

**T.C.**

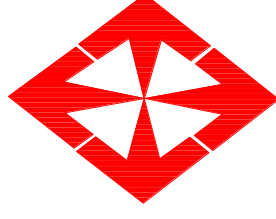
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEÇ PRETERM BEBEKLERDE SPONTAN MOTOR HAREKETLER  
VE ERKEN DÖNEM NÖROLOJİK GELİŞİMİN PLASENTA  
HİSTOPATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Alara Akdeniz**

**Ankara, 2023**



**T.C.**  
**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GEÇ PRETERM BEBEKLERDE SPONTAN MOTOR HAREKETLER**  
**VE ERKEN DÖNEM NÖROLOJİK GELİŞİMİN PLASENTA**  
**HİSTOPATOLOJİSİ İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Alara Akdeniz**

**Tez DanıŐmanı:**

**Ankara, 2023**

## TEŞEKKÜR

Öğrenciliğimden beri tüm eğitimim boyunca bana yol gösteren, bir anne şefkati ile destek olan, bilgi ve tecrübelerine sonsuz saygı duyduğum değerli hocam

Bana yenidoğanı sevdiren, her yorulduğumda elimden tutan, asistanlık hayatım boyunca hocam olmanın yanında yeri geldiğinde de bir anne/abla gibi destek olan, öğrencisi olduğum için kendimi çok şanslı hissettiğim çok değerli

Tezime olan destekleri ve uzmanlık eğitimim boyunca bana her anlamda katkılarından dolayı

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir hekim olmam yolunda değerli bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma,

Mesleki olarak birlikte büyüdüğüm, hayatımın en zor 4 yılını hayatımın en keyifli zamanları haline getiren, birlikte çalışma şansına eriştiğim çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Yoğun çalışma programlarında değerli vakitlerini ayırarak tez sürecimde desteklerini esirgemeyen

Gece gündüz demeden doğumlarda tezime destek veren Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı hocalarıma; iki yıl boyunca kendi yoğun programları içinde benimle bu stresi paylaşıp bana sabırla destek olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki değerli asistan arkadaşlarıma; tüm yenidoğan yoğun bakım ve doğumhane ekibine,

Dört yıllık süreçte birlikte çalıştığım tüm hemşire ve sekreter mesai arkadaşlarıma,

Üniversite yıllarımdan bana kalan ikinci ailem olan canım dostlarıma, bugüne kadar hayatıma dokunmuş tüm arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemde emeği olan tüm hocalarıma,

Her şeyden önemlisi beni bugünlere getiren, sevgilerini, bilgilerini, desteklerini bir an olsun eksiltmeyen, kendime her anlamda örnek almaya çalıştığım, kendimi evlatları olduğum için çok şanslı hissettiğim canım annem ve canım babam başta olmak üzere, bir parçası olmaktan her an gurur duyduğum güzel ailemin tek tek her bir bireyine sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Alara Akdeniz

## ÖZET

### **Geç Preterm Bebeklerde Spontan Motor Hareketler ve Erken Dönem Nörolojik Gelişimin Plasenta Histopatolojisi ile İlişkinin Değerlendirilmesi**

Geç preterm bebeklerde solunumsal problemler, hiperbilirubinemi, beslenme problemleri, hipoglisemi, polisitemi, sepsis, uzamış ve/veya tekrarlayan yatışlar, kısa ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar gibi neonatal morbiditeler görülebilmektedir. Plasental histopatolojideki sorunlar, preterm bebeklerde uzun dönem komplikasyonların yanında erken dönem nörolojik sonuçları da etkileyen risk faktörleri arasındadır. Özellikle nörogelişimsel sorunların erken dönemde tanınması ve bu sorunlara erken müdahale edilmesi kritik önem taşımaktadır.

Bu nörogelişimsel sorunların erken dönemde tanınmasında spontan motor hareketlerin değerlendirilmesi (*General movements*-GMs) ve Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirme (HINE) ölçeği kullanılmaktadır.

Çalışmamıza, Kasım 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde izlenen, gestasyonel yaşı 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta olan 51 geç preterm bebek cinsiyet ayrımı olmaksızın doğum tarihlerine göre sırayla dahil edildi. Doğum sırasında plasentalar Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Patoloji Anabilim Dalı'na, ikiz bebeklerde plasentalar işaretlenerek, gönderildi. Plasental histopatolojiler 1-İnflamasyon (1a-Akut inflamasyon, 1b-Kronik inflamasyon), 2-Plasentomegali, 3-Plasental hematomlar ve perivillöz fibrin birikimi, 4-Maternal uterin malperfüzyon, 5-Fetal obliteratif vaskülopati, 6-Diğer, 7-Normal olmak üzere 7 alt kategoride değerlendirildi. Altı histopatolojik bulgudan herhangi birinin varlığında plasentalar “patolojik” kabul edildi. Çalışmada 24 geç preterm bebeğin plasentası normal, 27 geç preterm bebeğin plasentası patolojik olarak raporlandı.

Çalışmada takibe alınan 51 geç preterm bebek; postnatal 1. hafta, 1. ay ve 3. ay olmak üzere toplamda 3 defa değerlendirildi. Postnatal 1. haftada yenidoğan refleksleri ve GMs, postnatal 1. ay ve 3. ayda GMs ve HINE ölçeği değerlendirildi. Plasentada patolojik bulgusu olan ve olmayan gruplar arasında nörolojik muayeneler, neonatal morbiditeler ve maternal risk faktörleri karşılaştırıldı.

Plasentada patolojik bulgusu olan ve olmayan geç preterm bebekler arasında neonatal morbiditeler ve maternal risk faktörleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Nörogelişimsel

değerlendirmede, GDM olan grupta postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs görülmemesi arasında ilişki saptandı. Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA) bebeklerin HINE skorları gebelik haftasına göre uygun (AGA) veya yüksek (LGA) doğum ağırlığı olan bebeklere göre düşük gözlemlendi. Ayrıca anormal GMs görülen geç preterm bebeklerin HINE skoru daha düşük bulundu.

Riskli bebeklerde erken dönemde GMs ve HINE değerlendirmesi, kısa ve uzun dönem nörogelişimsel sorunların erken dönemde belirlenmesinde faydalı olabilir. Preterm bebeklerde neonatal morbiditeler ve nörogelişimsel sorunların patogeneğinde önemli rol oynayan plasental histopatolojik değerlendirme ile de olası riskler belirlenebilir ve erken tanı konulması için yol gösterici olabilir; bu nedenle preterm doğumlarda plasenta patolojisinin gönderilmesi ve riskli gruplarda preterm bebeklerin postnatal dönemde kısa ve uzun süreli takibi önem taşımaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Geç preterm, neonatal morbiditeler, nörogelişimsel sorunlar, plasenta, spontan motor hareketler

## **ABSTRACT**

### **The Relationship of General Movements and Early Neurological Development with Placental Histopathologies in Late Preterm Infants**

Late preterm infants are at risk of neonatal morbidities such as respiratory complications, hyperbilirubinemia, feeding difficulties, polycythemia, sepsis, short and long term neurodevelopmental problems. Abnormal placental histopathologies could play an important role not only on long term complications, but also on early stage neurological outcomes. Recognizing neurodevelopmental problems and providing early interventions are critical for risky late preterm infants. General Movement Assessment (GMA) and Hammersmith Infant Neurological Examinations (HINE) are used to determine these neurodevelopmental complications.

Fifty one late preterm infants born in Başkent University Ankara Hospital between November 2021-December 2022 were enrolled in this study whose gestational age were 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> weeks. Gender difference was not important. Placentas were sent to Pathology Department during delivery by Obstetricians. In twin deliveries, placentas were assigned for each twin. Placental histopathologies were classified under 7 categories: 1-Inflammation, 2-Placentomegaly, 3-Placental hematomas and perivillous fibrin deposition, 4-Maternal uterine malperfusion, 5-Fetal vasculopathies, 6-Other, 7-Normal. Placental histopathology results were classified as “pathological” if any of the 6 pathological signs were observed.

Fifty one late preterm infants were examined 3 times during the study which were done in the first week, first month and the third month of life. On the first examination newborn reflexes and GMs were examined. On the second and third examination which were done in the first and third month of life respectively; GMs and HINE were evaluated. Neurological status evaluated with GMs and HINE, neonatal morbidities and maternal comorbidities were compared between two groups according to the presence of placental histopathologies.

No significant relation was present between neonatal morbidities, maternal risk factors and presence of placental histopathologies. There was a significant correlation between GDM and the absence of FMs on the third month GMs evaluation. HINE scores of SGA late preterm babies were found to be lower than AGA and LGA newborns. In addition, HINE scores were found to be lower if the GMs were abnormal.

Early assessment of GMs and HINE are important and could be beneficial for defining short and long term neurodevelopmental problems. Placental histopathologies play an important role on the pathogenesis of neonatal morbidities and neurodevelopmental complications; and the evaluation of the placenta could help determining the possible risks and could guide the early diagnosis and intervention. The placental evaluation should be considered in each preterm delivery and short and long-term follow-up of preterm infants in risky groups in the postnatal period are important.

**Keywords:** Late preterm, general movements, neonatal morbidities, neurodevelopmental outcomes, placenta

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
RESİMLER DİZİNİ	xiv
EKLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım	3
2.2 Maternal Risk Faktörleri	4
2.2.1 Anne Yaşı	4
2.2.2 Diyabet	4
2.2.3 Preeklampsi/Hipertansiyon	5
2.2.4 Trombofili	5
2.2.5 Plasental/Uterin Durumlar	5
2.2.6 Fetal Risk Faktörleri	5
2.2.7 Sigara ve İlaç Maruziyeti	6
2.2.8 Yardımcı Üreme Teknikleri (In Vitro Fertilizasyon-IVF)	6
2.2.9 Çoğul Gebelikler	6
2.2.10 Maternal Enfeksiyonlar	6
2.3 Plasenta	7
2.3.1 Fetoplasental Dolaşım	7
2.3.2 Uteroplasental Dolaşım	8
2.3.3 Perinatal Morbidite ve Mortalite İlişkili Plasental Histopatolojiler	8
İnflamasyon	8
Plasentomegali	9
Plasental Hematomlar ve Perivillöz Fibrin Birikimi	9
Maternal Uterin Malperfüzyon	10



Fetal Obliteratif Vaskülopati	10
Diğer	10
2.4 Geç Preterm Bebeklerde Görülen Neonatal Morbiditeler	11
2.4.1 Yenidoğanın Solunum Problemleri	11
Yenidoğanın Geçici Takipnesi	11
Respiratuvar Distres Sendromu	12
Neonatal Pnömoni	12
Apne	12
Hava Kaçağı Sendromları	13
2.4.2 Hiperbilirubinemi	13
2.4.3 Polisitemi	15
2.4.4 Beslenme problemi	15
2.4.5 Hipoglisemi	15
2.4.6 Hipotermi	16
2.4.7 Enfeksiyonlar/Neonatal sepsis	16
2.4.8 İntraventriküler Hemoraji	17
2.4.9 Kısa ve Uzun Dönem Nörolojik Sorunlar	17
2.4.10 Tekrarlayan Hastane Yatışları	18
2.4.11 Mortalite	18
2.5 Nörolojik Gelişim	18
2.5.1 Erken Dönem Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesi	20
Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (HINE)	20
Spontan Motor Hareketler ( <i>General Movements-GMs</i> )	20
Nörogörüntüleme	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>29</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>52</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>62</b>
<b>7. ÖNERİLER</b>	<b>65</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>66</b>
<b>9. EKLER</b>	<b>75</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AAP</b>	Amerikan Pediatri Akademisi
<b>AGA</b>	Appropriate for gestational age
<b>BPD</b>	Bronkopulmoner displazi
<b>C/S</b>	Sezaryen doğum (Ceaserean section)
<b>CMV</b>	Sitomegalovirüs
<b>Ch</b>	Kaotik GMs (Chaotic GMs)
<b>COVID</b>	SARS-CoV-2, Koronavirüs hastalığı (Coronavirus disease)
<b>cPVL</b>	Kistik periventriküler lökomalazi
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>CS</b>	Kramp-senkronize GMs (Cramp-synchronized GMs)
<b>DEHB</b>	Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu
<b>DİK</b>	Dissemine intravasküler koagülasyon
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>EMR</b>	Erken membran rüptürü
<b>ENaC</b>	Epitelyal sodyum kanalları
<b>FMs</b>	Fidgety hareketler (Fidgety movements)
<b>G6PD</b>	Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği
<b>GDM</b>	Gestasyonel diabetes mellitus
<b>GMK-İVH</b>	Germinal matriks kanaması-intraventricüler hemoraji
<b>GMs</b>	Spontan motor hareketler (General movements)
<b>H&amp;E</b>	Hematoksilen-eozin
<b>Hct</b>	Hematokrit
<b>HİE</b>	Hipoksik iskemik ensefalopati
<b>HINE</b>	Hammersmith Infant Neurological Examination
<b>HSV</b>	Herpes simpleks virüs
<b>IQ</b>	Intelligence quotient
<b>İUBK</b>	İntrauterin büyüme kısıtlılığı
<b>IVF</b>	in vitro fertilizasyon
<b>İVH</b>	İntraventricüler hemoraji
<b>İYE</b>	İdrar yolu enfeksiyonu
<b>LGA</b>	Large for gestational age

<b>Med (min-maks)</b>	Median (minimum-maksimum)
<b>MR</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>N</b>	Normal
<b>N/A</b>	Not available
<b>NEK</b>	Nekrotizan enterokolit
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NSVY</b>	Normal spontan vajinal yolla doğum
<b>OSB</b>	Otizm spektrum bozukluğu
<b>PHH</b>	Posthemorajik hidrocefali
<b>PDA</b>	Patent duktus arteriozus
<b>PEEP</b>	Pozitif ekspirasyon sonu basınç
<b>PR</b>	Zayıf repertuar GMs (Poor repertoire GMs)
<b>PVL</b>	Periventriküler lökomalazi
<b>RDS</b>	Respiratuvar distres sendromu
<b>ROP</b>	Prematüre retinopatisi
<b>SGA</b>	Small for gestational age
<b>SLE</b>	Sistemik lupus eritematozus
<b>SP</b>	Serebral palsy
<b>SPSS</b>	Statistical Program in Social Sciences
<b>SS</b>	Standart sapma
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>WMs</b>	Writhing movements
<b>YBÜ</b>	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
<b>YGT</b>	Yenidoğanın geçici takipnesi
<b>YÜT</b>	Yardımcı üreme teknikleri

