında (%46) görülmüş iken, MgSO₄ alan grupta 14 (%37) hastada görüldüğü tespit edilmiştir (p<0,05). Bu hastaların geçirmiş oldukları nozokomiyal enfeksiyonlar MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 13'ünde (%37) klinik sepsis, 3'ünde (%9) kültür pozitif sepsis iken, MgSO₄ alan gruptaki hastaların 13'ünde (%84) klinik sepsis, 1'inde (%3) kültür pozitif sepsis görüldüğü tespit edilmiştir (Tablo 15).

Hastalar nozokomiyal enfeksiyon görülmesi yönünden incelendiğinde MgSO₄ alamayan grupta istatistiksel olarak yüksek tespit edilirken; klinik sepsis ve kültür ile saptanmış sepsis görülme sıklığı her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

Hastalar prematüre retinopatisi gelişimi yönünden incelendiğinde, MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 5'inde (%14) evre 1 ROP ve 5'inde (%14) evre 2 ROP gelişirken, MgSO₄ alan gruptaki hastaların 4'ünde (%11) evre 1 ROP ve 2'sinde (%5) evre 2 ROP geliştiği saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde evre 3 ve 4 ROP gelişmedi. Gruplar arasında ROP gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

MgSO₄ alamayan hastaların 6'sında (%17) hemodinamik olarak stabil olmayan PDA mevcuttu. Bunların 5'i (%14) ibuprofen, 1'i (%3) parasetamol ile tedavi edilmişti; MgSO₄ alan gruptaki hastaların 2'sinde (%5) hemodinamik olarak stabil olmayan ve tedavi edilen PDA mevcutken, bunların 1'i (%3) ibuprofen, 1'i (%3) PDA ligasyonu ile tedavi edilmişti. Gruplar arasında PDA gelişimi ve tedavi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 15).

Hastalar bronkopulmoner displazi gelişimi açısından incelendiğinde MgSO₄ alamayan gruptaki hastaların 3'ünde (%9) hafif BPD tespit edilmiş ve MgSO₄ alan

gruptaki hastalardan 2'sinde (%5) orta BPD tespit edilmiştir. Gruplar arasında BPD gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		Sayı (%)	Sayı (%)	
Sümfaktan	Yok	17 (%48,6)	30 (%78,9)	0,845
	1 doz	9 (%25,7)	5 (%13,2)	
	2 doz	8 (%22,9)	2 (%5,3)	
	3 ve daha fazla doz	1 (%2,9)	1 (%2,6)	
İVK grade	Yok	24 (%68,6)	35 (%92)	0,027
	Grade 1-2	8 (%22,9)	3 (%8)	
	Grade 3-4	3 (%8,6)	0 (%0)	
PVL	Yok	34 (%97)	38 (%100)	0,681
	Var	1 (%3)	0 (%0)	
Konvulziyon	Yok	31 (%88,6)	36 (%95)	0,338
	Var	4 (%11,4)	2 (%5)	
NEK	Yok	31 (%88,6)	38 (%100)	0,166
	Evre 1-2	4 (%11,4)	0 (%0)	
Geç enfeksiyon	Yok	19 (%54)	24 (%63)	0,006
	Var	16 (%46)	14 (%37)	
Geç enfeksiyon tipi	Yok	19 (%54)	24 (%63)	0,727
	Klinik sepsis	13 (%37)	13 (%34)	
	Kültür (+) sepsis	3 (%9)	1 (%3)	
ROP	Yok	25 (%71,4)	32 (%84,2)	0,360
	Evre 1	5 (%14,3)	4 (%10,5)	
	Evre 2	5 (%14,3)	2 (%5,3)	
	Evre 3 ve üstü	0 (%0)	0 (%0)	
	APROP	0 (%0)	0 (%0)	
PDA	Yok	29 (%82,9)	36 (%94,7)	0,355
	Var/ibuprofen tedavisi	5 (%14,3)	1 (%2,6)	
	Var/ parasetamol tedavisi	1 (%2,9)	0 (%0)	
	Var/pda ligasyonu	0 (%0)	1 (%2,6)	
BPD	Yok	32 (%91)	36 (%94,7)	0,225
	Hafif BPD	3 (%9)	0 (%0)	
	Orta BPD	0 (%0)	2 (%5,3)	
	Ağır BPD	0 (%0)	0 (%0)	

* Özet ölçüt; ölçümler sayı (%) olarak verilmiştir.

4.6.4. Hastaların Nutrisyonel Durumlarının Karşılaştırılması

Hastaların beslenmeye başlama zamanı MgSO₄ alamayan grupta 3,43±5,08 gün ve MgSO₄ alan grupta 1,92±1,45 gün olarak saptanmıştır. İki grup arasında beslenmeye

başlanma zamanı açısından MgSO₄ alamayan grupta istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edilmiştir (p<0,005) (Tablo 16). 100 cc/kg'dan beslenmeye başlanma zamanı ise MgSO₄ alamayan grupta 12,53±10,54 gün ve MgSO₄ alan grupta 7,76±6,26 gün olarak saptanmıştır. Hastaların TPN başlanma günleri ise MgSO₄ alamayan grupta 1,25±0,45 gün ve MgSO₄ alan grupta 1,40±0,64 gün olarak tespit edilmiştir. Toplam TPN alma süreleri, MgSO₄ alamayan grupta 13,89±9,75 gün ve MgSO₄ alan grupta ise 8,84±6,89 gün olarak saptanmıştır. MgSO₄ alamayan grupta total TPN süresi anlamlı yüksek tespit edildi (p<0,05) (Tablo 16).

Olguların 100 cc/kg'dan beslenmeye başlama zamanı ve TPN başlama zamanı her iki grupta benzer saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 5. Hastaların beslenme parametreleri

Ölçümler	Grup		P
	MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
	Ort±SS	Ort±SS	
Beslenme başlama zamanı (gün)	3,43±5,08 2 (1-27)	1,92±1,45 1 (1-7)	0,043
TPN başlama zamanı (gün)	1,25±0,45	1,40±0,64	0,539
Total TPN süresi (gün)	13,89±9,75 10 (3-40)	8,84±6,89 7 (3-32)	0,016
100cc/kg enteral besleme başlama zamanı	12,53±10,54 9 (2-45)	7,76±6,26 6 (1-35)	0,069

* özet ölçüt; beslenme başlama zamanı, total TPN süresi ve 100 cc/kg enteral beslenmeye başlama zamanı için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak diğer ölçümler için ortalama±SSapma olarak verilmiştir.

4.6.5. Hastaların Eritrosit Süspansiyonu Transfüzyonu İhtiyaçlarının Karşılaştırılması

Hastaların ES transfüzyon ihtiyaçları incelendiğinde, MgSO₄ alamayan grupta 9 (%26) hastanın ES transfüzyon ihtiyacı olurken, MgSO₄ alan grupta ise 6 (%16) hastanın ES transfüzyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır. Transfüzyon sayıları karşılaştırıldığında, MgSO₄ alamayan grupta 4 (%11) hastanın 1 kez, 3 (%9) hastanın 2 kez, 2 (%6) hastanın ise 3 ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır. MgSO₄ alan grupta ise 1 (%3) hastanın 1 kez, 4 (%11) hastanın 2 kez, 1 (%3) hastanın ise 3 ve daha fazla transfüzyon ihtiyacı olduğu saptanmıştır. İki grup arasında toplam transfüzyon miktarları incelendiğinde; ES transfüzyon ihtiyacı olan hastalardaki hasta

başına transfüzyon miktarı, MgSO₄ alamayan grupta 29,44±20,98 ml/kg/hasta, MgSO₄ alan grupta ise 25,00±10,4 ml/kg/hasta ES transfüzyon ihtiyacı olduğu tespit edildi (Tablo 17).