## TABLolar DİZİNİ

TABLO		SAYFA
<b>Tablo 4.1</b>	Geç preterm bebeklerin demografik, prenatal, natal ve postnatal özellikleri	<b>29</b>
<b>Tablo 4.2</b>	Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile geç preterm bebeklerin özelliklerinin ilişkisi	<b>34</b>
<b>Tablo 4.3</b>	Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile neonatal morbiditelerin ilişkisi	<b>35</b>
<b>Tablo 4.4</b>	Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile maternal risk faktörlerinin ilişkisi	<b>36</b>
<b>Tablo 4.5</b>	Plasental histopatoloji bulgularının geç preterm bebeklerde gebelik haftasına göre doğum ağırlığına (AGA-SGA-LGA) göre dağılımı	<b>37</b>
<b>Tablo 4.6</b>	Geç preterm bebeklerde plasental histopatoloji bulgularının erken dönem nörolojik değerlendirmeler ile ilişkisi	<b>38</b>
<b>Tablo 4.7</b>	Geç preterm bebeklerin neonatal morbiditeleri ile postnatal 3. ayda değerlendirilen <i>fidgety</i> hareket ilişkisi	<b>41</b>
<b>Tablo 4.8</b>	Geç preterm bebeklerdeki maternal risk faktörleri ile postnatal 3. ayda değerlendirilen <i>fidgety</i> hareket ilişkisi	<b>42</b>
<b>Tablo 4.9</b>	Geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. aydaki HINE ve GMs değerlendirmelerinin ilişkisi	<b>43</b>
<b>Tablo 4.10</b>	Geç preterm bebeklerin AGA-SGA-LGA grubuna göre postnatal 1. ay ve 3. ay GMs ve HINE skorları arasındaki ilişki	<b>46</b>
<b>Tablo 4.11</b>	Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal, düşük veya yüksek olan (AGA-SGA-LGA) geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları	<b>49</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL		SAYFA
Şekil 2.1	Gebelik yaşı $\geq 35$ hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları	14
Şekil 2.2	Gebelik yaşı $< 35$ hafta olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları	14
Şekil 4.1	Plasental histopatolojik bulgularının dağılım grafiği	32
Şekil 4.2	Plasental histopatoloji bulgularının geç preterm bebeklerde AGA-SGA-LGA grubuna göre yüzdelik dağılım grafiği	37
Şekil 4.3	Geç preterm bebeklerde plasental histopatolojik bulgu varlığının postnatal 1. ay GMs değerlendirmesine göre dağılım grafiği	39
Şekil 4.4	Geç preterm bebeklerde plasental histopatolojik bulgu varlığının postnatal 3. ay GMs değerlendirmesine göre dağılım grafiği	40
Şekil 4.5	Geç preterm bebeklerin postnatal 1. aydaki GMs ve HINE değerlendirme grafiği	44
Şekil 4.6	Geç preterm bebeklerin postnatal 3. aydaki GMs ( <i>fidgety</i> hareketler) ve HINE değerlendirme grafiği	45
Şekil 4.7	Geç preterm SGA bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skoru ve 1. ay GMs değerlendirmesi arasındaki ilişki	47
Şekil 4.8	Geç preterm SGA bebeklerin postnatal 1. ay HINE skoru ve 3. aydaki <i>fidgety</i> hareket değerlendirmesi arasındaki ilişki	48
Şekil 4.9	Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal, düşük veya yüksek olan (AGA-SGA-LGA) geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları	50
Şekil 4.10	Gebelik haftalarına göre postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları	51

## RESİMLER DİZİNİ

RESİM		SAYFA
<b>Resim 4.1</b>	Akut inflamasyon (Hematoksilen-eozin x200)	<b>32</b>
<b>Resim 4.2</b>	Kronik inflamasyon (Hematoksilen-eozin, x200)	<b>33</b>
<b>Resim 4.3</b>	Maternal uterin malperfüzyon (Hematoksilen-eozin, x200)	<b>33</b>

## **EKLER DİZİNİ**

<b>EK</b>		<b>SAYFA</b>
<b>Ek 1</b>	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izin belgesi	<b>74</b>
<b>Ek 2</b>	Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	<b>75</b>
<b>Ek 3</b>	Veri toplama formu	<b>81</b>
<b>Ek 4</b>	Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirme ölçeği	<b>82</b>

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Geç preterm bebekler (34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup>. gebelik haftası), preterm doğumların yaklaşık %70'ini oluşturmakta ve terme yakın olsalar da preterm bebekler gibi neonatal morbiditeler açısından risk altındadırlar (1,2). Gestasyonel yaş ne kadar düşükse, morbidite sıklığı ve şiddeti o kadar fazladır (3,4). Geç preterm bebekler; solunumsal, gastrointestinal, metabolik ve santral sinir sistemlerinin immatüritesine bağlı olarak yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), respiratuvar distres sendromu (RDS), apne, hava kaçağı sendromları, hiperbilirubinemi, beslenme problemleri, hipoglisemi, polisitemi, hipotermi, sepsis, kısa ve uzun dönem nörogelişimsel problemler açısından artmış risk altındadır (2,3). Bu morbiditelerin gelişiminde prenatal dönemde maternal komorbiditeler ve plasental histopatolojiler rol oynayabilir.

İleri anne yaşı, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, maternal enfeksiyonlar, oligohidramniyoz/polihidramniyoz, trombofili, sigara/ilaç maruziyeti gibi maternal komorbiditeler geç preterm bebeğin natal ve postnatal takibinde ve nörogelişimsel süreci üzerinde olumsuz etkiye neden olabilir. Maternal komorbiditeler aynı zamanda, plasental yetmezliğe neden olabilmekte ve plasenta fonksiyonunu yerine getiremediğinde çeşitli anormal plasental histopatolojik bulgular görülebilir (5).

Plasenta, gebelik boyunca anne ve fetus arasında besin ve oksijen transferinin sağlamanın yanında aynı zamanda önemli bir endokrin organdır (6–8). Plasental histopatolojiler, neonatal morbiditeler ile ilişkili olabilmektedir. Plasentanın makroskobik ve histolojik incelenmesi; klinik bulgular ortaya çıkmadan önce bebekte görülebilecek neonatal morbiditeler ve erken dönem nörogelişimsel problemler hakkında önceden bilgi verebilir (9).

Geç preterm bebekler, belirgin beyin hasarının olmadığı durumlarda bile nörogelişimsel problemler açısından risk altındadır (10,11). Kısa ve uzun dönem nörogelişimsel problemlerin erken dönemde belirlenmesi bu nedenle kritik önem taşımaktadır. İlk olarak 1990 yılında Heinz Prechtl tarafından öne sürülen ve görsel değerlendirme esasına dayanan spontan motor hareketlerin (*General movements-GMs*), nörolojik problemlerin belirlenmesinde duyarlılığı %98, özgüllüğü %91 olarak bildirilmiştir (12–14). Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (HINE), 5 aylıktan önce, özellikle beyin manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile birlikte değerlendirildiğinde, serebral palsi (SP) ve nörogelişimsel bozukluk riskini belirleyebilmesi açısından değerli bir skorlama sistemidir (15).



Çalışmamızda plasenta histopatolojilerinin, geç preterm bebeklerde nörogelişimsel sorunlar ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlandı ve bu anlamda geç preterm bebeklerin nörogelişimsel izlemleri için GMS ve HINE değerlendirmelerinin kullanılması planlandı. Geç preterm bebeklerde plasenta histopatolojik bulgusu olan ve normal olan gruplar arasında erken dönemde (postnatal ilk 3 ayda) nörolojik değerlendirme yapılması ve eş zamanlı olarak neonatal morbiditeler ile maternal risk faktörlerinin de değerlendirilmesi planlandı. Plasenta incelemesi ile tespit edilen histopatolojiler, preterm bebekte karşılaşılabilecek olası sorunların erken tespiti için önemli olabilir. Kısa ve uzun dönemde görülen nörogelişimsel problemlerin erken dönemde tespit edilerek erken müdahale ile sorunların önlenmesi ve/veya takibe alınması sayesinde bu bebeklere uzun dönemde fayda sağlanacağı düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 TANIM

Son yıllarda artış gösteren geç preterm doğumlar (34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup>. gebelik haftası), preterm doğumların yaklaşık %65-70'ini oluşturmaktadır (1,2). Geç preterm doğum oranlarındaki artış ile birlikte, bu bebeklerde görülen morbiditeler de artış göstermiştir. Fetüsün anne karnında geçirdiği her hafta, gelişebilecek komplikasyonlar açısından riski ve şiddeti azaltır (3). Geç preterm doğum etiyojisi multifaktöriyeldir ve en sık spontan preterm eylem (%50-75) ve plasentanın spontan rüptürü nedeniyle görülmektedir (3,16).

Maternal komorbiditeler, prematürite riskini artırabilir. Bu anlamda en sık görülen komorbiditeler diyabet ve maternal hipertansiyondur (3). Sıklıkla acil sezaryen doğum gerçekleşmekte, geç preterm bebeklerde solunumsal morbiditelerde artışa yol açabilmektedir (16,17).

Plasenta; anne ve bebek arasındaki bir geçittir. Plasenta, gebelik boyunca anne ve fetüs arasında besin ve oksijen transferinin sağlamanın yanında aynı zamanda önemli bir endokrin organdır (6–8). Maternal komorbiditeler, plasental yetmezliğe neden olabilmekte ve plasenta fonksiyonunu yerine getiremediğinde çeşitli anormal plasental histopatolojik bulgular görülebilir. Plasentanın makroskopik ve histolojik incelenmesi; klinik bulgular ortaya çıkmadan önce bebekte görülebilecek nörolojik problemler hakkında önceden bilgi verebilir (9). Anormal nörogelişimsel sonuçlar; prematürite, intrauterin enfeksiyon, maternal komorbiditeler ve fetal anomaliler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmiştir (6,18).

Geç preterm bebekler içinde; gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10 persentilin altında olan (SGA) bebeklerde; nörokognitif beceriler, term bebeklere göre daha zayıftır ve bu bebekler uzun ve kısa dönem neonatal morbiditeler ve mortalite açısından daha risklidir (3,19,20). Geç preterm SGA bebeklerde; yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış, hipoglisemi, hipotermi ve beslenme problemleri daha sık gözlenmektedir (21,22). Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebekler uzun dönemde kronik akciğer hastalığı ve mortalite açısından gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10-90 persentil arasında olan bebeklere (AGA) göre daha riskli bulunmuştur (21). Maternal obezite, gestasyonel diyabet (GDM) ve hiperinsülinemi ise; gebelik haftasına göre 90 persentilin üzerinde doğum ağırlığına (LGA) neden olabilir (23,24). Geç preterm LGA bebeklerde düşük Apgar skoru, yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), metabolik morbiditeler, doğum travmaları ve diğer

ciddi neonatal morbiditeler daha sık görülmektedir (19). LGA doğan bebekler, ileri dönemde metabolik sendrom için risk altındadır (23).

Geç preterm bebeklerin yalnızca erken dönem morbidite ve mortalitelerinde değil, ilerleyen yaşamlarında nörogelişimsel, motor ve kognitif gecikmeler, öğrenme güçlükleri, kronik hastalıklar gibi uzun dönem komplikasyonlarında da artış görülmektedir (3,20,25,26). Geç preterm bebekler, belirgin beyin hasarının olmadığı durumlarda bile nörogelişimsel problemler açısından risk altındadır (10). Kısa ve uzun dönem nörogelişimsel problemlerin erken dönemde belirlenmesi bu nedenle kritik önem taşımaktadır. İlk olarak 1990 yılında Heinz Prechtl tarafından öne sürülen ve görsel değerlendirme esasına dayanan spontan motor hareketlerin (*General movements-GMs*), nörolojik problemlerin belirlenmesinde duyarlılığı %98, özgüllüğü %91 olarak bildirilmiştir (12–14). Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (HINE), 5 aylıktan önce, özellikle beyin MR ile birlikte değerlendirildiğinde, serebral palsi (SP) ve nörogelişimsel bozukluk riskini belirleyebilmesi açısından değerli bir skorlama sistemidir (15). Preterm bebeklerde bilişsel performanstaki gecikmelerin tespit edilmesi açısından da faydalıdır (27).

## **2.2 MATERNAL RİSK FAKTÖRLERİ**

### **2.2.1 Anne Yaşı**

Anne yaşının ileri veya küçük olması, önceki gebelik üzerinden geçen sürenin kısa olması, primiparite ve ileri multiparite, eğitim seviyesinin düşük olması vb. durumlar preterm eylem açısından riskli bulunmuştur (28).

### **2.2.2 Diyabet**

Diyabet, tek başına geç preterm doğum açısından risk oluşturmaktadır (24). Diyabetik annelerin bebeklerinde görülen hiperinsülinemi ve buna sekonder kortizol düzeylerinin etkilenmesi, bebeğin akciğer matürasyonu üzerine etkilidir. Gestasyonel diyabet sonucunda fetal makrozomi, hipoglisemi, RDS, polisitemi, hiperbilirubinemi, kardiyomiyopati, konjenital anomaliler ve beklenmeyen fetal ölümler görülebilir. Diyabetik anne bebekleri, ilerleyen yaşamlarında nörokognitif gelişim ve metabolik komplikasyonlar açısından da risk altındadır (5). Diyabetik annelerin çocuklarında ilerleyen dönemlerde obezite ve kardiyometabolik hastalık riskinde artış görülebilir. Bu bebeklerin, maternal obezite ve metabolik durumları kontrol altında olsa bile, diyabetik olmayan anne bebeklerine göre, vücut yağ yüzdeleri artmış, yağsız kitleleri azalmış olarak gözlenmiştir. Geç preterm doğum

tek başına uzun dönemde obezite ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörü olduğundan, maternal diyabet gibi perinatal maruziyetlerin belirlenmesi ve ek gelişimsel anormalliklerin önlenmesi kritiktir (24). Tip 1 diyabetli kadınların fetüsleri; malformasyon, makrozomi intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) ve santral sinir sistemi anomalileri konusunda yüksek risk altındadır. Fetal hiperinsülinizm fetal hipoksiye de neden olabilir ve bu bebeklerde GMs anormal değerlendirilebilir (29).

### **2.2.3 Preeklampsi/Hipertansiyon**

Gestasyonel hipertansiyon-preeklampsi, genelde gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan; maternal morbidite ve mortalitenin, preterm doğum, perinatal ölüm ve İUBK'nın en sık medikal komplikasyonudur (1,30,31). Preeklampsi; gebeliğe spesifik hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize klinik bir durumdur (31).

Geç preterm doğumlar, hipertansif kadınlarda 2 kat daha fazla görülür ve hipertansif kadınların %15'i geç preterm dönemde doğum yapar (30). Geç preterm preeklampitik anne bebeklerinde normotansif anne bebeklerine göre tüm morbiditelerde artış görülmektedir (31). Preeklampitik annelerin bebeklerinde morbiditenin azaltılmasına yönelik yaklaşım, öncelikle preterm doğumların önlenmesi ve uygun koşullarda doğumun gerçekleştirilmesidir (1).

### **2.2.4 Trombofili**

Trombofililer, plasentada tromboz ve uteroplasental iskemiye yol açar; oksidatif stres veya inflamatuvar mekanizmaları tetikleyerek preterm eyleme neden olur. En sık görülen trombofilik mutasyonlardan biri FV Leiden mutasyonudur. FV Leiden mutasyonu geç preterm doğum ile ilişkili bulunmuştur (32). Açıklanamayan fetal büyüme kısıtlılığında trombofili açısından değerlendirme gerekir (33).

### **2.2.5 Plasental/Uterin Durumlar**

Preterm eylem için en sık risk oluşturan plasental/uterin durumlar arasında plasenta yerleşim bozuklukları ve geçirilmiş uterin rüptür öyküsü yer almaktadır (1).

### **2.2.6 Fetal Risk Faktörleri**

Oligohidramniyoz/polihidramniyoz, İUBK ve alloimmünizasyon; preterm eyleme yol açan fetal risk faktörleri arasında yer almaktadır (1).

### **2.2.7 Sigara ve İlaç Maruziyeti**

Sigara, hava kirliliği, bazı ilaçlar ve ağır metal maruziyeti preterm eylem ile ilişkilendirilmiştir (25,34).

### **2.2.8 Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT; In vitro fertilizasyon–IVF)**

Yıllar içinde YÜT'ün gelişmesi ve uygulanmasındaki artış, çoğul gebelik insidansının da artmasına neden olmaktadır (1,35). Çoğul gebelik sayılarındaki artış ile birlikte geç preterm doğumların sayısı da artmaktadır. Çoğul gebelikler, özellikle ikiz gebelikler, preterm eylem veya müdahale gerektiren obstetrik komplikasyonlara sekonder olarak 34<sup>0/7</sup>–36<sup>6/7</sup> gestasyon haftasında doğmaktadır. Aynı zamanda IVF gebeliklerle elde edilen tekil gebeliklerde de preterm doğum oranının arttığı bildirilmiştir (1). IVF gebeliklerde perinatal morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir (35).

### **2.2.9 Çoğul Gebelikler**

Çoğul gebelikler, tüm gebeliklerin %3'ünü oluşturur (36). Tekil gebeliklere göre, çoğul gebeliklerde maternal ve neonatal morbidite görülme riski daha fazladır. İkiz gebeliklerde preterm doğum gerçekleşme sıklığı yaklaşık %50'dir ve bunun büyük bir kısmı geç preterm dönemde doğar. Bu geç preterm doğumların yaklaşık %20'si herhangi bir maternal veya fetal endikasyon olmadan meydana gelebilir (37). Dikoryonik gebeliklere göre monokoryonik ikizlerin, komplikasyonlar açısından daha riskli olduğu düşünülmektedir (36).