Hastaların transfüzyon gereksinimleri incelendiğinde gruplar arasında bu üç parametre açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05) (Tablo 17).

Tablo 67. Hastaların transfüzyon gereksinimleri

Ölçümler		Grup		P
		MgSO ₄ yok	MgSO ₄ var	
		Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı	Yok	26 (%74)	32 (%84)	0,683
	Var	9 (%26)	6 (%16)	
Eritrosit süspansiyonu transfüzyon sayısı	Yok	26 (%74)	32 (%84,2)	0,818
	1 kez	4 (%11)	1 (%2,6)	
	2 kez	3 (%9)	4 (%10,5)	
	3 ve daha fazla	2 (%6)	1 (%2,6)	
Total ES transfüzyon miktarı (ml/kg/hasta)		29,44±20,98 20 (10-80)	25,00±10,4 25 (10-40)	1

*Özet ölçüt; eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacı ve sayısı için sayı (yüzde), total es tx miktarı için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak verilmiştir.

4.6.6. Hastaların Umbilikal Kord Kanı Serumunda Bakılan TAS, TOS ve OSİ Değerlerinin Karşılaştırılması

Hastaların total antioksidan status (TAS) değerleri karşılaştırıldığında MgSO₄ alamayan grupta 2,75±0,68 mmol/L, MgSO₄ alan grupta ise 3,30±0,87 mmol/L olarak saptanmış olup, MgSO₄ alan grupta total antioksidan kapasite istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 18).

Total oksidan status (TOS) değerleri karşılaştırıldığında ise MgSO₄ alamayan grupta 8,94±9,39 umol/L, MgSO₄ alan grupta ise 18,36±17,64 umol/L olarak saptanmış olup, MgSO₄ alan grupta total oksidan statü istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 18).

Oksidatif stres indeksi (OSİ) ortalamalarına bakıldığı zaman MgSO₄ alamayan grupta 0,30±0,27 olarak bulunurken, MgSO₄ alan grupta 0,54±0,48 olarak bulunmuştur. İki grup arasında OSİ değerleri açısından fark saptanamamıştır (p>0,05) (Tablo 18).

Tablo 18. Hastaların antioksidan kapasite ve oksidatif stres değerleri

Ölçümler	Grup		P
	MgSO4 yok	MgSO4 var	
	Özet Ölçüt	Özet Ölçüt	
Total antioxidant status (TAS) (mmol/L)	2,75±0,68	3,30±0,87	0,004
Total oxidant status (TOS) (umol/L)	8,94±9,39 4,60 (0,60-38,6)	18,36±17,64 3,65 (0,80-53,8)	0,028
Oksidatif stres indexi (OSİ) (AU)	0,30±0,27 0,16 (0,03-1,07)	0,54±0,48 0,51 (0,04-1,70)	0,091

*Özet ölçüt; TOS ve OSİ için ortalama±SSapma, Ortanca (alt-üst) olarak, TAS için ortalama±SSapma olarak verilmiştir.

5. TARTIŞMA

Son 20 yılda yenidoğan yoğun bakımı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler sonucunda yenidoğan mortalite ve morbiditesinde belirgin azalma görülmüştür. Yaşayan prematüre bebeklerin sayısının artışıyla beraber bebeklerde morbidite ve buna bağlı olarak nörogelişimsel sorunlarda meydana gelen artış ciddi bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.¹⁸²

Literatüre göre anneleri doğumdan önce magnezyum sülfat alan prematüre bebeklerde serebral palsy ve motor fonksiyon bozukluğu görülme riskinin, anneleri magnezyum sülfat almayan bebeklere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.¹⁸³ Prematüre bebeklerde major nöromotor sekel oranı %7-30 olarak bildirilmiştir.¹⁸⁴ Kerimoğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 262 prematüre bebek takiplerinin ortalama 27. ayında incelenmiş ve DGMT II ve nörolojik muayene yapılmış, 32 haftadan büyük olgularda nörogelişimsel gerilik % 6, 32 haftadan küçük olgularda ise %14 oranında saptanmıştır.¹⁸⁵ Akar'ın çalışmasında 33-37 gebelik haftaları arasında olan 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 bildirilmiştir. 32 GH ve altında olan 163 olguda 3 (%1,8) olgu spastik tetraparezi, 7'si (%4,2) spastik diparezi olup küçük prematürelerde serebral palsy oranı %6 oranında bildirilmiştir.¹⁸⁶ Biz de çalışmamızda, çalışma dönemi boyunca 33 gestasyon hafta ve altında doğan, preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanan 38 prematüre bebek ve preterm dönemde annesine magnezyum sülfat uygulanmayan 35 prematüre bebek olmak üzere, toplam 73 prematüre bebeğin kord kanında total antioksidan kapasite, total oksidan statü ve oksidatif stres indeksi ile demografik, klinik ve laboratuvar verilerini değerlendirdik.

Prematürite nedeni ne olursa olsun, gebelik tekli ya da çoklu 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.¹⁸⁷ Magnezyumun doğuma 12 saatten daha kısa süre kala verilmiş olması, daha uzun sürede verilmesine göre, serebral palsy riskini daha fazla azaltmaktadır. Bu, preterm doğum riski taşıyan kadınlarda bebekler için nöroproteksiyon amaçlı magnezyum zamanlamasının önemini vurgulamaktadır.¹⁸⁸ Bizim çalışmamızda ki hastalara da

antenatal MgSO₄ doğumdan önceki 24 saat içinde uygulanmıştı. 4 gram yükleme dozunu takiben 1 gram/saat idame tedavisi verildi ve en uzun süre MgSO₄ alan hasta 24 saat boyunca idame aldı.

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 antagonisti gibi işlev görerek hücre içine kalsiyum akışını azalttığını göstermiştir. Magnezyum sülfatın ayrıca vazodilatator etki göstererek vasküler insitabilitiyi azalttığı, hipoksik hasardan koruduğu, antiapoptotik etkisinin olduğu ve serbest oksijen radikallerinden beyni koruduğu ortaya konulmuştur.¹⁸⁹

Serbest radikaller; vücutta fizyolojik olarak ve sigara, ısı, ışık, ilaçlar, inflamasyon, radyasyon gibi dış etkenler ile ortaya çıkabilen eşleşmemiş bir elektron içeren reaktif radikallerdir. Serbest radikal reaksiyonları her ne kadar, nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır.¹⁹⁰ Reaktif oksijen türleri vücutta fizyolojik düzeyde salınmaktadır. Bunların oksidan etkisi antioksidanlar tarafından bloke edilmektedir. Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu oksidatif stres ile antioksidanlar arasındaki dengenin oksidatif stres lehine bozulması durumunda lipid peroksidasyonu sonrası hücrelerde DNA yapısında bozulmalar ve hücre ölümleri görülebilir. Oksidatif stres travma, sepsis, şok, multiorgan disfonksiyonunda, akut respiratuar distres sendromunda, dissemine intravasküler koagülasyonda ve sadece akut faz reaktanı olarak bile artış gösterebilir.¹⁹¹⁻¹⁹³