### **2.2.10 Maternal Enfeksiyonlar**

Doğum sırasında en sık görülen, preterm eylem ve doğumu tetikleyen maternal enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonudur (İYE) (3). Gebelikte geçirilen İYE; SGA, prematürite, perinatal mortalite gibi komplikasyonlara neden olabilir (38). Gestasyonel yaştan bağımsız olarak erken dönemde özellikle amniyotik sıvı kaynaklı enfeksiyonlar, immatür beyinde hasara yol açan en önemli prenatal risk faktörüdür (39).

Koryoamniyonit veya intraamniyotik enfeksiyon tanısında; gebelik sırasında tek başına maternal ateş (> 39.0°C) veya 30 dakikadan uzun süren 38.0–38.9°C ateşe eşlik eden maternal lökositoz, maternal taşikardi, pürülan servikal akıntı veya fetal taşikardi gibi ek klinik bulgulardan bir tanesinin olması karakteristiktir (40). Doğumdan sonra plasentanın mikroskopik incelenmesi ile histolojik olarak koryomaniyonit tanısı koyulabilir. Dünya

çapında mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri de maternal ve neonatal sepsistir (31). Sıklıkla alt genital yoldan intramniyotik sıvıya asendan ilerleyen enfeksiyon nedeniyle görülür. Prematürite nedenlerinin %40-70'ini oluşturur. Klinik koryoamniyonitli anneden doğan yenidoğanlar düşük Apgar skoru, nöbet, sepsis, bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler hemoraji (İVH), periventriküler lökomalazi (PVL), mekanik ventilatör ihtiyacı, yoğun bakım ünitesine yatış, neonatal mortalite ve uzun dönem enfeksiyon ilişkili morbiditeler açısından risk altındadır (41). Gestasyonel yaştan bağımsız olarak erken dönemde, özellikle amniyotik sıvı kaynaklı enfeksiyonlar, immatür beyinde hasara yol açan en önemli prenatal risk faktörlerindedir (39).

Maternal bakteriyel kolonizasyon (en sık grup B streptokoklar) görülen annelerden doğan bebeklerde erken neonatal sepsis riski artmaktadır (42). Gebelikte geçirilen COVID enfeksiyonu (SARS-CoV-2 enfeksiyonu, Koronavirüs hastalığı) maternal mortalite, hipoksi, dissemine intravasküler koagülopati (DİK), intrauterin fetal ölüm, İUBK, preterm doğum ve spontan abortus gibi komplikasyonlara yol açabilir. Öte yandan COVID ile ilişkili maternal inflamasyon ile bebeklerde uzun dönem nörogelişimsel bozukluklar görülmesi ile ilgili güçlü ilişki bulunmuştur (43).

## **2.3 PLASENTA**

Plasenta, implantasyondan 7-8 gün sonra gelişmeye başlar ve gebeliğin 5. ayında son şekil ve büyüklüğüne ulaşır. Matür plasenta; disk şeklinde, ortalama 500 gram ağırlığında ve 18x16x2.3 cm boyutlarındadır. Fetal ve maternal olmak üzere 2 kompartmandan oluşur. Fetal kompartman; umbilikal kord, plasental diskin fetal yüzü ve bu yapılardan çıkarak fetal damarlanmayı oluşturan koryonik villuslardan meydana gelir (18).

### **2.3.1 Plasenta ve Fetal Beslenme**

#### **Fetoplasental Dolaşım**

Fetüsten gelen deoksijene kan, umbilikal kord aracılığıyla umbilikal arterlerden plasentaya ulaşır, amniyon zarı altında dallara ayrılarak kotiledonlara girer. Maternal kaynaklı oksijenden zengin kan ise umbilikal ven aracılığıyla plasentadan fetüse gelir. Plasenta ve umbilikal kord, fetüs için iki yönlü bir transfer sistemi yaratır; beslenmeyi sağlarken diğer yandan zararlı atık maddelerin fetüsten uzaklaştırılmasını sağlar (18).

## **Uteroplasental Dolaşım**

Uterusun kanlanması, uterus arterleri tarafından sağlanır. Uterus arterleri, miyometriuma ulaşıktan sonra sırasıyla arkuat arterlere, radial arterlere ve bazal arterlere dallanarak endometriumu besler. Bazal arterler son olarak spiral arterlere dallanır ve desidua ile intervillöz alanın beslenmesini sağlar (44).

### **2.3.2 Perinatal Morbidite ve Mortalite ile İlişkili Plasental Patolojiler**

Plasentanın makroskopik ve histolojik incelenmesi; klinik ortaya çıkmadan önce gelişmekte olan bebeğin nörolojik sorunları hakkında bilgi verebilir. Anormal nörogelişimsel sonuçlar prematürite, intrauterin enfeksiyon, maternal komorbiditeler ve fetal anomaliler gibi çeşitli faktörlerle ilişkilendirilmektedir (6,18). Plasental fonksiyon bozukluğundan kaynaklı İUBK, nörogelişimsel bozukluklar için de bir risk faktörüdür (9,29). Term bebeklerde plasentada birden fazla lezyon varlığı nörolojik bozukluk riskini artırırken, preterm bebekler ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde nörolojik sorunlar açısından histolojik koryoamniyonit önemli bir risk faktörüdür (18).

## **İnflamasyon**

Koryoamniyonit, fetal membranların inflamasyonudur ve genellikle uzamış erken membran rüptürü (EMR) veya uzamış eylem sonucunda görülebilir. En sık etkenler genellikle genital florada bulunan mikoplazma, anaerob mikroorganizmalar, enterik Gram negatif basiller ve grup B streptokoklardır. Çeşitli virüsler ve bakteriler plasenta aracılığıyla fetüse ulaşabilir ve bu patojenler plasentada vasküler *remodeling*i bozarak fibrozis ve inflamatuvar yanıtı neden olarak plasental disfonksiyona yol açar (45). Neonatal sepsis, RDS, İVH ve SP ile yakın ilişkilidir. Maternal ve fetal dokularda maternal-fetal inflamatuvar yanıtın neden olduğu patolojik değişiklikler izlenir (18). Akut koryoamniyonitin klinik tanısı kötü kokulu amniyotik sıvı veya yeşil renkli plasental parankim ve membranlar ile koyulabilir (41). Akut koryoamniyonit özellikle erken neonatal sepsis için önemli bir risk faktörüdür (40). Plasental inflamasyon, özellikle preterm bebekte sepsise neden olabilir ve bu bebeklerde anormal GMs izlenebilir (46).

Kronik inflamasyon; lenfosit, plazma hücreleri ve histiyosit infiltrasyonu ile karakterize inflamatuvar süreçtir. Kronik plasental inflamatuvar lezyonlar villöz ağaç, ekstraplasental koryoamniyotik membranlar, koryonik plaka ve plasentanın bazal plakası üzerinde görülebilir. Enfeksiyonlar virüsler, bakteriler ve bazen parazitler nedeniyle meydana

gelebilir; ancak çoğu kronik inflamatuvar lezyonların etiyojisi belli değildir. Bu durumunun patogeneğinde maternal anti-fetal rejeksiyonun rol aldığına dair artan veriler bulunmaktadır. Spontan preterm doğum ve SGA, preeklampsi ve fetal ölüm ile ilişkilidir. Diffüz kronik villitis'in bazı çalışmalarda nörolojik bozukluklarla ilişkisi gösterilmiştir (47).

### **Plasentomegali**

Plasenta ağırlığının gestasyonel haftaya göre 90 persentilin üzerinde olmasıdır. Villöz ödem, maternal diyabet, Rh uyuşmazlığı, maternal veya fetal anemi ile ilişkilidir (7,45). Plasenta ağırlığı ile yenidoğan bebeğin ağırlığı direkt ilişkilidir ve intrauterin büyümeyi yansıtır (48). Plasenta kalınlığındaki değişiklikler çeşitli anomalilerle ilişkilendirilmektedir. Artmış plasental kalınlık; özellikle preeklampsi, gestasyonel diyabet (GDM), maternal anemi, antepartum enfeksiyonlar (CMV, Toksoplazma, sifiliz vb.), kromozomal anomaliler, hidrops fetalis, Beckwith-Wiedemann sendromu ve çeşitli plasental durumlar (enfarkt, intervillöz tromboz, inflamasyon, pervillöz fibrin birikimi vb.) gibi durumlarda görülmektedir. Plasentomegali LGA doğumlarda en sık görülen plasental histopatolojik bulgudur (7,45). Plasental yerleşim yeri de plasenta kalınlığını etkilemektedir (45). Plasenta ağırlığının arttığı durumlarda yenidoğan bebeklerde pnömotoraks, BPD, akut hemodinamik instabilite, prematüre retinopatisi (ROP), posthemorajik hidrosefali (PHH) ve nekrotizan enterokolit (NEK) bildirilmiştir (49).

### **Plasental Hematomlar ve Perivillöz Fibrin Birikimi**

Plasentanın herhangi bir bölgesinde kanama olması durumunda plasental hematomlar gözlenebilir. Ablasyo plasenta durumunda retroplasental hematomlar görülür. Yaklaşık %5 oranında görülmekle birlikte preeklampitik annelerin plasentalarında görülme olasılığı 3 kat daha fazladır (50).

Makroskobik olarak izlenebilen, sert, beyaz tabaka şeklinde izlenen fibrin varlığında fibrin birikiminden söz edilir. Perivillöz fibrin plak; term, sağlıklı gebeliklerde görülebildiği gibi preeklampsi veya hipertansif durumlarda da izlenebilir (49,50). Histolojik olarak, fibrinoid birikime ve buna sekonder artmış perivillöz kan akımına bağlı villöz iskemi izlenebilir. Plasentanın makroskobik incelemesinde gestasyonel yaşa göre küçük plasenta izlenir. Perinatal morbidite, mortalite ve tekrarlama riski açısından önemlidir. Perivillöz fibrin birikimi; prematürite, İUBK, oligohidramniyoz, spontan abortus, ölü doğum, neonatal mortalite ve uzun dönem nörolojik sorunlar için önemli bir risk faktörüdür. Plasentanın



maternal tabakasının %50'sinden fazlasının etkilendiği ciddi masif perivillöz fibrin birikimi, maternal hastalıklarla da ilişkilidir (18).

### **Maternal Uterin Malperfüzyon**

Maternal kan dolaşımı, fetüs için gerekli oksijen ve besinleri sağlarken; maternal damarsal yapılar ve dolaşımın bozulduğu patolojik durumlarda fetüs olumsuz etkilenir. Maternal uterin malperfüzyon; preeklampsi ve İUBK görülen gebeliklerde sık gözlenir (51). Plasental vasküler lezyonlar, maternal hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir (52). Preeklampsi ve SGA doğumlarda sıklığı 4 kat daha fazladır (53). Diğer organ sistemlerinde olduğu gibi, malperfüzyona sekonder kan akımının azalması, sonuçta uteroplental hipoksiye neden olur ve plasental dokularda oksidatif hasar gözlenir. Sonuçta, plasental hipoplazi, plasental enfarkt ve retroplasental hemorajiler görülebilir. Maternal uterin malperfüzyonun ciddi olduğu vakalarda, fetal renal perfüzyon azaldığından fetüsün idrar çıkışı azalabilir ve oligohidramniyoz gelişebilir. Hipertansiyonun gözlendiği diğer gestasyonel patolojilere de (kronik hipertansiyon; eklampsi; hemoliz, karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeni ile seyreden HELLP sendromu) eşlik edebilir. Maternal uterin malperfüzyon; fetal ölüm, İUBK, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve antifosfolipid antikor sendromu ile de ilişkili olabilmektedir (51).

### **Fetal Obliteratif Vaskülopati**

Neonatal ölüm, majör trombotik olaylar ve fetal kardiyak anomaliler ile ilişkilidir. Aynı zamanda NEK ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (49). Plasental fetal vasküler lezyonların varlığında bebekte nörolojik anomali görülme riski artar (6,54).

### **Diğer**

Plasenta previa, membranöz ve halka şeklinde plasenta gibi plasentanın gelişimsel anomalileri maternal hemorajiye yol açarak fetüsü riske sokabilir. Plasenta previa'da en önemli sorun kanamadır. Kanama sıklığı gestasyonel yaş ile birlikte artar ve bu nedenle eylem/kanama olmadan sezaryen doğum önerilmektedir (49). Ablasyo plasenta gebeliğin en ciddi komplikasyonlarından; erken doğum ve perinatal mortalite ile ilişkilidir (45). Plasenta yerleşimi; preterm doğum, fetal pozisyon bozukluğu ve preeklampsi ile ilişkilendirilmektedir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve preeklampside plasenta %75 lateral yerleşimlidir (55).

## 2.4 GEÇ PRETERM BEBEKLERDE GÖRÜLEN NEONATAL MORBİDİTELER

Geç preterm bebeklerin fizyolojik ve yapısal immatürİtelere, neonatal morbidite ve mortalite açısından risk oluşturur (2,20,26). Gebeliğin son 6 haftası özellikle akciğer ve beyin gelişimi için kritik öneme sahiptir (35).

Geç preterm bebeklerde görülen erken dönem morbidİtelere arasında; solunum problemleri (YGT, RDS, apne vb.), hiperbilirubinemi, beslenme güçlükleri, hipoglisemi, hipotermi, santral sinir sistemi ilişkili sorunlar ve enfeksiyonlar yer alır. Bu morbidİtelere, term bebeklere göre geç preterm bebeklerde 7 kat fazla görülmektedir. Yaşamın ilk 1 yılında bu bebeklerde görülen hastane başvurusu ve yatış oranı da daha fazladır (3,37,56). Geç preterm bebeklerin morbidİtelere göz önüne alındığında, 34. gestasyonel haftadan 37. haftaya doğru ilerlendiğinde neonatal morbidİtelere azalır (20,36).

### 2.4.1 Yenidoğanın Solunum Problemleri

Geç preterm bebekler, akciğer gelişiminin terminal keseden alveolar evreye geçişi aşamasında doğarlar. Alveolar evrede pulmoner kapİllerler, terminal kese içindeki boşluğa doğru büyür ve akciğerlerdeki surfaktan miktarı artar. Dolayısıyla geç preterm bebeklerde surfaktanın fonksiyonel eksikliği ve buna bağlı solunumsal komplikasyonlar meydana gelebilir. Sezaryen doğum ve doğum eyleminin başlamaması da eklendiğinde prematürİte, başlı başına respiratuvar morbidİtelere sorumludur ve respiratuvar distress insidansı belirgin şekilde artırmaktadır (1,2,20,57).

Doğumdan hemen sonra, postnatal adaptasyon için kardiyopulmoner geçiş çok önemlidir. Bu geçiş, geç preterm bebeklerde gecikebilir. Meydana gelen bu gecikme, fetal akciğerlerdeki sıvının emiliminde gecikmeye ve YGT'ye yol açabilir. Solunumsal komplikasyonlara yaklaşımda oksijen tedavisi, CPAP (devamlı pozitif havayolu basıncı) uygulaması, surfaktan tedavisi, uygun ventilasyon desteği, antibiyoterapi veya etiyolojiye yönelik olarak pulmoner vazodilatör kullanımı yer almaktadır (1,2).

**Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT):** YGT, fetal alveolar sıvının emiliminde gecikme sonucu gelişir. Her gestasyonel yaşta görülebilir, çoğu zaman benignedir ve kendini sınırlar. Doğum sonrası gelişen solunum sıkıntılarının %40'ını oluşturur (2,58).

Akciğerlerdeki sıvının transeptilyal hareketinde, epitilyal sodyum kanallarının (ENaC) önemli rolü vardır. Doğum sırasında fetal katekolaminlerin salınımı; amilorid-duyarlı

epitelyal sodyum kanallarının aktivasyonunu uyararak akciğerlerde alveolar sıvının geri emilimini sağlar. YGT insidansı; gebelik haftası 33-34. arasında doğan preterm bebeklerde %10, gebelik haftası 35-36. haftalar arasında doğan geç preterm bebeklerde %5, term bebeklerde ise %1'den az bildirilmektedir (58).

YGT, doğum sonrasında ilk saatlerde ortaya çıkan takipne, inleme, retraksiyonlar, burun kanadı solunumu ile kendini gösterir. Klinik ve radyolojik bulgulara dayalı bir tanıdır (2,58). Direkt akciğer grafisinde karakteristik olarak horizontal ve/veya vertikal fissürler, havalanma artışı, kostalarda düzleşme gibi radyolojik bulgular izlenir (17). Genellikle prognozu iyidir. Yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonun sağlanması tedavinin temelini oluşturur.

**Respiratuvar distres sendromu (RDS):** Geç preterm bebekleri etkileyen komplikasyonlardan biridir ve insidansı gestasyonel yaş arttıkça azalır. Temel olarak akciğerlerin yapısal immatüritesi ve buna eşlik eden surfaktan eksikliğinden dolayı meydana gelir. Surfaktan eksikliğine bağlı olarak yaygın atelektaziler, ventilasyon-perfüzyon dengesinde ve gaz değişiminde bozulma meydana gelir (2,59).

RDS gelişen bebeklerde, klinik olarak erken başlangıçlı solunum eforunda artış, takipne, inleme, retraksiyonlar, direkt akciğer grafisinde retikülogranüler görünüm, hava bronkogramları ve/veya atelektaziler ve buzlu cam görünümü görülür (17,59). Semptomatik tedavi ile akciğerlerdeki eksik surfaktanın yerine konulması, CPAP veya uygun modlarda mekanik ventilasyon ile solunum desteğinin sağlanması tedavinin temelini oluşturur (17).

**Neonatal Pnömoni:** Postnatal ilk 3 günde başlayan pnömoniler “erken başlangıçlı”, 3. günden sonra başlayan pnömoniler ise “geç başlangıçlı” olarak sınıflandırılır (58). Preterm doğum eylemini tetikleyen nedenler ve özellikle fetal infeksiyonlar geç preterm bebeklerde neonatal pnömoniye neden olabilir. Uzamış mekanik ventilasyon ihtiyacı da immatür akciğerlerde pnömoniye zemin hazırlayabilir (60). Solunum desteği ve antimikrobiyal tedavi temel yaklaşımdır. Ek olarak hipoksemi ve apnenin düzeltilmesi, termoregülasyon, kan şekeri takibi, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve anne sütü ile beslenmenin desteklenmesi gerekir (2).

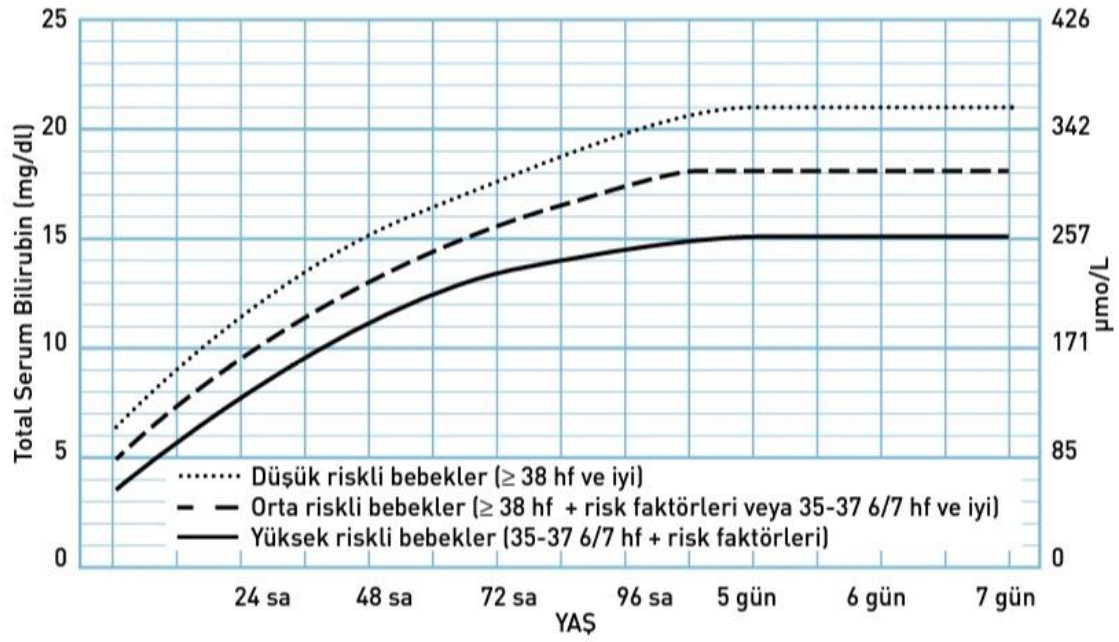
**Apne:** Apne; geç preterm bebeğin artan karbondioksit (CO<sub>2</sub>) düzeyine azalmış solunum yanıtı, hipoksiye bifazik solunum yanıtı ve göğüs duvarı ve üst havayollarının kompliyansının yüksek olmasına sekonder olarak gözlenmektedir (1,60). Geç preterm

bebeklerde insidans %4-7 iken, term bebeklerde %1-2 oranında görülebilir. Tipik olarak 15-20 saniyeden daha uzun süren ve çoğu zaman bradikardi (kalp tepe atımı < 100 /dk) ve siyanoz ile birlikte seyreden solunum durması ile karakterizedir (61). Apne tedavisinde metilksantinler (örn. kafein, teofilin) kullanılmaktadır (59).

**Hava kaçağı sendromları:** Hava kaçağı sendromları; pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, pnömomediastinum, pnömoperikardiyum, pnömoperitoneum, subkutan amfizem ve sistemik hava embolisini içerir. Görülme insidansı doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. Önlemede; düşük basınç, düşük tidal volüm, düşük inspirasyon zamanı ve yüksek hız, uygun PEEP (pozitif ekspirasyon sonu basınç) desteği ile mekanik ventilasyon uygulanması önerilir (58).

#### **2.4.2 Hiperbilirubinemi**

Yenidoğan sarılığı, bilirubin cilt ve mukozalarda birikmesi sonucu cilt ve skleraların sarı renkte görülmesini ifade eder. Serum total bilirubin düzeyi 5 mg/dL aştığında sarılık izlenir. Yenidoğanların en az üçte ikisinde görülebilir. Yenidoğan sarılığının önlenmesinde anne sütü ile beslenme desteklenmelidir (62). Preterm bebeklerde izlenen hiperbilirubinemi; eritrosit ömrünün kısa olması, hepatik alımın az olması, hepatik üridin difosfat glukuronil transferaz enzim aktivitesinin düşük olmasına bağlı bilirubin konjugasyonunun azalması ve gastrointestinal fonksiyon ve motilitenin immatüresine bağlı artmış enterohepatik sirkülasyon sonucu bilirubin üretimindeki artış nedeniyle meydana gelir (1,17,63). Bu durum, bilirubin düzeyinde artış ve bazen ciddi uzamış sarılık ve hatta kernikterus açısından risk oluşturur (64). Hiperbilirubineminin zamanında tanınıp tedavi edilmesi önemlidir. Hiperbilirubinemi, ciddi nörolojik sekillere neden olan bilirubin ensefalopatisine ve hatta kernikterusa kadar ilerleyebilir. Tedavide bilirubin nomogramlarına göre fototerapi ve nadiren kan değişimi (*exchange transfusion*) uygulanmaktadır (62).



**Şekil 2.1: Gebelik yaşı  $\geq 35$  hafta olan bebeklerde postnatal yaşa göre fototerapi sınırları**

Risk faktörleri: izoimmün hemolitik hastalık, G6PD enzim eksikliği, asfiksi, belirgin letarji, ısının korunamaması, asidoz, sepsis, albumin  $< 3$  gr/dL. Tüm risk faktörleri dışlanmadıkça bebek riskli sayılır ve bir alt eğri kullanılır. Tedavi kararı total bilirubin düzeyi ile verilir, direkt bilirubin total bilirubinden çıkarılmaz (62).

Gebelik haftası	24 saat	48 saat	72 saat
23 hafta	4 (8)*	6 (10)	8 (13)
24 hafta	4 (8)	6 (11)	8 (14)
25 hafta	4 (8)	6 (11)	9 (15)
26 hafta	5 (8)	7 (12)	9 (15)
27 hafta	5 (8)	7 (12)	10 (16)
28 hafta	5 (9)	7 (12)	10 (16)
29 hafta	5 (9)	8 (13)	11 (17)
30 hafta	6 (9)	9 (13)	11 (17)
31 hafta	6 (9)	9 (13)	12 (18)
32 hafta	6 (9)	9 (14)	13 (19)
33 hafta	6 (9)	9 (15)	13 (19)
34 hafta	6 (10)	10 (15)	14 (20)

**Şekil 2.2: Gebelik yaşı  $< 35$  hafta olan bebeklerde fototerapi ve kan değişimi sınırları**

\*İlk rakam fototerapi sınırını parantez içindeki rakam kan değişimi sınırını göstermektedir (mg/dL). NICE rehberinden adapte edilmiştir (NICE rehberinde fototerapi ve kan değişimi sınırları yenidoğan ünitelerindeki bildirilen bakım uygulamalarına ve uzlaş görüşlerine dayandırılmıştır) (62).

### 2.4.3 Polisitemi

Yenidoğan bebeklerde venöz hematokrit (Hct) düzeyinin %65'den fazla olması polisitemi olarak adlandırılır. Polisitemi; SGA bebeklerde, diyabetik anne bebeklerinde daha sık olup, gebelik haftası 34 haftanın altındaki bebeklerde daha seyrek görülmektedir. Semptomlar; hiperviskozite, doku perfüzyonunda bozulma, hipoglisemi ve hipokalsemi gibi eşlik eden metabolik sorunlara bağlı olarak ortaya çıkar. Pletore, periferik staz nedeniyle siyanoz, letarji, hipotoni, emme-beslenme güçlüğü ve tremor sık görülür. Artmış eritrosit kütlesi hemoglobin katabolizmasını arttırdığı için hiperbilirubinemi sık görülür ve bazen safra taşlarına da rastlanabilir. Tedavi olarak uygun hidrasyon ve gerektiğinde parsiyel kan değişimi uygulanabilir (65,66).

### 2.4.4 Beslenme Problemi

Geç preterm bebeklerde nöral immatürite, azalmış oro-motor tonus, emme-yutma-solunum koordinasyonunda gecikme, gastrointestinal immatürite ve zayıf emme nedeniyle beslenme problemleri görülebilir (1,17,20). Geç preterm bebeklerin yaklaşık %32'sinde beslenme problemi görülmektedir. Beslenme problemi yaşayan bebeklerde hiperbilirubinemi ve hipoglisemi riski de artar (20).

Geç preterm bebeklerde taburculuk sonrası yetersiz kilo alımının da en önemli nedenlerinden biri beslenme problemleri olup, geç preterm bebeklerde uzamış ve tekrarlayan hastane yatışlarının da en sık nedenlerinden biridir. Ek olarak, geç preterm bebeklerde beslenme yaklaşımları ve uzun dönemde nörogelişimsel sonuçlar açısından literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır (67).

### 2.4.5 Hipoglisemi

Amerikan Pediatri Akademisi'nin (AAP) protokolüne göre; hipoglisemi için ilk 24 saatteki eşik değer, bebeğin semptomatik olması durumunda 40 mg/dL iken, asemptomatik olduğunda ilk 4 saatte 25-40 mg/dL, 4-24 saat aralığında ise 35-45 mg/dL olarak kabul edilmektedir. Geç preterm bebeklerde hipoglisemi, term bebeklere göre 3 kat daha sık görülebilir. Hipoglisemi, yenidoğanın en sık ve en önemli metabolik sorunudur. Temel nedeni hiperinsülinizmdir (68). Hipoglisemi insidansı term bebeklerde %5,3 iken bu oran geç preterm bebeklerde %16'ya ulaşmaktadır (17). Yenidoğan hipoglisemisinde letarji, beslenmede azalma, anormal ağlama/huzursuzluk, *jitteriness*, irritabilite, hipotermi, diaforez, hipotoni, konvülsiyonlar, solukluk, takipne, apne ve kardiyak arrest gibi klinik

bulgular yer alır (1). Hipoglisemik bebekte, uygun beslenme sağlanmalıdır ve tedavide öncelikle enteral beslenme, gerekirse intravenöz glukoz infüzyonu verilir. Dirençli hipoglisemilerde glukagon, diazoksit gibi farmakolojik tedaviler uygulanabilir. Temelde hipoglisemiyi önlemeye dikkat edilmeli, doğumdan sonra ilk 1 saat içinde beslenme desteklenmelidir (68).

#### **2.4.6 Hipotermi**

Koltuk altı ısısının 36,5°C altında olması hipotermi olarak tanımlanır. Geç preterm bebeklerde hipotermi sıklığı %6-10 olarak bildirilmektedir (69). Geç preterm bebeklerde kahverengi yağ dokusunun azlığı, vücut yüzey alanının fazlalığı, immatür santral sinir sistemi nedeni ile termal regülasyona yanıtın zayıf olması sonucu hipotermi görülebilir (61). Hipotermi, uzamış yatışların da en önemli sebeplerinden biridir (17,20). Geç preterm bebeklerin ısı regülasyonu önemlidir ve uygun yaklaşım sağlanamadığında ciddi morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Nötral ısının sağlanması, anne-bebek cilt cilde temasın desteklenmesi, banyonun geciktirilmesi ve ebeveynlerin eğitilmesi ile hipoterminin önüne geçilebilir (61).

#### **2.4.7 Enfeksiyonlar/Neonatal Sepsis**

Yenidoğan sepsisi; postnatal ilk 28 günde, enfeksiyona bağlı sistemik bulguların da eşlik ettiği, kan kültüründe spesifik bir etkenin üretildiği klinik sendromdur. Yaşamın ilk 3 gününde (<72 saat) saptanan sepsis “erken neonatal sepsis”; >72 saatten sonra görülen sepsis ise “geç neonatal sepsis” olarak sınıflandırılır. Gelişmiş ülkelerde daha düşük olmak üzere yenidoğan sepsisi insidansı 1000 canlı doğumda 1-8,1 arasında bildirilmektedir (70). Preterm bebeklerde, term bebeklere göre sepsis insidansı 3-10 kat daha fazladır. Sepsis, yenidoğan bebeklerde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Preterm bebeklerde sepsis, anormal GMS’e neden olabilir (39).

Sepsis tanısında altın standart, kan kültüründe etkenin gösterilmesidir. Sepsis düşünülen bir yenidoğan bebekte, gerekli tetkikler yapıp, hemen tedaviye başlanmalıdır. Enfeksiyonların önlenmesi için intrapartum profilaksi, el yıkama, girişimler sırasında aseptik tekniklerin kullanılması, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde uygun koşulların sağlanması, izolasyon önlemleri ve özellikle anne sütü verilmesi önem taşır (70).

#### **2.4.8 İntraventriküler Hemoraji**

Germinal matriks kanaması, intraventriküler hemorajiye (GMK-İVH) bağlı meydana gelen primer beyin hasarı ve takiben gelişen inflamasyonun yaptığı beyaz cevher hasarı ile sonuçlanan sekonder beyin hasarı olmak üzere iki aşamada kanama gerçekleşir. Genellikle yaşamın ilk günlerinde görülmekle birlikte, vakaların büyük çoğunluğu ilk 24 saat içerisinde ortaya çıkar (71). İleri ve çok ileri preterm bebeklerde daha sık izlenmektedir ve insidans gestasyonel yaş arttıkça düşmektedir (1,17). GMK-İVH'nin önlenmesinde en önemli yaklaşım prematüritenin önlenmesidir. Preterm doğumun kaçınılmaz olduğu durumlarda, uygun endikasyonlarla antenatal steroid uygulaması, GMK-İVH'nin azaltılmasında etkinliği gösterilmiş yöntemlerden biridir (71).