Crimi ve ark. yaptıkları derlemede oksidatif stresin sepsisli hastalarda, dolaşım yetmezliğine bağlı şokta, akut respiratuar akciğer hastalığında, sepsis ve yoğun bakım hastalarında arttığını gösteren çalışmalar tespit etmişlerdir.¹⁹⁴

Sepsisli hastalarda oksidan ajanlarda artma ve antioksidanlarda ise azalma tespit edilmiştir.¹⁹³ Yine sepsisli hastalarda oksidatif ajanların miktarında artma ile beraber bu hastalardaki çoklu organ yetmezliği oranının da daha yüksek olduğu gösterilmiştir.¹⁹⁵ Cowley ve ark. da sepsisin başlangıç aşamasında antioksidan seviyenin düşük olduğunu ve bu seviyenin normale dönmediği hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.¹⁹⁶

Reaktif oksijen türlerinin oksidatif beyin hasarı sonrasında mediatör rolü oynadığı iyi bilinmektedir. Oksidatif stresin intraserebral kanama patogenezinde önemli rolü olduğu ortaya konmuştur.^{197,198} Parizadeh ve ark. inmeli hastaların serumunda pro-oksidan/antioksidan dengenin arttığını bulmuştur.¹⁹⁹

Abuhandan ve ark. toplam 25 menenjit hastasında, tedavi öncesi serum total oksidan ve oksidatif stres indeks değerleri, tedavi sonrasına göre anlamlı derecede yüksek bulurken, total antioksidan değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur.²⁰⁰

Süner ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada uzun süreli sigara kullanımı total antioksidan seviyelerinde azalma ve total oksidan düzeyinde artışa neden olarak birçok kronik hastalığın patogenezinde yer alan oksidatif stres artışına yol açtığı tespit edilmiştir.¹⁹⁰

Son yıllarda yapılan çalışmalar erken gebelik kaybı, preeklampsi, hidatiform mol gibi gebelik komplikasyonlarının ortak patofizyoloji sonucu ortaya çıktığını düşündürmektedir.²⁰¹⁻²⁰³ Buna göre gebeliğin ilk trimesterinde görülen anormal plasantasyon oksidatif strese yol açmakta, oksidatif stres sonucu oluşan endotel disfonksiyonu ise abortus gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasında anahtar rol oynamaktadır.²⁰⁴ Bu konuda Safronova ve ark., Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) hasta grubunda granulositlerde aktif oksijen türevlerinin üretiminin arttığını saptamışlardır.²⁰⁵ Yiğenoğlu ve ark.'nın çalışmasında 30 TGK ile izlenen ve 30 sağlıklı gebe kıyaslandığında, TGK ile izlenen hasta grubunda TOS ve OSI değerleri anlamlı ölçüde yüksek izlenirken, TAS değeri anlamlı ölçüde düşük olarak gözlenmiştir.²⁰⁶ Utero-plasental dokulardaki oksidatif stres (reaktif oksijen türevlerinde ve antioksidanlarda dengesizlik), preeklampsi de dahil olmak üzere plasental ilişkili hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Antioksidan enzimler sinsityotrofoblastlar tarafından gebeliğin 8-9. haftalarına kadar üretilmediğinden, plasenta erken gebelikte oksijen aracılı hasara karşı savunmasızdır. Bu nedenle, ilk üç aylık dönemin hipoksik ortamının trofoblast farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır.²⁰⁸ İlk üç aylık dönemde trofoblast farklılaşmasının düzenlenmesinde hipoksinin kritik bir rol oynadığı görülse de, hipoksiye bağlı ROS düzeylerinde bir artış ya da azalma olup olmadığı belli değildir.²⁰⁸ Kırbaş ve ark.'nın erken başlangıçlı ciddi preeklampsisi (<34 GH) olan 26 gebe, plasenta previalı 31 gebe ve komplike olmayan (kontrol grubu) 32 sağlıklı gebeden oluşan vaka kontrol çalışmasında, TOS düzeyleri, erken başlangıçlı ciddi preeklampsili hastalarda kontrol

grubu ve plesenta previalı gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. TAS düzeyleri, erken başlangıçlı ciddi preeklampsilerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü. TOS değerleri erken başlangıçlı ciddi preeklampsi grubunda plesenta previa grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı değildi.²¹⁰

Ulaşılabilen literatürde nöroprotektif MgSO₄ uygulamasının total oksidatif strese ve total antioksidan kapasiteye etkisiyle ilgili bir bilgiye rastlanılmamış olup, bizim çalışmamızda antenatal MgSO₄ alan gruptaki hastaların oksidatif strese karşı, total antioksidan kapasitelerinin anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. Fakat total oksidan statü ortalaması da MgSO₄ alan grupta daha yüksekti. Bunun nedenini ise hastaların preterm eyleme girdikten sonra travay sürelerinin çalışmamızda tespit edilmemiş olması, prenatal steroid ve MgSO₄ dozlarının tamamlanması için geçen sürede intrauterin karşılaştıkları oksidatif strese ya da annelerin klinik özelliklerine bağlı bazı bebeklerin oksidan statülerinin aşırı yüksek çıkmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda kontrol grubu nöroprotektif magnezyum sülfat alamadan erken dönemde doğan bebeklerken, magnezyum sülfat alan grup travay takibinin minimum 12 saat daha devam ettiği bebeklerdi. Gruplar arasında oksidatif stres indeksi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Magnezyum sülfat, olumlu etkisini daha farklı mekanizmalar üzerinden gösteriyor olabilir.

Fransa’da 2015 yılında 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.²¹¹

Preterm doğum riski taşıyan kadınlarda magnezyum sülfata fetal maruz kalma, ölüm riskini arttırmadan serebral palsy riskini önemli ölçüde azaltmaktadır. 5235 preterm doğumu içeren bir metaanaliz çalışmasında, magnezyum sülfat uygulamasının serebral palsy görülme olasılığını %30 azalttığı ve nörogelişimsel prognoza perinatal ve infant ölümlerini arttırmadan olumlu etki gösterdiği saptanmıştır.¹⁴⁶ Bizim çalışmamızda antenatal MgSO₄ alan hasta grubunda mortalite oranının belirgin olarak düşük olduğunu gördük. Ayrıca MgSO₄ alan hasta grubunda, doğum odasındaki resusitasyon ihtiyacı oranının anlamlı daha düşük olduğu görüldü.

Patra ve ark. evre I-II intraventriküler hemorajili 706 ADDA bebeğin incelendiği çalışmada evre I-II kanamanın nörogelişimi kötü yönde etkilediğini bulmuşlardır.²¹² 6161 prematür bebeğin incelendiği çalışmada ciddi intraventriküler hemorajisi olan ve şant takılmış hastaların, kanama olan-olmayan veya şanti olmayan hastalara göre ciddi nörolojik defisitlerinin olduğu, Bayley gelişimsel testinde çok düşük puanlar aldığı ve serebral palsy sıklığında artış olduğu saptanmıştır.⁸⁸ Antenatal magnezyum sülfat maruziyeti, prematüre yenidoğanlarda, magnezyum sülfatın nöroprotektif etkilerinin bir kısmını açıklayabilecek manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilen serebellar kanama riskinde azalma ile bağımsız olarak ilişkilidir.²¹³ Bizim çalışmamızda da antenatal MgSO₄ alan gruptaki bebeklerin intraventriküler hemoraji geçirme oranının antenatal MgSO₄ alamayanlara göre anlamlı daha az olduğunu gördük. Bu da magnezyumun nöroprotektif etki üzerine olumlu etkilerinden biridir.

Gestasyon yaşı küçük olan bebeklerde nöromotor gelişimde gerilik gözlenme ihtimali 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.²¹⁴ Khan ve ark.'nın çalışmasında gebelik yaşı 33 hafta ve altında olan 159 prematüre bebekte doğum sonrası 31. haftada hafif nörolojik anormallik oranının %45 ve ağır nörolojik etkilenme oranının ise % 23 olduğu bildirilmektedir.²¹⁵ Farklı 12 merkezde yapılan ADDA'lı 1151 prematüre bebeğin nörogelişimsel prognozunu incelendiği bir çalışmada nörolojik, gelişimsel, nörosensöriyel ve fonksiyonel morbiditenin doğum ağırlığı azaldıkça arttığı rapor edilmiştir.²¹⁶ Bizim çalışmamız da antenatal MgSO₄ alan ve alamayan grup arasında gestasyonel haftaları açısından fark yoktu fakat doğum ağırlığı MgSO₄ alan grupta daha yüksekti.

Doğum odasında yenidoğanın acil değerlendirilmesinde kullanılan APGAR skorlamasının 5. dakika değerinin, 1. dakika değerine göre mortalite ve nörolojik durumu belirlemede daha anlamlı olduğu bilinmektedir.²¹⁷ Holcroft ve ark.'nın 1500 gr'ın altındaki preterm bebeklerde yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında 5. dakika APGAR skorunun 7'nin altında olmasının nörogelişimsel prognozu olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir.²¹⁸ Erdem ve ark.'nın çalışmalarında serebral palsy ile 5. dk APGAR skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.²¹⁹ Bizim çalışmamızda ise

antenatal MgSO₄ alan grubun 5. Dakika APGAR skorunun 7'nin üzerinde olma oranını, MgSO₄ alamayan gruba göre anlamlı derecede daha iyi olduğunu bulduk.

Prematürenin morbiditesine etki eden birçok risk faktörlerinden biri de antenatal steroid uygulanmasıdır. Kesiak ve ark.'nın antenatal steroid kullanımının nörolojik anormalliklerin oluşmasındaki etkilerini incelediği çalışmada, tek kür betametazon kullanımının mortalite ve intraventriküler kanama sıklığını azalttığını belirtmişlerdir.²²⁰ Vohr ve ark. 3785 prematüre infantı değerlendirdikleri çalışmada antenatal steroid kullanımının orta ve ağır serebral palsi oluşumunu azalttığını saptamışlardır.²²¹ Bizim çalışmamızda gruplar arasında prenatal steroid uygulaması açısından istatistiksel bir fark yoktu.

Cheng ve ark. 32 GH altında preeklampsili olan ve olmayan annelerin preterm bebeklerinde yaptıkları çalışmada, annede preeklampsisi olmasının motor gelişim indeksinin daha düşük olmasına neden olduğunu bildirmişlerdir.²²² Greenwood ve ark. preeklampsinin term bebeklerde nörogelişimsel prognozu 5,1 kat olumsuz etkilediğini, ancak preterm bebeklerde olumsuz etki oranının 0,4 kat olduğunu saptamışlardır.²²³ Çalışmamızda MgSO₄ alan grubun %15,8'inde preeklampsisi varken, MgSO₄ alamayan grubun %14,3'ünde preeklampsisi mevcuttu, dolayısıyla preeklampsisi açısından gruplar arasında fark yoktu.

National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 5364 ADDA'lı bebeklerde yaptığı mekanik ventilasyon süresi ile nörolojik ve gelişimsel prognoz arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada 60 gün ve daha az ventile edilenlerde nörolojik sekelsiz sağkalım % 24, 60-90 gün ventile edilenlerde % 7, 90-120 gün ventile edilenlerde ise bu oran % 0 olarak bildirmiştir.²²⁴ Erdem ve ark.'nın yaptığı çalışmada ventilatör desteği süresi ile SP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmezken, oksijen alma süresi ile SP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır.²¹⁹ Mekanik ventilatörde izlenen 728 ADDA bebeğin incelendiği çalışmada 15 günden uzun mekanik ventilatörde izlenen bebeklerde SP riskinin arttığı tespit edilmiştir.²²⁵ Gaillard ve ark. uzun süreli mekanik ventilatör tedavisinin nörogelişimi olumsuz yönde etkilediğini, ancak surfaktan ve antenatal steroid tedavilerinin kullanıma girmesiyle bu olumsuz etkinin azalmakta olduğunu ifade etmişlerdir.²²⁶ Bizim çalışmamızda da antenatal MgSO₄ alan hastaların konvansiyonel MV ihtiyaçlarının ve non-invaziv MV'de kalış sürelerinin MgSO₄ alamayan gruba göre anlamlı daha düşük olduğunu

bulduk. Head-box ya da küvöz içi O₂ ihtiyacı ve süresi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Gruplar arasında MgSO₄ alan grubun sürfaktan ihtiyacı daha az olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Ulaşılabilen literatür de antenatal MgSO₄ alan bebeklerin ilk 1 saatteki kan gazı parametreleriyle ilgili bilgiye rastlanılmamış olup, bizim çalışmamızda MgSO₄ alan bebeklerin ilk 1 saatteki kan gazı parametrelerinden; ph, pCO₂ ve BE değerleri antenatal MgSO₄ alamayan hasta grubuna göre anlamlı daha iyiydi. HCO₃ değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu.

Hitz ve ark.'nın 2948 ADDA'lı bebeklerde yaptığı çalışmada cerrahi müdahale edilen NEK olguları ile medikal tedavi edilen NEK ve NEK olmayan hastalar değerlendirdiğinde cerrahi yapılan grupların nöromotor gelişiminin diğer gruplardan anlamlı derecede geri olduğu bildirilmiştir.²²⁷ Bizim çalışmamızda MgSO₄ alan grupta NEK yoktu, alamayan grupta %11,4 oranında NEK vardı fakat bu hastalarda da cerrahi tedavi uygulanmamıştı.

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 skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.²²⁸ Bizim çalışmamızda da antenatal MgSO₄ alan grubun yenidoğan yoğun bakımdaki toplam yatış süresi, antenatal MgSO₄ alamayan gruba göre anlamlı daha azdı.

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde intravenöz glukoz infüzyonuna doğumdan sonra en kısa zamanda, amino asitlere ilk 12 saatte, yağ solüsyonlarına 24-48 saatte; enteral trofik beslenmeye ise ilk 24 saatte başlanması gerekir. 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 kullanılması bu bebeklerde enfeksiyonu azaltır, hastanede kalış süresini kısaltır ve uzun dönemde büyüme geriliği insidansını azaltıp, nörogelişimsel morbidite dahil tüm morbiditeyi düzeltir.²²⁹ Anne sütünün nörogelişime etkisinin incelendiği çalışmada yaşamın erken döneminde görülen beslenme yetersizliğinin uzun dönemde somatik büyüme geriliğine, beyin büyümesi ve gelişimiyle ilişkili olan nörolojik ve bilişsel fonksiyonlarda olumsuzluklara sebep olduğu gösterilmiştir.²³⁰ Çalışmamızda antenatal MgSO₄ alan bebeklerin enteral beslenmeye başlanma zamanının anlamlı daha erken

olduğu ve total TPN süresinin antenel MgSO₄ alamayan gruba göre anlamlı daha az olduğu saptandı.