#### **2.4.9 Kısa ve Uzun Dönem Nörolojik Sorunlar**

Preterm bebeklerde erken dönemde periventriküler lökomalazi, İVH, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), SP, nöbetler gibi ciddi nörolojik problemlerin yanı sıra daha sık olarak emme-yutma-solunum koordinasyonunun immatür olmasına bağlı beslenme problemleri, görme ve işitme problemleri izlenebilmektedir. Aynı zamanda yaşamın ilk 1 ayında, postür ve hareketlilik açısından da motor gelişim geriliği görülebilir (10).

Geç preterm bebekler, ileri yaşamlarında nörolojik gelişim geriliği, gelişimsel gecikmeler, okul başarısızlığı, davranışsal ve psikiyatrik problemler açısından risk altındadır (12,13,72). Üçüncü trimesterde hızla meydana gelen nöronal proliferasyon ve sinaptogenez, beyni hasara açık hale getirir. Hipoksik episodlar, beslenme yetersizlikleri ve maternal enfeksiyon/inflamasyon gibi durumlar bu duyarlılığı daha da hassaslaştırır (17,20). Yaşamın ilk 24-72 saatinde preterm bebekler, term yaşlıtlarına göre çoklu alanlarda immatür nörodavranışsal performans gösterir ve bu nedenle yakın izlem gerektirir (17). Geç preterm bebeklerde mental ve fiziksel gelişimsel gerilik görülmesi, term bebeklere göre daha olasıdır. Term doğumlara göre SP, mental retardasyon ve şizofreni riski geç preterm bebeklerde daha fazladır (1,20). SGA ve düşük gestasyonel yaş otizm spektrum bozukluklarının (OSB) görülme riskini artırır. OSB'ye dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) eşlik edebilir (73). Ayrıca geç preterm doğum; hiperkinetik bozukluk, düşük okul başarısı, kognitif ve nörogelişimsel gecikme, düşük zeka puanı, özel eğitim gereksinimi, davranış ve dikkat problemleri ile ilişkili bulunmuştur (26,74,75).



#### **2.4.10 Tekrarlayan Hastane Yatışları**

Geç preterm bebekler, fizyolojik ve metabolik olarak henüz immatür olduklarından, yaşamın ilk 1 yılında tekrarlayan hastane yatışları açısından risk altındadır (76). Term bebeklere göre geç preterm bebeklerde tekrarlayan yatış insidansı 1,5-3 kat daha fazladır. En önemli hastaneye yeniden yatış nedeni yenidoğan sarılığı ve beslenme problemleridir (1,17,19). Neonatal morbiditelere daha yatkın olan geç preterm bebeklerin, term bebekler gibi değerlendirilmesi, dolayısıyla hastane yatışlarının kısa olması; hastaneye yeniden yatışlar için bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

#### **2.4.11 Mortalite**

Yenidoğan bebeklerde mortalite nedenleri arasında en sık konjenital anomaliler ve prematürite yer alır. Özellikle SGA preterm bebekler mortalite açısından daha risklidir. Geç pretermelerde mortalite riski, term bebeklere göre 2-4 kat artmıştır (74).

### **2.5 NÖROLOJİK GELİŞİM**

Beyin gelişimi, gestasyonel 3. haftada nöral tüp oluşumuyla başlar. Sekizinci haftanın sonunda, santral ve periferik sinir sisteminin çoğu yapısı oluşmaktadır (77). Gebeliğin ikinci yarısı, özellikle beyin gelişimi açısından çok önemlidir ve 35-41. hafta arasında beyin hacmi ve miyelinizasyon 5 kat artar (1,17,76,78). Gebeliğin son 6 haftası özellikle beyaz ve gri cevherin kortikal gelişimi açısından önemlidir (11,79,80). Gebeliğin 34. haftasında, beynin kortikal hacmi term dönemdekini %53'ü ve beyin ağırlığı term bebeğinkinin %65'i kadardır (17,20,81). Gelişmekte olan beynin ekstrauterin dünya ile erken tanışması, nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkilidir ve izlemde bilişsel, motor, davranışsal, nörosensöriyel ve dil gelişimi ile ilgili sorunların gelişiminde rol oynar (80,82). Preterm dönem ve yaşamın ilk 1 yılı, bebeğin motor gelişimi için özellikle hassas bir dönemdir (83).

Prematürite, çocukluk ve ergenlik çağında görülen gelişimsel problemler için önemli bir risk faktörüdür (84). Geç preterm bebekler, term bebeklere göre nörolojik olarak daha immatür olsa da genelde ilk 1 yılda term yaşlılarını yakalayabilmektedir ("*catch-up*") (76,85). Preterm bebekler, term bebeklere göre kas gücü gelişimi yönünden zayıftır, bunun sonucunda zayıf postural kontrol meydana gelir ve yerçekimine karşı hareket süreci gecikebilir. Yaşamın erken dönemlerinde preterm bebeklerde farklı gelişimsel yollar devreye girebilir veya motor gelişimde geçici veya kalıcı gecikmeler olabilir (17,86).

Beynin plastisitesi, santral sinir sisteminin yapısını ve fonksiyonunu modifiye etme kapasitesidir ve yaşam boyu devam eder. Genç yaşta plasitite daha fazla iken, yaşlandıkça beyin plastisite kapasitesi azalmaktadır. Bebeklerde beyin; öğrenme süreci, duyuşsal gelişim ve hareketler için en iyi kapasiteye sahiptir ve bu dönemde riskli bebeklere erken dönemde yapılan müdahaleler, bu gelişimde önemli rol oynar (87).

Geç preterm bebekler, immatüriteye bağılı olarak; SP gibi nörogelişimsel problemler açısından term bebeklere göre 3-4 kat artmış riske sahiptir. SP insidansı; geç pretermelerde %0,3-0,9, term bebeklerde %0,1 olarak bulunmuştur (11). SP, preterm doğumlarda görülen en önemli nörolojik komplikasyondur (87). Motor ve bilişsel beyin bozukluğına bağılı gelişen, kronik ve kalıcı hareket ve postür bozukluğudur (88). Tanısı klinik ve nörolojik belirtilere dayalı olarak genellikle 12-24 ay arasında konulur. Geç preterm doğan bebeklerin gelişimsel koordinasyon bozuklukları açısından da yüksek riski vardır ve fonksiyonel mobilite gerektiren fiziksel aktivitelerde başarılı olamayabilirler (78).

İletişim bozuklukları, term bebeklerde %4,8 oranında görülmekteyken, bu oran geç pretermelerde %6,3 olarak bildirilmektedir. Özellikle SGA olan geç preterm bebeklerde nörogelişimsel bozuklukların daha sık görüldüğü gözlenmektedir (88). Aynı zamanda geç preterm doğum hiperkinetik bozukluk, düşük okul başarısı, gelişimsel gecikme, davranış ve dikkat problemleri ile ilişkili bulunmuştur (26).

Preterm bebeklerde BPD, sepsis, menenjit, NEK, ROP, postnatal steroid kullanımı, İVH, gelişme geriliğı, eşlik eden konjenital anomaliler ve çoğul gebelik gibi risk faktörleri, nörogelişimsel prognozu olumsuz etkiler (61).

Yüksek riskli bebeklerde nörolojik hastalıklara erken tanı konulması ve erken müdahale; nöroplastisitenin artırılması, komplikasyonların azaltılması, öğrenme imkanlarının sağlanması ve ailelere gerekli psikolojik desteğın verilmesi açısından faydalıdır. Erken dönemde tanıya yönelik; nörolojik görüntüleme yöntemleri, spontan motor hareketlerin değerlendirmesi (*General Movement Assessment–GMA*), Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (HINE) kullanılabilir (86,89).

## 2.5.1 Erken Dönem Nörolojik Gelişimin Değerlendirilmesi

### **Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (*Hammersmith Infant Neurological Examination-HINE*)**

HINE, 2-24 aylık bebeklerin değerlendirilmesinde sık kullanılan, basit ve puanlanabilir bir skorlama sistemidir. Özellikle SP ve nörogelişimsel bozuklukların tanınmasında oldukça kullanışlı bir araçtır (89,90). Bu ölçekte; 3 grupta nörolojik, motor fonksiyon ve davranışsal değerlendirme yapılır. Testin temelde ilk bölümü puanlanır ve tam puan 0-78 puan arasında değişir (89).

HINE ilk bölüm nörolojik değerlendirmesinde; kraniyal sinir fonksiyonları (yüz ifadesi, göz hareketleri, obje takibi, işitsel yanıt, emme/yutma), postür (baş, gövde, ekstremiteler), hareket niteliği ve niceliği (supin pozisyonda serbest halde), tonus (eşarp belirtisi (*scarf sign*), pasif omuz elevasyonu, pronasyon/supinasyon, kalça, popliteal açığı, ayak bileği dorsifleksiyonu, oturma postürü, yüzüstü postür), refleksler (derin tendon refleksleri, kol ve el ekstansiyonu, tekmeleme, lateral tilt) ve pozisyonlara karşı verilen tepkiler; ikinci bölümde motor fonksiyon değerlendirilir. Her başlık 0-3 puan arasında puanlanır. Ölçeğin 3. bölümünde ise davranış durumu; bilinç düzeyi (1-6 puan), duygudurum (1-5 puan) ve sosyal oryantasyon (1-4 puan) olmak üzere 3 başlık altında değerlendirilir. (Bkz. Ek. 4)

HINE skorunun değerlendirme zamanına göre sınır değerleri, her ay için persentil olarak belirlenmiştir. Preterm bebekler için 3 aylıkken yapılan değerlendirmede, optimal HINE skoru için sınır değeri < 57 olarak bildirilmiştir (27). HINE skorunun < 52 olması, SP ve ciddi motor bozukluklar açısından önemli derecede prognostiktir (91). SGA bebeklerde HINE skoru daha düşük izlenebilir (92). İki yaşta yüksek HINE skoru; daha iyi sözel algılama, anlamlandırma, zeka ve öğrenme hızı ile ilişkilidir. HINE skoru 1 puan yükseldiğinde, IQ puanının 1,2 puan arttığı gösterilmiştir (93).

### **Spontan Motor Hareketler (*General Movements–GMs*)**

Spontan motor hareketler (GMs), çeşitli hız, şiddet ve güçte kol, bacak, boyun ve gövde hareketlerinden oluşur; kademeli olarak başlar ve sonlanır (13,89). GMs fetal hayatın 9-12. haftalarında başlayan, bebeğin spontan hareketlerinin bir komponentidir ve postterm 20. haftaya kadar devam eder (13,29,83,94). GMs değerlendirmesinde görsel olarak temelde bebeğin hareketlerinin karmaşıklığı, çeşitliliği ve akıcılığı değerlendirilir ve nöronal gelişimi gösterir (12,95).

Normal GMs, karmaşık, çeşitli ve akıcı hareketlerdir (86). Anormal GMs, çeşitlilikten yoksundur ve nörogelişimsel bozukluklar açısından bir göstergedir. GMs puanı ne kadar yüksekse hareket kalitesi de o kadar fazladır (96). Preterm bebeklerdeki anormal GMs'in düşük gestasyonel hafta, uzamış entübasyon süresi, sepsis, sistemik steroid kullanımı ve indometazin uygulanması ile ilişkili olduğu bulunmuştur (86). İzlemede anormal GMs olan bebeklerde, SP gelişebildiği gözlenmiştir (97,98). Minör nörolojik defisitler, öğrenme güçlükleri veya OSB gibi diğer tanıların konulmasına da yardımcıdır (86,99). GMs değerlendirmesinin özgüllüğü ve duyarlılığı, kraniyal ultrasonografiden (USG) üstün olup, term dönemde uygulanan beyin manyetik rezonans görüntülemeye (MR) yakındır ve izlemede anormal GMs varlığında beyin MR ile değerlendirme de önerilir (86,97).

GMs kalitesi gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, fetal distres, GDM, gestasyonel hipertansiyon, İVH, düşük Apgar skoru, ciddi asfiksi, hipoglisemi, hiperbilirubinemiden etkilenebilir. Düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel yaş anormal GMs'e neden olan en önemli risk faktörleri arasındadır (100).

**Writhing hareketler (WMs):** Term dönemden postnatal 9. haftaya kadar gözlenebilir (29,89,95,97). Normal WMs, özellikle alt ekstremitelerde sporadik olarak ani ve geniş ekstansiyon hareketleri olarak gözlenen düşük-orta amplitüdü, düşük-orta hızda, eliptik hareketlerdir. Postterm 6-9 haftalık yaşta, *fidgety* hareketlerin kademeli olarak ortaya çıkmasıyla kaybolur (29). GMs karmaşıklık ve çeşitliliğini kaybederse; zayıf repertuar, kramp-senkronize ve kaotik olmak üzere 3 ayrı hareket çeşidine ayrılabilir (29,94,101). Preterm bebeklerde anormal GMs, santral sinir sistemi hasarının yanı sıra neonatal sepsis sonrasında da görülebilir (39).

**Zayıf Repertuar GMs (Poor Repertoire GMs-PR):** Term ve erken postterm yaşta meydana gelir. Hareket bileşenlerinin dizilişi monotondur ve farklı vücut bölümlerinin hareketleri, normal GMs'de olduğu gibi karmaşık şekilde meydana gelmez (29,94,95,101). PR hareketlerde özellikle kısa süreli kol ve bacak hareketleri açığa çıkar. Bu hareketler kollarda yaşla birlikte artarken, bacaklarda yaş arttıkça azalır (96). PR hareketler, kraniyal USG'si anormal olan bebeklerde sık görülür ve sonrasında normal, anormal FMs görülebilir veya görülmeyebilir (29). Çoğu bebekte preterm dönemde GMs, PR olarak sınıflandırılır, ancak yaşla birlikte normale döner, bu nedenle prediktif değeri düşüktür (13,83,86,94,98).

**Kramp-senkronize GMs (Cramp-synchronized GMs-CS):** Preterm yaştan itibaren görülen anormal bir paterndir. Hareketler serttir, normal akıcı ve açık özelliklerden

yoksundur; tüm ekstremiteler ve gövde kasları neredeyse aynı anda kasılır ve gevşer (29,94,101). Özellikle üst ekstremitelerde görülen, yavaş, düşük amplitüdü ve dar açıda meydana gelen hareketlerdir (96). Birkaç hafta boyunca CS hareketler gözlenmesi, SP açısından yüksek prediktif olarak değerlendirilir (29,94,95).

**Kaotik GMs (*Chaotic GMs–Ch*):** Tüm ekstremitelerin hareketleri sert, geniş amplitüdde, hiçbir akıcılığı ve düzgünlüğü olmayan, sürekli kesintiye uğrayan kaotik bir düzende meydana gelirler. Kaotik hareketler; preterm, term ve erken postterm yaşta görülebilir (29). Anormal CS hareketler bazen kaotik hareketlere dönüşebilir (94,101). Ch hareketler genelde term dönemde CS'e evrilir ve SP açısından yüksek risk göstergesidir (86).

**Fidgety hareketler (FMs):** Preterm bebeklerde postnatal 6. hafta gibi erken bir dönemde görülebilirler ancak genellikle 9. hafta civarında meydana gelirler. İstemli ve yerçekimine karşı hareketlerin meydana geldiği ve baskınlık kurduğu 20. haftaya kadar izlenebilirler (29). FMs doğasını minik hareketler oluşturur. Boyun, gövde ve ekstremitelerin her yöndeki, değişken hızlanmalarla seyreden, düşük amplitüdü, orta hızdaki sirküler hareketlerdir (29,39). FMs, bebeğin pozisyonundan bağımsız olarak ortaya çıkar ve bebek uyanırken oluşur; en iyi supin veya baş hafif dik pozisyonda iken değerlendirilir; huzursuz, ağlayan veya uyuyan bebekte izlenemez (13,98). FMs, nörolojik sonuçların öngörülmesinde %96 özgüllüğe ve %95 duyarlılığa sahiptir (89). FMs değerlendirilmesinde en optimal zaman postnatal 12-16. haftalardır (87,102). Nörogelişimin değerlendirilmesinde önemli derecede faydalıdır (13). Normal FMs'ye sahip bebeklerin ileri dönemde nörolojik olarak sağlam gelişim gösterme olasılığı yüksektir. Özellikle 3. ayda FMs görülmemesi başta SP ve diğer ciddi nörolojik defisitler açısından güçlü bir belirleyicidir (13,99).