Perinatal risk faktörlerinden prematüre morbiditesine etki eden faktörlerden biri de annede sigara kullanımıdır. Annelerinin sigara içtiği 32 GH altında 181 bebeğin incelendiği çalışmada nörogelişimin olumsuz etkilendiği saptanmıştır.²³¹ Çalışmamızda annelerin sigara kullanmaları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Literatürde yenidoğan döneminde geçirilen sepsisin motor gelişimle birlikte mental gelişimi de etkilediği bildirilmiştir.¹⁵⁰ Holcroft ve ark.'nın vaka-kontrol çalışmasında pretermelerde yenidoğan sepsisin nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilediğini bulmuşlardır.²³² Bizim çalışmamızda antenatal MgSO₄ alamayan grupta sepsis sıklığının anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak günümüz şartlarında prematüre bebeklerin sağ kalım oranları her geçen gün artmakta ve prematürite morbiditesi ile başa çıkmak daha da önemli hale gelmektedir. Serebral palsy insidansını azaltması nedeniyle prenatal dönemde yapılan nöroprotektif MgSO₄'ın etki mekanizması ve kısa vadede olumlu etkileri tam olarak bilinilmemektedir. Çalışmamızda MgSO₄ alan gruptaki hastaların oksidatif strese karşı, total antioksidan kapasitelerinin anlamlı daha yüksek olduğu tespit edildi. Fakat total oksidan statü ortalaması da MgSO₄ alan grupta daha yüksekti. Magnezyum sülfat, olumlu etkilerini muhtemelen birçok farklı yoldan etkilemektedir. Klinik ve laboratuvar bulgulara, nöroprotektif magnezyum sülfat uygulamasına bağlı olabileceği düşünülen anlamlı sonuçlar saptanmış olsa da, magnezyumun kısa dönem etkilerini ve oksidan-antioksidan sistem üzerine etkilerini anlayabilmek için daha fazla hasta sayısı ile daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Antenatal $MgSO_4$ uygulanan ve uygulanamayan bebekler arasında cinsiyet ve gestasyon haftaları arasında fark yoktu.
2. Antenatal $MgSO_4$ alan hastaların doğum ağırlıkları antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı. Antenatal $MgSO_4$ alan grubun 5. Dakikada APGAR skorunun 7'nin üzerinde olması, $MgSO_4$ alamayan gruba göre anlamlı yüksek bulundu.
3. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların yenidoğan yoğun bakım kliniğine yatışlarındaki ilk vücut sıcaklıkları ve ilk 24 saatteki idrar çıkarımları arasında bir fark saptanmadı.
4. Toplam yatış süresi antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalarda antenatal $MgSO_4$ alan hastalara göre anlamlı daha yüksek saptandı. Mortalite oranları açısından antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların mortalite oranı antenatal $MgSO_4$ alan hastalara göre anlamlı yüksek bulundu.
5. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların annelerinin demografik özellikleri arasında fark yoktu.
6. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların en sık erken doğum nedeni erken travay olarak tespit edildi.
7. Antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalarda antenatal $MgSO_4$ alan hastalara göre resüsitasyon ihtiyacı ve uygulanan resüsitasyon çeşitleri açısından anlamlı yükseklik saptandı.
8. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların prenatal steroid uygulaması açısından arasında fark yoktu.
9. 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 ($p<0,001$).
10. Hastaların 24. saat biyokimyasal parametreleri değerlendirildiğinde $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların üre, kreatinin, total bilirübin ve ürik asit değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

11. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların albümin değerleri açısından $MgSO_4$ alan grup lehine istatistiksel anlamlı fark saptandı.
12. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların 1. gününde bakılan trombosit ve beyaz küre sayımı değerleri $MgSO_4$ alan grup lehine anlamlı oranda yüksek saptandı. Diğer hemogram parametreleri arasında fark yoktu.
13. Antenatal $MgSO_4$ alan ve antenatal $MgSO_4$ alamayan hastaların 28. günde bakılan hemogram değerleri arasında fark yoktu.
14. Konvansiyonel mekanik ventilasyon gereksinimi antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta, $MgSO_4$ alan gruba göre anlamlı yüksek saptandı.
15. Non invaziv mekanik ventilasyonda kalma süresi antenatal $MgSO_4$ alamayan grupta, $MgSO_4$ alan gruba göre anlamlı yüksek saptandı.
16. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların serbest O_2 ihtiyaçları ve süresi arasında anlamlı fark yoktu.
17. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların HFOV ihtiyaçları ve süresi arasında anlamlı fark yoktu.
18. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların sürfaktan gereksinimleri arasında fark yoktu.
19. Antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalarda İVK $MgSO_4$ alan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı.
20. Antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalarda geç enfeksiyon oranı $MgSO_4$ alan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı.
21. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların konvulziyon geçirme, PVL, NEK, ROP, PDA ve BPD görülme sıklıkları arasında anlamlı fark yoktu.
22. Antenatal $MgSO_4$ alamayan hastalarda enteral beslenmeye başlanma zamanı ve total TPN gün sayısı $MgSO_4$ alan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı.
23. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların TPN başlama zamanı ve 100 cc/kg/gün'den beslenmeye başlanma zamanları arasında fark yoktu.
24. Antenatal $MgSO_4$ alan ve alamayan hastaların ES transfüzyon ihtiyaçları, transfüzyon sayıları ve toplam transfüzyon miktarları arasında fark yoktu.
25. Antenatal $MgSO_4$ alan hastaların Total Antioksidan Status (TAS) ortalamaları $MgSO_4$ alamayan hastalara göre anlamlı yüksek saptandı.

26. Antenatal MgSO_4 alan hastaların Total Oksidan Status (TOS) ortalamaları MgSO_4 alamayan hastalara göre yüksek saptandı fakat median değeri antenatal MgSO_4 alan hastalarda alamayanlara göre anlamlı düşük saptandı.
27. Antenatal MgSO_4 alan ve alamayan hastaların Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) arasında fark saptanmadı.



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. **Hall NC, Packard BA, Hall CL, de Courten-Myers G, Wagner KR.** Protein oxidation and enzyme susceptibility in white and gray matter with in vitro oxidative stress: relevance to brain injury from intracerebral hemorrhage. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* **2000**;46:673-683.
7. **Peeling J, Del Bigio MR, Corbett D, Green AR, Jackson DM.** Efficacy of disodium 4-[(tert-butylimino)methyl]benzene-1,3-disulfonate N-oxide (NXY-059), a free radical trapping agent, in a rat model of hemorrhagic stroke. *Neuropharmacology* **2001**;40:433-439.
8. **Katsu M, Niizuma K, Yoshioka H, Okami N, Sakata H, Chan PH.** Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* **2010**;30:1939-1950.
9. **Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, Hoff JT.** Bloodbrain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* **2008**;105:73-77.
10. **Scandalios JG.** The rise of ROS. *Trends Biochem Sci* **2002**;27:483-486.
11. **Yesilkaya A, Altinayak R, Korgun DK.** The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol* **2000**;35:17-20.
12. **Çelik H, Koyuncu İ, Karakılıç AZ, Gönel A, Musa D.** Effects of Ionizing and Non-Ionizing Radiation on Oxidative Stress and the Total Antioxidant Status in Humans Working in Radiation Environments *Bezmialem Science* **2016**; 3: 106-9.

13. **Freitinger Skalická Z, Zölzer F, Beránek L, Racek J.** Indicators of oxidative stress after ionizing and/or non-ionizing radiation: superoxid dismutase and malondialdehyde. *J Photochem Photobiol B* **2012**; 117:111-4.
14. **Torun E, Tanyeri B, Ünsal N, Demir AD, Bayraktar S, Öktem F.** The effect of phototherapy on oxidative stress in newborns with indirect hyperbilirubinemia *J Dicle Medical* **2013**; 40:379-383.
15. **Timor-Tritsch IE, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao CR.** Can a snapshot sagittal view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol* **1996**; 174:990-5.
16. **Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD.** Preterm birth. In: Williams obstetrics. 21st ed. **2001**:689-727
17. **Jakobsson M; Gissler M; Paavonen J; Tapper AM.** Loop electrosurgical excision procedure and the risk for preterm birth. *Obstet Gynecol* **2009**; 114:504-10.
18. **Creasy RK, Gummer BA, Liggins GC.** System for predicting spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* **1980**; 55:692.
19. **Brameld KJ, Dickinson JE, O'Leary P, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B.** First trimester predictors of adverse pregnancy outcomes. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* **2008**; 48: 529-35.
20. **Amon E. Preterm labor.** In: **Reece EA, Hobbins JC.** Medicine of the fetus and mothers. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999; 1529-79, 2- **Rush RW, Davey DA, Segall ML.** The effect of preterm delivery on perinatal mortality. *Br J Obstet Gynaecol* **1978**; 85: 806-11.
21. **Sakai M, Sasaki Y, Yoneda S.** Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, pre-labor rupture of membranes: a prospective study. *Am J Reprod Immunol* **2004**, 51(3): 220-5.
22. **Cooper RL, Goldenberg RL.** A multicenter study of preterm birthweight and gestational age specific mortality. *Am J Obstet Gynecol* **1993**; 168:78-83.
23. **Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM.** Births: Final data for 2000. *Nath Vital Stat Rep* **2002**; 505:1-101.
24. **Meis P, Ernest J, Moore M.** Regional program for prevention of premature birth in Northwestern North Carolina. *Am J Obs Gynecol* **1987**; 157:550.
25. **Meis P, Michielutte R, Peters T.** Factors Associated with preterm birth in Cardiff, Wales. *Am J Obstet Gynecol* **1995**; 173:597.
26. **Meis P, Goldenberg R, Mercer B.** The Preterm Prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Am J Obstet Gynecol* **1998**; 178:562.

27. **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.
28. **Dombrowski MP, Schatz M, Wise R.** Asthma during pregnancy. *Obstet Gynecol* **2004**; 103:5.
29. **Schatz M, Dombrowski MP, Wise R.** The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *J Allergy Clin Immunol* **2004**; 113:1040.
30. **Mercer BM, Goldenberg RL, Das A.** The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol* **1999**; 181:1216.
31. **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.
32. **Mandy GT, Weisman LE, Kim MS.** Incidence and mortality of the preterm infant. **2016.** Erişim: www.uptodate.com
33. **Carlo WA.** The High-Risk Infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB, Eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th Ed., Elsevier, **2015**:818-31.
34. **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.
35. **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.
36. **Carlo WA.** The Newborn Infant. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB Eds. 20th Ed. Elsevier, **2015**:794-802.
37. **Mandy GT, Weisman LE, Kim MS.** Short-term complications of the preterm infant. **2016.** Erişim: www.uptodate.com
38. **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.
39. **Martin R.** Management of apnea of prematurity **2016.** Erişim: www.uptodate.com
40. **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.
41. **Martin R.** Pathophysiology and clinical manifestations of respiratory distress syndrome in the newborn. **2016.** Erişim: www.uptodate.com

42. **Carlo WA, Ambalavanan N.** Respiratory Tract Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB Eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 20th Ed., **2015**: 101;848-67.
43. **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.
44. **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>.
45. **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.
46. **Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM.** Neonatal Resuscitation. *Circulation* **2015**;132:543-560.
47. **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.
48. **Clyman RI.** Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**;54: 751-61.
49. **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.
50. **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.
51. **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.
52. **Posenchev M, Pereira G.** Necrotizing Enterocolitis. In: Liacouras C, Piccoli D. Eds. Pediatric Gastroenterology. 1th Ed., Mosby, **2008**:163-9.
53. **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.
54. **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.

55. **Caplan M.** Neonatal Necrotizing Enterocolitis. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. 10th Ed., **2014**; 94;1423-1432.
56. **Maheshwari A, Carlo WA.** Digestive System Disorders. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. 20th Ed., **2015**;102; 867-80.
57. **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.
58. **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.
59. **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.
60. **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.
61. **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.
62. **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.
63. **Wagner CL, Greer FR.** Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* **2008**;122(5):1142-52.
64. **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.
65. **Ringer SA.** Indirect Hyperbilirubinemia. In Brodsky D, Ouellette MA. Eds. Primary Care of the Premature Infant. 1th Ed., **2008**;6;191-205.
66. **Ambalavanan N, Carlo WA.** Digestive System Disorders. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. 20th Ed., **2015**;102;867-80.
67. **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.

68. **Olitsky SE, Hug D, Plummer LS, Stahl ED.** Disorders of the Retina and Vitreous. In: Nelson Textbook of Pediatrics. Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. 20th Ed., **2015**:630;3049-57.
69. **Sun Y, Hellström A, Smith LEH.** Retinopathy of Prematurity. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC. Eds. 10th Ed., **2014**:104;1767-74.
70. **Kashani AH, Drenser KA and Capone A.** Retinopathy of Prematurity. In: Ophthalmology. Yanoff M, Duker J. Eds. 4th Ed., **2014**:6;535-40.
71. **Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N.** Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World J Clin Pediatr.* **2016**;5(1):35-46.
72. **Alba-Campomanes AG, Binenbaum G, Quinn GE.** Disorders of the Eye. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**:102;1423-40.
73. **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.
74. **Scher MS.** Neonatal Seizures. In: Avery's Diseases of the Newborn. Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. 9th Ed., **2011**: 63; 901-19.
75. **Gomella TL.** Perinatal Asphyxia. In: Lange Clinical Manual Neonatology. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Eds. 7 th Ed., **2013**; 805-15.
76. **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.
77. **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.
78. **Gomella TL.** Infectious Diseases. In: Lange Clinical Manual Neonatology. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG. Eds. 7 th Ed., **2013**; 865-74.
79. **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.
80. **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.
81. **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.