Santral sinir sistemi hasarı ve uzamış yenidoğan yoğun bakım yatışlarına bağlı erken ve geç başlangıçlı neonatal sepsis, preterm bebeklerde anormal GMs ile ilişkili bulunmuştur. Sıklıkla koryoamniyonit sonucu gelişen erken neonatal sepsis, gestasyonel yaştan bağımsız olarak, fetüs veya preterm bebeğin immatür beyinde oluşabilecek hasarlar için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (39). Bazal ganglionlar ve talamus hasarı ile hafif/orta/ciddi beyaz cevher değişiklikleri ve/veya kortikal hasar genelde nörolojik açıdan kötü prognostik faktörlerdir. Bu beyin MR bulguları, FMs yokluğu ile koreledir (13).

Gebelik sırasında maternal antikonvülsif tedavi kullanımının GMs'i önemli derecede bozduğu tespit edilmiştir. Preterm bebeklerde patent duktus arteriozusun (PDA) non-invaziv kapatılması ve düşük dozlarda İVH'nin önlenmesi için kullanılan indometazinin GMs

niteliğini bozmadığı; ancak hareketlerin hızında bir düşüş görüldüğü bildirilmiştir. Deksametazon tedavisinin, preterm yaşta harekette geçici bir azalma ile GMs hızı ve amplitüdünde de azalmaya neden olduğu rapor edilmiştir. Ağır enfeksiyonlu preterm bebeklerin GMs'i düşük hızlı durgun bir karaktere sahiptir (29).

### **Nörogörüntüleme**

Kraniyal USG yenidoğanın beyindeki yapısal değişiklikleri saptamak için en çok kullanılan görüntüleme tekniğidir ve nörolojik prognozu tahmin değerinin en iyi olduğu düşünülmektedir. Kranial USG'de tespit edilen periventriküler ekojenite artışının önemi belirsizdir. MR görüntülemesinde beyaz cevher anomalileri FMs yokluğu ile ilişkilidir (13). Beyin MR beyaz cevher hasarını, kraniyal USG ise İVH, ventrikülomegali ve kistik periventriküler lökomalaziyi (cPVL) göstermesi açısından değerlidir (103).

GMs beyin fonksiyonunu, görüntüleme yöntemleri ise beyin yapısını gösterir (12). Özellikle postnatal 3. ayda nörogörüntüleme ile birlikte GMs değerlendirmesi riskli hastalarda nörogelişimsel problemlerin belirlenmesi açısından önemlidir ve pratikte önerilmektedir.

Geç preterm bebeklerin plasenta histopatolojilerine göre erken nörolojik değerlendirmesi, erken tanı ve erken dönemde müdahale açısından önem taşımaktadır. Bu bebeklerin uzun dönem izlemleri gerekmektedir; ancak erken dönemde bu sorunların değerlendirilmesi, erken müdahale ve uzun dönem izlem açısından kritiktir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Uygulama ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Ünitesinde Kasım 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında izlenen, gebelik yaşı 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta olan 51 geç preterm bebekte cinsiyet ayrımı olmaksızın prospektif olarak yapıldı. Anne yanı ve/veya yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlenen geç preterm bebekler doğum tarihine göre sırayla çalışmaya alındı. KA21/460 numaralı çalışmamız için Başkent Üniversitesi Etik Kurulu ve Klinik Araştırmalar Kurulu'ndan onay alındı (Bkz. Ek 1). Çalışmaya dahil edilen bebeklerin ailelerinden aydınlatılmış onam alındı (Bkz. Ek 2).

Konjenital anomalisi olan, merkezimizde doğmayan, İVH, perinatal asfiksi, HİE, konjenital kalp hastalıkları, kromozomal anomalisi olan ve monokoryonik ikiz geç preterm bebekler çalışmadan dışlandı.

Çalışmamıza dahil edilen geç preterm bebekler, doğumdan sonra 1. hafta içinde, postnatal 1. ay ve postnatal 3. ayda olmak üzere toplamda 3 kez değerlendirildi. Bebeklerin nörolojik değerlendirilmesine yönelik yenidoğan refleksleri (emme, arama, Moro, yakalama refleksleri) değerlendirildi, "Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (HINE)" uygulandı ve spontan motor hareketler (GMs) değerlendirildi. Tüm bebeklerde;

- 1. Değerlendirme:** Postnatal 1. hafta içinde yapıldı ve fizyolojik olarak stabil bebeklerde yenidoğan refleksleri ve GMs (*writhing* hareketler) değerlendirildi.
- 2. Değerlendirme:** Postnatal 1. ayda yapıldı ve HINE 1. bölüm ile GMs (*writhing* hareketler) değerlendirildi.
- 3. Değerlendirme:** Postnatal 3. ayda yapıldı ve HINE 1. bölüm ile GMs (*fidgety* hareketler) değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen 51 geç preterm bebeğin plasenta patolojileri doğum sırasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından, ikiz bebeklerde plasentalar işaretlenerek, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Bu bebeklerin doğum tarihleri, doğum ağırlıkları, gebelik haftaları, Apgar skorları, yatış süreleri, morbidite nedenleri, maternal risk faktörleri, plasental histopatoloji rapor sonuçları ve nörolojik muayene verileri ile kraniyal USG uygulanan hastaların USG raporları, veri toplama formlarına kaydedildi (Bkz. Ek 3).

Postnatal 1. haftada yapılan ilk muayenede; solunum ve kardiyovasküler sistemler açısından stabil olan bebeklerde yenidoğan refleksleri (emme, arama, Moro, yakalama) ve GMs

değerlendirildi. Postnatal 1. hafta içinde ve 1. ayda yapılan GMs değerlendirmesi sonucunda geç preterm bebekler normal (N), zayıf repertuar (PR), kramp-senkronize (CS) olarak sınıflandırıldı. Kaotik GMs (Ch) görülmedi. Postnatal 3. ayda yapılan GMs değerlendirmesinde ise *fidgety* hareketlere (FMs) bakıldı ve bebekler FMs varlığına göre FMs var/yok olarak sınıflandırıldı.

Bu çalışmanın erken dönemde uygulanmış olması ve çalışmaya dahil edilen bebeklerin gestasyonel haftaları nedeniyle, orijinal Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi'ndeki ilk bölüm temel alınarak değerlendirildi (Bkz. Ek 4). HINE ilk bölüm nörolojik değerlendirmesinde; kraniyal sinir fonksiyonları (yüz ifadesi, göz hareketleri, obje takibi, işitsel yanıt, emme/yutma), postür (baş, gövde, ekstremiteler), hareket niteliği ve niceliği (supin pozisyonda serbest halde), tonus (eşarp belirtisi (*scarf sign*)), pasif omuz elevasyonu, pronasyon/supinasyon, kalça, popliteal açısı, ayak bileği dorsifleksiyonu, oturma postürü, yüzüstü postür), refleksler (derin tendon refleksleri, kol ve el ekstansiyonu, tekmeleme, lateral tilt) ve pozisyonlara karşı verilen tepkiler değerlendirildi ve her başlık 0-3 puan arasında puanlandı. HINE 2. ve 3. bölümleri temel ölçekte toplam puana dahil edilmediğinden çalışmamızda puanlanmadı. Nöromotor gelişimin değerlendirilmesinde önemli yeri olan HINE, 2. (postnatal 1. ay) ve 3. (postnatal 3. ay) değerlendirmede uygulanmış olup, her bebek toplamda 78 puan üzerinden puanlandı. Üçüncü ayda yapılan değerlendirmede HINE skoru için sınır değeri 57 olarak kabul edildi (104).

Bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen bebekler GMs sertifikası olan deneyimli bir fizyoterapist eşliğinde, beslendikten sonra sakinken değerlendirildi. Değerlendirmenin objektif olması ve takip açısından, bebeklerin eş zamanlı olarak 5 dakikalık video kayıtları da alındı. Tüm bebeklerin GMs değerlendirmeleri bebek uyanırken, sakinken ve supin pozisyonda yapıldı. İzlemede videolar fizyoterapist tarafından tekrar değerlendirildi. GMs değerlendirilmesi sırasında davranışsal durum göz önünde bulundurularak; huzursuzluk, ağlama ya da uyku hali durumunda kayıtlar ve değerlendirme durdurularak bebek sakinleştikten sonra değerlendirme tekrarlandı.

Çalışmaya dahil edilen bebekler aynı zamanda YGT, RDS, pnömoni, hava kaçağı sendromları, apne vb. solunumsal problemler, hiperbilirubinemi, beslenme problemleri, hipoglisemi, hipotermi, polisitemi, İVH, tekrarlayan ve/veya uzamış yatışlar gibi neonatal morbiditeler açısından da takip edildi. Solunum sıkıntısı gözlenen geç preterm bebekler; klinik bulguları, akciğer grafisi ve kan gazı değerlerine göre YGT, RDS, pnömoni, hava



kaçağı sendromları ve apne alt başlıkları altında sınıflandırıldı. Kan şekeri < 50 mg/dL olan bebeklerde hipoglisemi söz konusu idi. Koltuk altı ısısının 36,5°C altında olması hipotermi olarak tanımlandı. Venöz hematokrit değeri > %65 olan geç preterm bebekler polisitemik kabul edildi. Amerikan Pediatri Akademisi'nin bilirubin nomogramlarına göre gestasyonel hafta ve eşlik eden klinik risk faktörlerine göre geç preterm bebeklerin hiperbilirubinemi ve tedavi gereksinimleri belirlendi. Klinik ve laboratuvar bulgularında; tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP) ve kan kültürü tetkiklerine göre hastalarda sepsis varlığı belirlendi. İlk 72 saatte görülen sepsis “erken neonatal sepsis”, 72. saatten sonra izlenen sepsis ise “geç neonatal sepsis” olarak sınıflandırıldı. Postnatal 7 günden daha uzun yatışlar uzamış yatış olarak değerlendirildi. Taburculuk sonrası ilk 1 ay içinde herhangi bir nedenle hastane yatışı olan geç preterm bebekler tekrarlayan yatış varlığı olarak kabul edildi.

Geç preterm bebeklerin doğum ağırlıkları Fenton eğrisine göre değerlendirildi. Bu eğriye göre 10-90 persentil arasında doğum ağırlığına sahip olan bebekler AGA (*appropriate for gestational age*), doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10 persentilin altında olan bebekler SGA (*small for gestational age*), gebelik haftasına göre 90 persentilin üzerinde doğum ağırlığı olan bebekler ise LGA (*large for gestational age*) olarak tanımlandı.

Maternal risk faktörleri olarak anne yaşı, oligohidramniyoz/polihidramniyoz, GDM, EMR, maternal enfeksiyonlar, plasenta previa, ablasyo plasenta, preeklampsi/gestasyonel hipertansiyon, trombofili, maternal ilaç/sigara kullanımı, YÜT ve çoğul gebelikler sorgulandı. Bebeklerin nörolojik gelişimine etkisi olması nedeniyle maternal hipotiroidi olan anneler de ayrıca kaydedildi.

Bu çalışmada 51 geç preterm bebeğin plasentasını makroskobik ve mikroskobik histopatolojik inceleme için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na incelemeye gönderildi. Makroskobik olarak plasentaların ağırlığı ve boyutlarının ölçümü kaydedildi. Makroskobik olarak umbilikal kord, membranlar ve 3 tam kat plasentadan olacak şekilde örnekleme yapıldı. Parafin gömülü bloklardan hazırlanan 3-5 mikronluk kesitlere haematoksilen-eozin (H&E) boyaması uygulandı. Boyama öncesinde preparatlar 60°C sıcaklığındaki etüvde 30 dakika bekletildikten sonra ksilole alınarak deparafinize edildi. Boyama işleminde önce preparatlar %70, %90, ve %95'lik alkol kaplarında 20'şer dakika bekletildi. Yıkama sonrası haematoksilende 2 dk, asit alkolde 5 saniye muamele edildikten sonra yıkandı ve eozin boyasında 30 saniye bekletildi. Ardından sırasıyla %95, %90 ve

%70'lik alkolde 15'er dk, ksilolde toplam 30 dk bekletilerek entellan yardımıyla lamel ile kapatıldı.

Hematoksilen-eozin ile boyanmış olan tüm preparatlar; plasentada bulunan anomaliler açısından patoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Plasenta histopatolojisinin geç preterm bebeklerde morbiditeler ve nörolojik gelişimlerine etkisi olabileceği düşünüldüğünden, ileri analiz için 6 ana patolojik bulgu seçildi.

Tekil ve ikiz plasentalar için ağırlıkları ve gebelik haftalarına göre persentilleri kaydedildi. Plasenta ağırlığı/doğum ağırlığı oranları hesaplandı. Füzyona uğramış plasentaları olan ikizler için, plasenta ağırlıkları ikiye bölündü.

Çalışmaya dahil edilen geç preterm bebeklerin annelerinden doğum sırasında gönderilen plasenta örneklerinin histopatoloji raporları patologlar tarafından 1-İnflamasyon (1a-Akut inflamasyon, 1b-Kronik inflamasyon), 2-Plasentomegali, 3-Plasental hematomlar ve perivillöz fibrin birikimi, 4-Maternal uterin malperfüzyon, 5-Fetal obliteratif vaskülopati, 6-Diğer, 7-Normal olmak üzere 7 alt kategoride değerlendirildi.

Plasenta histopatolojisi normal olarak sonuçlanan hastalar kontrol grubu olarak ayrıldı. Gönderilen plasentalarda 1-6. maddelerden tek bir anormal histopatolojik bulgunun varlığında; plasental değerlendirme “patolojik” olarak kabul edildi. Plasental histopatolojisi anormal ve normal olan gruplar arasında neonatal morbiditeler, maternal komorbiditeler, erken dönem nörolojik gelişim değerlendirmeleri karşılaştırıldı.

### **3.1 İstatistiksel Yöntem**

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics v25.0 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

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 testleri kullanıldı. Beklenen değer problemi olmayan durumlarda Pearson Ki Kare testi, beklenen değer problemi olan durumlarda ise Fisher Exact testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Shapiro Wilk testi ile test edildi. İki grup (FMs var/yok, Plasenta patolojisi var/yok gibi) arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması

durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun (Gebelik haftası, GMs değerlendirmeleri, gebelik haftasına göre doğum ağırlığı gibi) sayısal ölçümlerinin genel karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Tek Yönlü Varyans Analizi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların sağlanması durumunda grup içi varyansların homojen olup olmamasına göre Tukey, Games-Howell testleri kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda ise Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 51 geç preterm bebeğin demografik özellikleri Tablo 4.1’de sunuldu.