82. **Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin D, Smith PB.** Early and late onset sepsis in very-low-birth-weight infants from a large group of neonatal intensive care units. *Early Hum Dev.* **2012**;88:69-74.
83. **Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD.** Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev* **2014**;27(1):21-47.
84. **Volpe JJ.** Intracranial hemorrhage. In: Volpe JJ. Eds. *Neurology of the Newborn.* 5th Ed., **2008**;11:481-588.
85. **Bassan H.** Intracranial hemorrhage in the preterm infant: Understanding it, preventing it. *Clin Perinatol* **2009**; 36: 737-62.
86. **Adcock LM.** Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn. **2016.** Erişim: www.uptodate.com.
87. **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.
88. **Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R.** Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics.* **2008**;121:1167-77.
89. **Deng W, Pleasure J, Pleasure D.** Progress in periventricular leukomalacia. *Arch Neurol.* **2008**; 65:1291-5.
90. **Keller RL, Ballard RA.** Bronchopulmonary Dysplasia. In: Gleason CA, Devaskar SU, Sherin UD. Eds. *Avery's Diseases of the Newborn.* 9th Ed., **2011**: 48;658-71.
91. **Lestrud SO.** Bronchopulmonary Dysplasia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jensen HB. Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20th Ed., **2015**:416; 2142-3.
92. **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.
93. **Bařtuę O, Özdemir A, Güneř T.** Bronchopulmonary Dysplasia: Current Approaches. *J Pediatr Sci.* **2015**; 11:26-37.
94. **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.
95. **Lanzkowsky P.** Anemia During the Neonatal Period. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th Ed., **2011**: 2;14-37.

96. **Garcia-Prats CA.** Anemia of prematurity. 2016. Erişim: www.uptodate.com
97. **Crowley M, Kirpalani H.** A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. *Curr Opin Pediatr* 2010; 22:151-7.
98. **Kleinman RE.** Nutritional needs of the preterm infant. In: Pediatric Nutrition Handbook. Kleinman RE, Greer FR. Eds. 7th Ed., 2013:83-95.
99. **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.
100. **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.
101. **Simeone A.** Towards the comprehension of genetic mechanisms controlling brain morphogenesis. *Trends Neurosci* 2002; 25:119-21.
102. **Gressens P, Huppi PS.** Normal and abnormal brain development. In: Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh WC, Eds. 10th Ed, Elsevier Saunders, 2014:836-65.
103. **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.
104. **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.
105. **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.
106. **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.
107. **Acunař B, Baş AH, Uslu S.** Nörolojik ve Gelişimsel İzlem. *Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi*. Ankara, 2014:310-5.
108. **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.
109. **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.

110. **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.
111. **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.
112. **Jacobsson B, Hagberg G.** Antenatal risk factors for cerebral palsy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* **2004**; 18:425-36.
113. **Yakut A.** Serebral Palsi. In:Yalaz K Ed. *Temel Gelişimsel Çocuk Nörolojisi* 1. Baskı, Pelikan Yayınevi, **2015**:211-26.
114. **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
115. **Shalak L, Perlman JM.** Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol* **2002**; 29:745-63.
116. **Shooman D, Portess H, Sparrow O.** A review of the current treatment methods for posthaemorrhagic hydrocephalus of infants. *Cerebrospinal Fluid Res* **2009**.
117. **Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS, Ranjan R, Narendran V, Kalpana N.** Retinopathy of prematurity: Past, present and future. *World Journal of Clinical Pediatrics* **2016**; 5:35.
118. **Kashani AH, Drenser KA and Capone A.** Retinopathy of Prematurity. In: Ophthalmology Yanoff M, Duker J Ed. 4th Ed, Elsevier Saunders, **2014**:535-40.
119. **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.
120. **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.
121. **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.
122. **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.
123. **Lacerda F.** Effects of neonatal intensive care on girls' and boys' language development. *Acta Paediatr* **2003**; 92:274-6.

124. **Eichenwald E, Stark A.** Management and outcomes of very low birth weight. *Obstetric Anesthesia Digest* **2009**; 29:60-1.
125. **Dahl LB, Kaarensen 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.
126. **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.
127. **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.
128. **Papatsonis DN, Kok JH, van Geijn HP.** Neonatal effects of nifedipine and ritodrine for preterm labor. *Obstet Gynecol* **2000**; 95: 477.
129. **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.
130. **Mercer BM, Merlino AA.** Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* **2009**; 114: 650-68.
131. **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.
132. **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.
133. **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**.
134. **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.
135. **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.
136. **Stanley FJ.** Trends in perinatal mortality and cerebral palsy in Western Australia, 1967 to 1985. *BMJ* **1992**; 304:1658-63.

137. **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.
138. **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.
139. **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 J Med* **2009**; 360:190.
140. **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.
141. **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 J Med* **2008**; 359:895-905.
142. **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.
143. **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.
144. **Nelson KB, Grether JK.** Can magnesium sulphate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants? *Pediatrics* **1995**; 95:263-9.
145. **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**.
146. **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.
147. **Southorn P, Powis G.** Free radical in medicine I. Chemical nature and biological reactions. *J Mayo Clin Proc* **1988**; 63:381-388.
148. **Slater TF.** Free radical mechanism in tissue injury. *J Biochem.* 1984; 3: 222-226. 40. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem* **1995**; 42:18-19.
149. **Gutteridge JMC.** Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *J Clin Chem* **1995**; 42: 18-19.

150. **Halliwell B.** Oxygen is poisonous: The nature and medical importance of oxygen radicals. *J Med Lab Sci* **1984**; 41:157-162.
151. **Canbas A.** Gıda Bilimi ve Teknolojisi. Ziraat Fakültesi Yayını No:78.Ç. Ü.Adana. **1983**; 345:443-67.
152. **Ball S, Weindruch R, Walford L.** Antioxidants and immun response. *J Free Radical, Aging and Degenerative Diseases. Free. Rad. Biol. Med.* **1986**; 427-456.
153. **Niki E.** Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chem Phys Lipids.* **1987**; 44:227-253.
154. **Braugher M, Chose L, Pregenter F.** Oxidation of ferrous iron during peroxidation of lipid substrates. *J Biochemica Biophysics Acta.* **1987**; 921:457-464.
155. **Ripine JE, Bast A, Lankharst.** Lipids and The Oxidative Stress Study Group: Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J Respir Crit Care Med.* **1997**; 156:341-347.
156. **Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A.** Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem* **1992**;286:607-611.
157. **Mccord JM.** Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem.* **1993**;26: 351-357.
158. **Akkus D.** Serbest Oksijen Radikalleri ve Fizyopatolojik Etkileri. Mimoza Basım Yayın ve Dağıtım, Konya. **1995**:1-15.
159. **Halliwell B, Dizdaroglu M.** Free radicals and the oxidant/antioxidant balance, *J Free Radical Res.* **1992**;16:75-87.
160. **Dizdaroglu M.** DNA and Free Radicals. Ellis Horwood, Chichester. **1993**;19-39.
161. **Halliwell B, Aruoma OI.** DNA damage by oxygen- derived species. Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS Lett* **1991**;281:9-19.
162. **Totter, JR.** Spontaneous cancer and its possible relationship to oxygen metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **1980**;77: 1763-1767.
163. **Ceballos L, Triver JM, Nicole A.** Age correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *J Clin Chem* **1992**; 36: 66-70.
164. **Notarjan D.** Oxidants and signal transduction in vascular endothelium. *J Clin Med* **1994**;125: 26-37.