**Tablo 4.1: Geç preterm bebeklerin demografik, prenatal, natal ve postnatal özellikleri**

Demografik Bilgiler	Ortalama ± SS	Med (min-maks)
<b>Preterm bebeklerin özellikleri</b>		
Cinsiyet	<b>n</b>	<b>%</b>
Kız	33	%64,7
Erkek	18	%35,3
Doğum ağırlığı (gr)	2556 ± 546	2460 (1745-4380)
34. hafta	2377 ± 362	2345 (1980-2840)
35. hafta	2408 ± 264	2423 (1920-2940)
36. hafta	2731 ± 704	2580 (1745-4380)
Doğum ağırlığına göre	<b>n</b>	<b>%</b>
AGA	35	%68,6
SGA	12	%23,5
LGA	4	%7,8
Gebelik haftası	<b>n</b>	<b>%</b>
34. hafta	7	%13,7
35. hafta	20	%39,2
36. hafta	24	%47,1
Doğum şekli	<b>n</b>	<b>%</b>
C/S	50	%98,0
NSVY	1	%2,0
Yatış bilgisi	<b>n</b>	<b>%</b>
Anne yanı	21	%41,2
Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi	30	%58,8
Apgar 1. dakika	8,47 ± 0,83	9 (6-9)
Apgar 5. dakika	9,37 ± 0,85	10 (6-10)

SS: standart sapma, Med (min-maks): median (minimum-maksimum), AGA: *appropriate for gestational age*, SGA: *small for gestational age*, LGA: *large for gestational age*, C/S: sezaryen doğum, NSVY: normal spontan vajinal yolla doğum

**Tablo 4.1: Geç preterm bebeklerin demografik, prenatal, natal ve postnatal özellikleri (Devamı)**

<b>Neonatal Morbiditeler</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
YGT	18	%35,3
RDS	3	%5,6
Pnömoni	-	-
Apne	1	%2,0
Hava kaçağı sendromları	1	%2,0
Hiperbilirubinemi	22	%43,1
Beslenme problemi	6	%11,8
Hipoglisemi	5	%9,8
Hipotermi	-	-
Enfeksiyon	5	%9,8
Polisitemi	4	%7,8
İVH	-	-
Uzamış yatış	6	%11,8
Tekrarlayan yatış	12	%23,6
Mortalite	-	-
<b>Maternal özellikler</b>	<b>Ortalama ± SS</b>	<b>Med (min-maks)</b>
Anne yaşı	32 ± 4	31 (25-42)
Gebelik şekli	<b>n</b>	<b>%</b>
Spontan	15	%29,4
IVF	36	%70,6
Maternal risk faktörü	<b>n</b>	<b>%</b>
İleri anne yaşı (>35 yaş)	11	%21,6
Oligohidramniyoz	1	%2,0
Polihidramniyoz	-	-
GDM	11	%21,6
EMR	1	%2,0
Plasenta previa	1	%2,0
Ablasyo plasenta	-	-
Hipertansiyon	9	%17,6
Maternal enfeksiyon	11	%21,6
Trombofili	-	-
İlaç/sigara kullanımı	1	%2,0
Çoğul gebelik	15	%29,4
Maternal hipotiroidi	12	%23,5

SS: standart sapma, Med (min-maks): median (minimum-maksimum), YGT: yenidoğanın geçici takipnesi, RDS: respiratuvar distres sendromu, İVH: intraventriküler hemoraji, IVF: *in vitro* fertilizasyon, GDM: gestasyonel diyabet, EMR: erken membran rüptürü

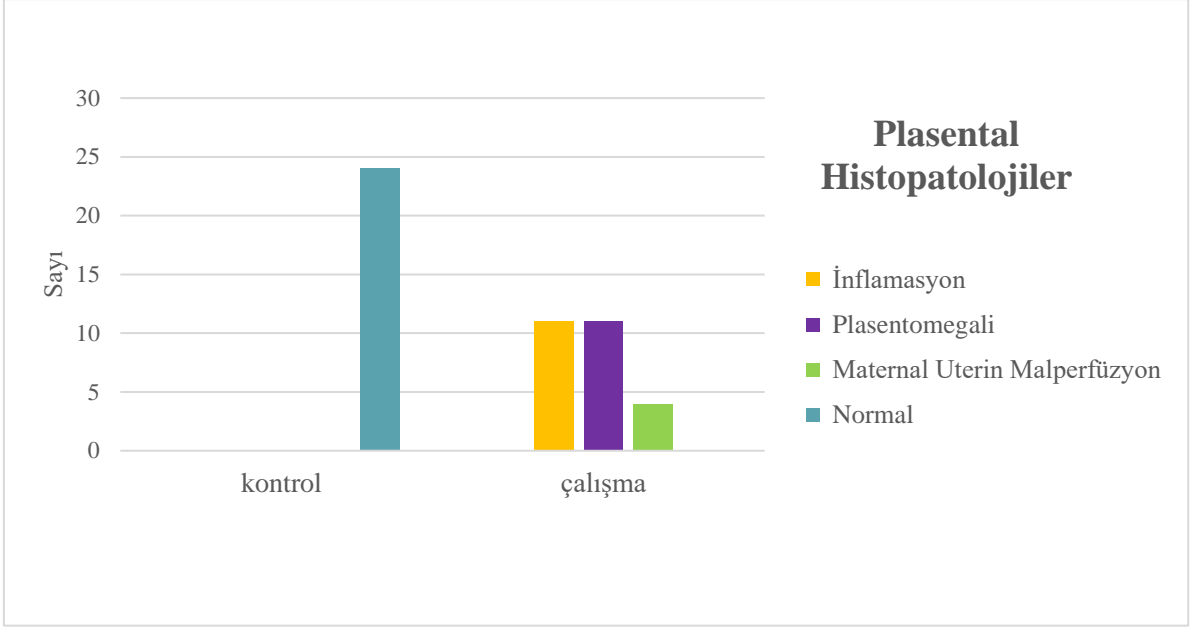
**Tablo 4.1: Geç preterm bebeklerin demografik, prenatal, natal ve postnatal zellikleri (Devamı)**

<b>Plasental histopatolojik bulgular</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
İnflamasyon	11	%21,6
Akut	5	%9,8
Kronik	6	%11,8
Plasentomegali	11	%21,6
Plasental hematomlar ve perivillöz fibrin birikimi	-	-
Maternal uterin malperfüzyon	4	%7,8
Fetal obliteratif vaskülopati	-	-
Diğer	1	%2,0
Normal	24	%47,1
<b>Toplam</b>	<b>51</b>	<b>%100,0</b>

Tüm bebeklerin hastanede yatış süreleri ortalama  $3,88\pm3,122$  (1-15) gün olup, bu bebeklerin 12'sinin (%23,5) takiplerinde yeniden hastaneye yattığı görüldü. En sık tekrarlayan yatış nedeni hiperbilirubinemi idi (n=10, %19,6). Tekrarlayan yatışlarda ayrıca enfeksiyonlar (COVID enfeksiyonu (n=2), HSV enfeksiyonu (n=2)), beslenme problemi (n=1) ve apne (n=1) gözlemlendi.

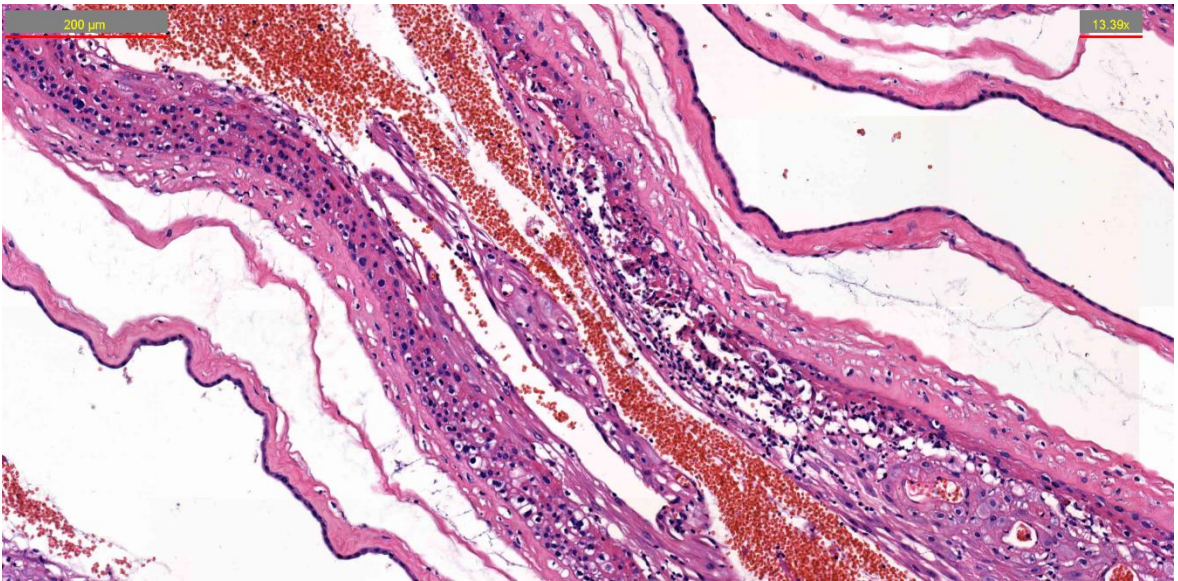
Neonatal morbiditeler içinde en sık solunumsal problemler (%43,1), bunlar arasında da ağırlıklı olarak YGT (%35,3) gözlemlendi. Ayrıca indirekt hiperbilirubinemi (%43,1), beslenme problemi (%11,8), hipoglisemi (%9,8), enfeksiyonlar (%9,8) ve polisitemi (%7,8) görüldü. Çalışmamızda pnömoni, hipotermi, İVH ve mortalite gözlemlenmedi.

Geç preterm bebeklerin annelerinin 36'sında (%70,6) maternal risk faktörleri olduğu görüldü. En sık görülen maternal risk faktörleri ileri anne yaşı (>35 yaş) (%21,6), GDM (%21,6), maternal enfeksiyonlar (%21,6) ve hipertansiyon (%17,6) idi. Maternal hipotiroidi 12 hastada (%23,5) izlendi. Çoğul gebelik oranı %29,4 (n=15) idi ve tüm çoğul gebelikler ikiz gebelikti. Maternal risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.1'de verildi.

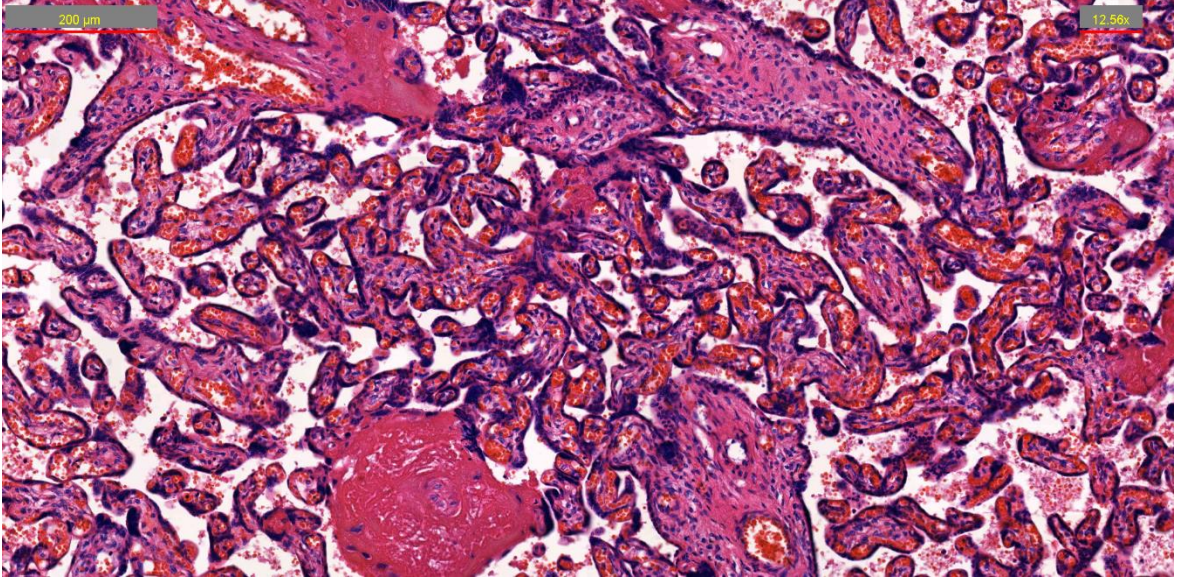


**Şekil 4.1: Plasental histopatolojik bulgularının dağılım grafiği**

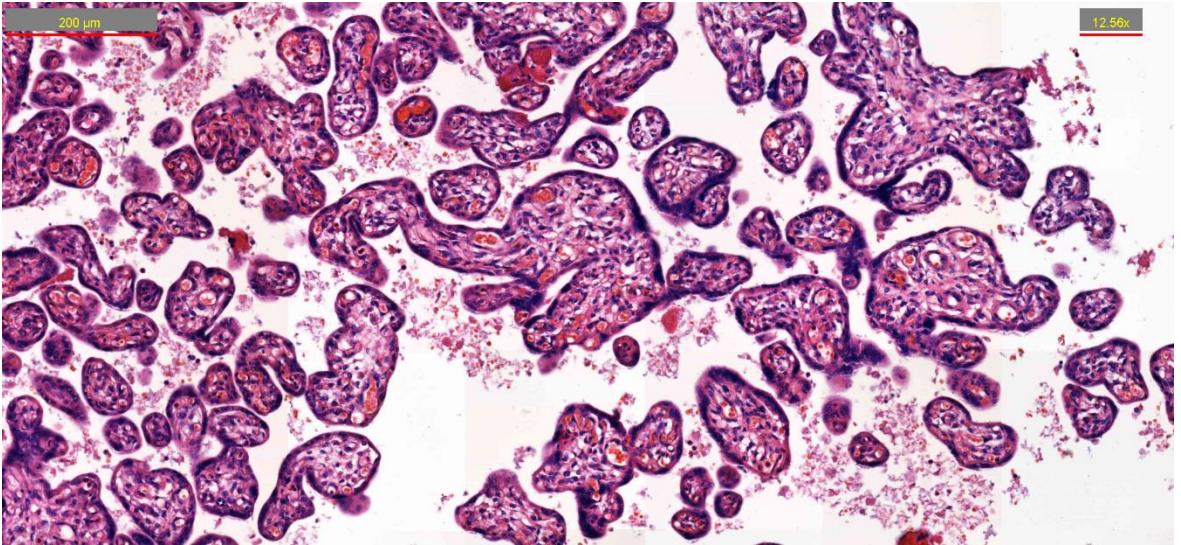
Plasentanın histopatolojik incelemeleri sonucunda; 27 bebeğin (%52,9) plasentasında anormal plasental histopatolojik bulgu saptandı. Altı ayrı kategoride değerlendirilen anormal plasental histopatolojilerden en sık inflamasyon (%21,6) (akut inflamasyon %9,8, kronik inflamasyon %11,8) (Resim 4.1-4.2), plasentomegali (%21,6) ve maternal uterin malperfüzyon (%7,8) (Resim 4.3) izlendi. Normal olan grupta, iki plasentada ek olarak subkoryonik kist izlendi. Plasental histopatolojik bulguların dağılımı Şekil 4.1’de verildi.



**Resim 4.1: Akut inflamasyon (Hematoksilen-eozin, x200)**



**Resim 4.2: Kronik inflamasyon (Hematoksilen-eozin, x200)**



**Resim 4.3: Maternal uterin malperfüzyon (Hematoksilen-eozin, x200)**



**Tablo 4.2: Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile geç preterm bebeklerin özelliklerinin ilişkisi**

Geç preterm bebeklerin özellikleri	Plasenta Histopatolojisi				p
	Var (n=27)		Yok (n=24)		
	Ortalama ± SS	Med (min-maks)	Ortalama ± SS	Med (min-maks)	
Cinsiyet	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	0,756
Kız	18	%66,7	15	%62,5	
Erkek	9	%33,3	9	%37,5	
Doğum ağırlığı (gr)	2667 ± 660	2520 (1745-4380)	2431 ± 354	2353 (1870-3120)	0,124
Doğum ağırlığına göre	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	0,075
AGA	19	%70,4	16	%66,7	
SGA	4	%14,8	8	%33,3	
LGA	4	%14,8	0	%0,0	
Gebelik haftası	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	0,299
34. hafta	5	%18,5	2	%8,3	
35. hafta	8	%29,6	12	%50,0	
36. hafta	14	%51,9	10	%41,7	
Yatış bilgisi	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	0,524
Anne yanı	10	%37,0	11	%45,8	
YYBÜ	17	%63,0	13	%54,2	
Apgar 1. dakika	8,52 ± 0,75	9 (6-9)	8,42 ± 0,93	9 (6-9)	0,667
Apgar 5. dakika	9,26 ± 1,02	10 (6-10)	9,50 ± 0,59	10 (8-10)	0,316

SS: standart sapma, Med (min-maks): median (minimum-maksimum), AGA: *appropriate for gestational age*, SGA: *small for gestational age*, LGA: *large for gestational age*, YYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi

Geç preterm bebeklerin plasental histopatolojik bulgu varlığına göre demografik özellikleri Tablo 4.2’de sunuldu.