165. **Burton G, Traber M.** Antioxidants action of carotenoids. *J Nutr.* **1989**; 119:10911.
166. **Anderson ME, Meister A.** Glutathione moesters. *J Anal Biochem* **1989**; 183:1620.
167. **Halliwell B.** Reactive Oxygen Species in Living Systems: Biochemistry and Role in Human Disease. *Am J Med.* **1991**; 91:14-22.
168. **Seven A, inci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N.** Larenks Kanserli Olgularda Lipid Peroksidasyon ve Antioksidan Statü Göstergelerinin Dokuda incelenmesi. *Türk ORL Arsivi.* **1998**; 36:33-36.
169. **Juretic, D, Tadijanovic, M, Rekic, B, Simean-Rudolf, V, Reiner, E, Baricic, M.** Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Clin Sci.* **2001**; 42:146-150.
170. **Li WF, Costa LG, Furlong CE.** Serum paraoxonase status: a major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol and Environ Health.* **1993**; 40:337-346.
171. **Primo-Parma SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN.** The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family. *Genomics,* **1996**; 33:498-509.
172. **Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA.** Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Curr Opin Lipidol.* **1996**; 7:69-76.
173. **Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA,** Nitric Oxide. Physsiology, pathophysiology and Pharmacology, *Pharmacol reviews* **1991**; 43:109 -37.
174. **Lancaster J.** Nitric Oxide, principles and actions. Copyright by Academic Press Inc. **1996** California – USA
175. **Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S.** Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* **1992**; 339:572-575.
176. **Vallance P, Leiper J.** Cardiovascular Biology of the Asymmetric Dimethylarginine: Dimethylarginine Dimethylamino hydrolase Pathway. *Arterioscler Thromb Vas Biol* **2004**; 24:1023-1030.
177. **Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL.** Oxygen radicals and human disease. *AnnIntern Med* **1987**; 107:526-45.
178. **Stohs SJ.** The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* **1995**; 6:205-28.
179. **Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H.** Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya Dergisi* **1995**; 20: 1-7.

180. **Erel O.** A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* **2005**; 38: 1103-11.
181. **Erel O.** A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* **2004**; 37: 277-85.
182. **Saadet A.** Prematüre bebeğin uzun süreli izlemi. 38. Türk Pediatri Kongresi. Kapadokya, **2003**.
183. **Chang E.** Preterm birth and the role of neuroprotection. *BMJ* **2015**; 350:61-66
184. **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.
185. **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
186. **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**.
187. **Marret S, Ancel PY.** Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. **2016**;45(10):1418-1433.
188. **Turitz AL, Too GT, Gyamfi-Bannerman C.** Proximity of magnesium exposure to delivery and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol*. **2016**; 215:508.
189. **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>
190. **Süner A, Polat M, Sezen H, Şavik E, Kaya H, et al.** The effect of long-term smoking on oxidative stress. *Journal of Harran University Medical Faculty* **2014**; 11: 138-140.
191. **Roth E, Manhart N, Wessner B.** Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* **2004**;7(2):161-8.
192. **Oldham KM, Wise SR, Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Burns J, Bowen PE.** A longitudinal evaluation of oxidative stress in trauma patients. *J Parenter Enteral Nutr* **2002**;26(3):189-97.
193. **Korkmaz İ, Aydın H, Eren ŞH, Güven FMK, Yıldırım B, et al.** The Relationship Between Oxidative Stress, Paraoxanase and Injury Severity in Blunt Trauma Patients. *J Clin Anal Med* **2013**;4(3): 196-9.

194. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro LJ, Napoli C. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med* **2006**; 40:398-406.
195. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, Girardin E, Ricou B, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med* **1996**; 24:392-7.
196. Cowley HC, Bacon PJ, Goode HF, Webster NR, Jones JG, et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: a comparison of survivors and nonsurvivors. *Crit Care Med* **1996**; 24:1179-83.
197. Katsu M, Niizuma K, Yoshioka H, Okami N, Sakata H, et al. Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* **2010**; 30:1939-1950.
198. Çevik MU, Acar A, Yücel Y, Varol S, Akıl E, et al. Investigation of Total Oxidants/Antioxidants in Patients with Intracerebral Haemorrhage. *Turk J Neurol* **2013**; 19:1-4.
199. Parizadeh MR, Azarpazhooh MR, Mobarra N, Nematy M, Alamdari DH, et al. Prooxidant-antioxidant balance in stroke patients and 6-month prognosis. *Clin Lab* **2011**; 57:183-191.
200. Abuhandan M, Çalık M, Almaz V, Geter S, Selek Ş, et al. Evaluation of S-100B and Oxidative Status before and after Treatment in Children with Bacterial Meningitis. *Klinik Dergisi* **2012**; 25: 67-70.
201. Gupta S, Agarwal A, Banerjee J, Alvarez JG. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* **2007**; 62: 335-47.
202. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig* **2004**; 11: 342-52.
203. Harma M, Harma M. Defective placentation and resultant oxidative stress play a similar role in complete hydatidiform mole to that in preeclampsia and early pregnancy loss. *Med Hypotheses* **2006**; 66: 100-2.
204. Poston L, Raijmakers MT. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome—a review. *Placenta* **2004**; 25: 72–8.
205. Safronova VG, Matveeva NK, Avkhacheva NV, Sidel'nikova VM, Van'ko LV, et al. Changes in regulation of oxidase activity of peripheral blood granulocytes in women with habitual abortions. *Bull Exp Biol Med* **2003**; 136: 257-60.
206. Yiğenoğlu Ö, Uğur MG, Öztürk E, Balat Ö, Erel Ö. Tekrarlayan Gebelik Kayıplarının Etyopatogenezinde Oksidatif Stresin Rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2011**; 18(4) : 236-9.

207. **Wu F, Tian FJ, Lin Y, Xu WM.** Oxidative stress: placenta function and dysfunction, *Am. J. Reprod. Immunol* **2016** ;76(4):258-71.
208. **James JL, Stone PR, Chamley LW,** The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update* **2006**; 12:(2) 137–144.
209. **Jauniaux E, Poston L, Burton GJ,** Placental-related diseases of pregnancy: involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update* **2006**; 12:747–755.
210. **Kirbas A, Daglar K, Gencosmanoglu G, Yilmaz Z, Timur H, et al.** Total oxidative and anti-oxidative status, and ADAMTS-12 levels in placenta previa and early-onset severe preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* **2016 Oct**;6(4):295-299.
211. **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.
212. **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.
213. **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.
214. **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.
215. **Khan NZ, Muslima H, Parveen M, Bhattacharya M, Begum N, Chowdhury S.** Neurodevelopmental outcomes of preterm infants in Bangladesh. *Pediatrics* **2006**; 118:280-9.
216. **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.
217. **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**.
218. **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.
219. **Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G.** Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörolojik gelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* **2006**; 49:185-92.

220. Kesiak M, Gulczyńska E, Nowakowska D, Wilczyński J. Influence of antenatal steroid therapy on newborn nervous system. *Ginekologia Polska* **2002**; 73:709-18.
221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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.
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. Brine E, Ernst JY. Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews* **2004**; 4:133-55.
230. 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.
231. 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.

232. **Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim CJ, Kim SH, Choi JH.** Fetal exposure to an intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of three years. *Am J Obstet Gynecol* **2000**; 182:675-81.



8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Musa Soner KAYA
Doğum Tarihi ve Yeri : 09.10.1984/ Senirkent
Medeni Durumu : Evli
Adres : Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve
Araştırma 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 Hayat Tıp Merkezi Acil Servis
T. C. Sağlık Bakanlığı Adana Kamu Hastaneler Birliği
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Numune Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği
Yabancı Diller : İngilizce