**Tablo 4.3: Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile neonatal morbiditeler ilişkisi**

Neonatal Morbiditeler	Plasenta Histopatolojisi		
	Var	Yok	P
	n (%)	n (%)	
YGT	9 (%33,3)	9 (%37,5)	0,756
RDS	2 (%7,4)	1 (%4,2)	0,999
Apne	1 (%3,7)	N/A	0,999
Hava kaçağı sendromları	1 (%3,7)	N/A	0,999
Hiperbilirubinemi	16 (%59,3)	6 (%25,0)	<b>0,014</b>
Beslenme problemi	5 (%18,5)	1 (%4,2)	0,195
Hipoglisemi	3 (%11,1)	2 (%8,3)	0,999
Enfeksiyon	3 (%11,1)	2 (%8,3)	0,999
Polisitemi	3 (%11,1)	1 (%4,2)	0,612
Uzamış yatış	5 (%18,5)	1 (%4,2)	0,195
Tekrarlayan yatış	8 (%29,6)	4 (%16,7)	0,276
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	

YGT: yenidoğanın geçici takipnesi, RDS: respiratuvar distres sendromu, N/A: *not available*

Geç preterm bebeklerde izlenen neonatal morbiditeler ile plasenta histopatolojisi arasındaki ilişki incelendiğinde; anormal plasental histopatolojik bulgu varlığında, istatistiksel anlamlı olarak daha sık hiperbilirubinemi gözlemlendi ( $p=0,014$ ) (Tablo 4.3). Diğer morbiditeler ile anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen geç preterm bebeklerde pnömoni, hipotermi, İVH ve mortalite gözlemlenmedi.

Çalışmada 51 geç preterm bebeğin 15'ine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takipleri sırasında sırasında kraniyal USG yapıldı. Tüm USG'ler izlemde normal olarak raporlandı.

**Tablo 4.4: Plasenta tanısal kategorileri içinde değerlendirilen histopatolojik bulgular ile maternal risk faktörlerinin ilişkisi**

Maternal Risk Faktörü	Plasenta Histopatolojisi		
	Var	Yok	p
	n (%)	n (%)	
İleri anne yaşı (>35 yaş)	6 (%22,2)	5 (%20,8)	0,904
Oligohidramniyoz	N/A	1 (%4,2)	0,471
GDM	7 (%25,9)	4 (%16,7)	0,422
EMR	1 (%3,7)	N/A	0,999
Plasenta previa	N/A	1 (%3,7)	0,999
Hipertansiyon	7 (%25,9)	2 (%8,3)	0,147
Maternal enfeksiyon	8 (%29,6)	3 (%12,5)	0,138
İlaç/sigara kullanımı	1 (%3,7)	N/A	0,999
Maternal hipotiroidi	5 (%18,5)	7 (%29,2)	0,371
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	

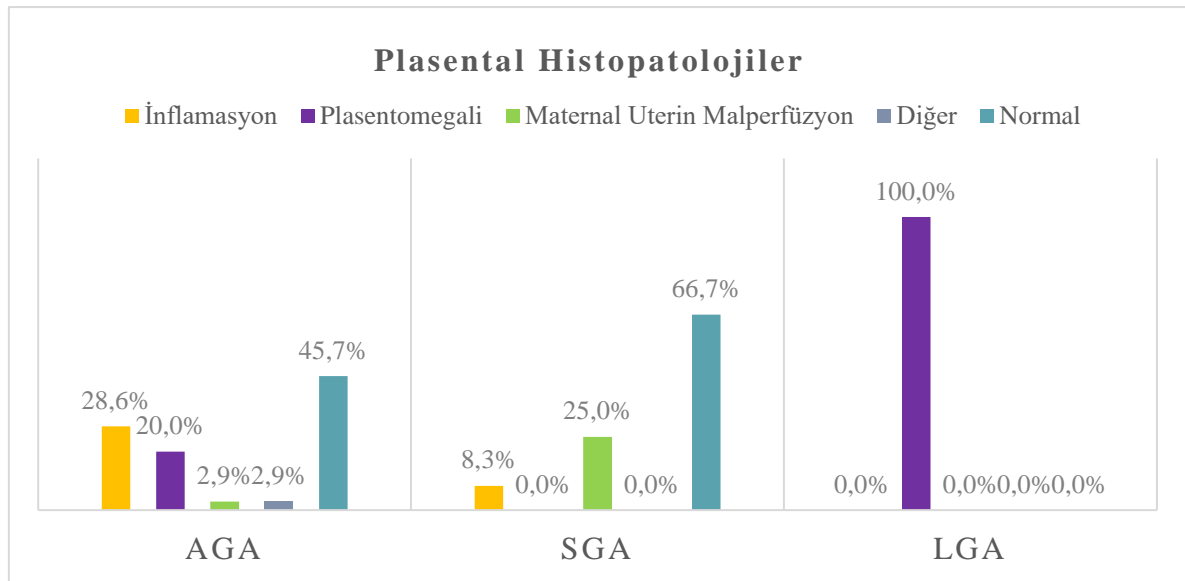
GDM: gestasyonel diyabet, EMR: erken membran rüptürü, N/A: *not available*

Maternal risk faktörleri ile plasental histopatolojik bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde, maternal risk faktörleri ile anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.4). Çalışmada takip edilen gebelerde polihidramniyoz, ablasyo plasenta ve trombofili görülmedi.

**Tablo 4.5: Plasental histopatoloji bulgularının geç preterm bebeklerde gebelik haftasına göre doğum ağırlığına (AGA-SGA-LGA) göre dağılımı**

Plasenta Histopatolojileri	AGA		SGA		LGA	
	n	%	n	%	n	%
İnflamasyon	10	28,6	1	8,3	0	0,0
Plasentomegali	7	20,0	0	0,0	4	100,0
Maternal uterin malperfüzyon	1	2,9	3	25,0	0	0,0
Diğer	1	2,9	0	0,0	0	0,0
Normal	16	45,7	8	66,7	0	0,0
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>35</b>		<b>12</b>		<b>4</b>	
<b>p</b>	<b>0,001</b>					

AGA: appropriate for gestational age, SGA: small for gestational age, LGA: large for gestational age



AGA: appropriate for gestational age, SGA: small for gestational age, LGA: large for gestational age

**Şekil 4.2: Plasental histopatoloji bulgularının geç preterm bebeklerde AGA-SGA-LGA grubuna göre yüzdelerle dağılım grafiği**

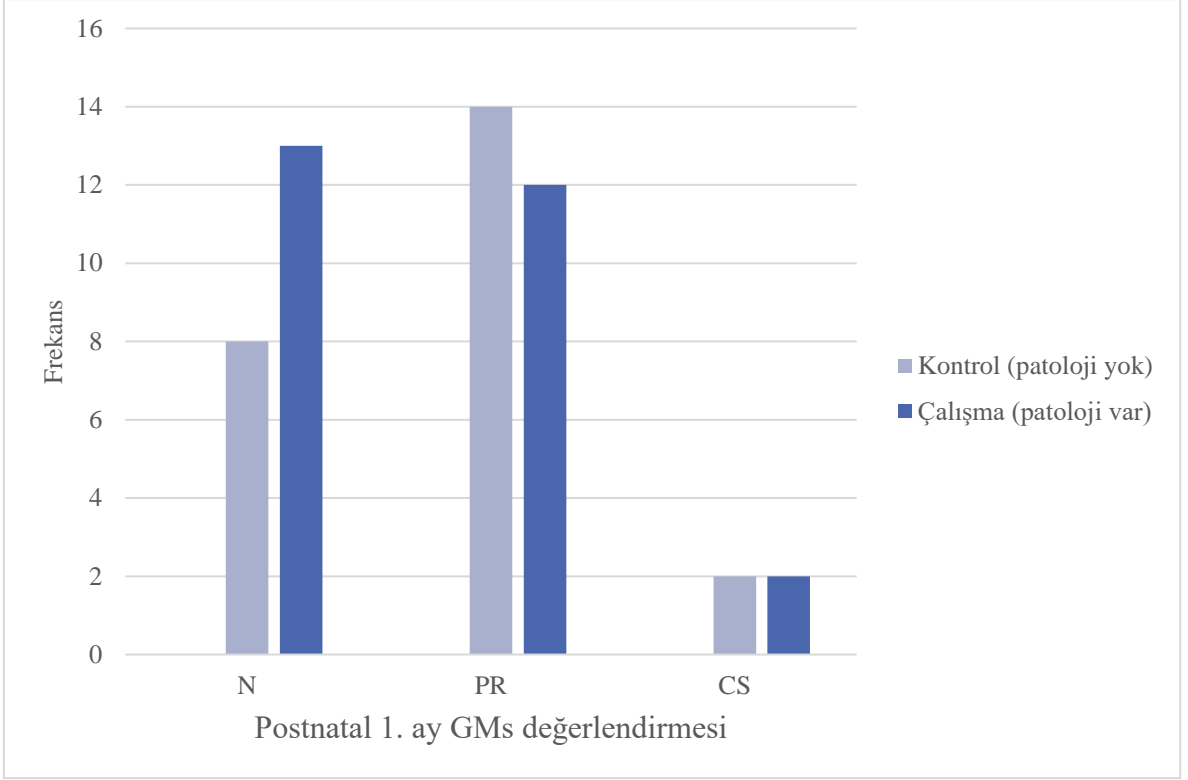
Gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları gruplarına (AGA-SGA-LGA) göre plasental histopatoloji bulgularının değiştiği görüldü ( $p=0,001$ ). Buna göre AGA grupta inflamasyon ve plasentomegali daha sık gözlemlendi. SGA’larda maternal uterin malperfüzyon daha sık görülürken, LGA gruptaki tüm bebeklerde plasentomegali izlendi (Tablo 4.5, Şekil 4.2).

**Tablo 4.6: Geç preterm bebeklerde plasental histopatoloji bulgularının erken dönem nörolojik değerlendirmeler ile ilişkisi**

Nörolojik Değerlendirmeler	Plasenta Histopatolojisi		
	Var	Yok	<i>p</i>
	Med (min-maks)	Med (min-maks)	
<b>HINE 1. ay</b>	51 (42-61)	49 (40-59)	0,354
<b>HINE 3. ay</b>	65 (47-76)	61 (49-69)	0,090
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
<b>Postnatal 1. hafta GMs</b>			0,576
N	5 (%18,5)	3 (%12,5)	
PR	22 (%81,5)	20 (%83,3)	
CS	0 (%0,0)	1 (%4,2)	
<b>Postnatal 1. ay GMs</b>			0,637
N	13 (%48,1)	8 (%33,3)	
PR	12 (%44,4)	14 (%58,3)	
CS	2 (%7,4)	2 (%8,3)	
<b>Postnatal 3. ay GMs</b>			0,776
FMs yok	8 (%29,6)	8 (%33,3)	
FMs var	19 (%70,4)	16 (%66,7)	
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	

Med (min-maks): median (minimum-maksimum), HINE: Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi, GMs: spontan motor hareketler, N: normal, PR: zayıf repertuar, CS: kramp senkronize, FMs: *fidgety* hareketler

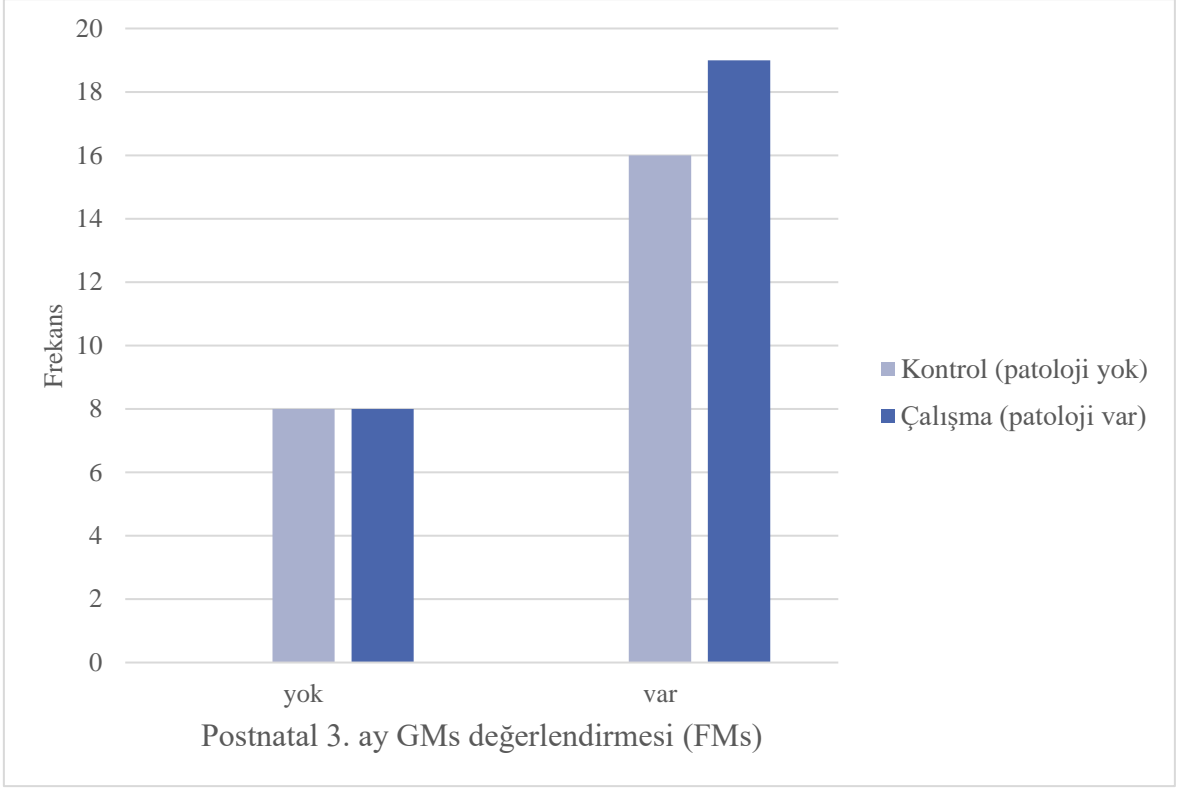
Geç preterm bebeklerde anormal plasental histopatolojik bulguların varlığı ile postnatal 1. ve 3. ay HINE skorları ile postnatal 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda yapılan GMs değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak ilişki görülmedi (Tablo 4.6).



GMs: spontan motor hareketler, N: normal, PR: zayıf repertuvar, CS: kramp-senkronize

#### **Şekil 4.3: Geç preterm bebeklerde plasental histopatolojik bulgu varlığının postnatal 1. ay GMs değerlendirmesine göre dağılım grafiği**

Geç preterm bebeklerde postnatal 1. ay GMs değerlendirmesinde GMs normal olarak değerlendirilen grupta 21 hastanın 13'ünde (%48,1), PR olarak değerlendirilen 26 hastanın 12'sinde (%44,4) anormal plasental histopatolojik bulgu izlendi. CS olarak değerlendirilen grupta ise plasental histopatolojik bulgu varlığı dağılımı eşitti (n=2, %50) (Şekil 4.3).



GMs: spontan motor hareketler, FMs: *fidgety* hareketler

**Şekil 4.4: Geç preterm bebeklerde plasental histopatolojik bulgu varlığının postnatal 3. ay GMs değerlendirmesine göre dağılım grafiği**

Geç preterm bebeklerde postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs olan grupta 35 hastanın 19'unda (%70,4) anormal plasental histopatolojik bulgu izlenirken, FMs olmayan grupta plasental histopatolojik bulgu varlığı dağılımı eşitti (n=8, %50) (Şekil 4.4).

**Tablo 4.7: Geç preterm bebeklerin neonatal morbiditeleri ile postnatal 3. ayda değerlendirilen *fidgety* hareket ilişkisi**

Neonatal Morbiditeler	<i>Fidgety</i> hareketler		
	FMs +	FMs -	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
YGT	10 (%28,6)	8 (%50,0)	0,137
RDS	2 (%5,7)	1 (%6,3)	0,999
Apne	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,999
Hava kaçağı sendromları	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,999
Hiperbilirubinemi	15 (%42,9)	7 (%43,8)	0,952
Beslenme problemi	4 (%11,4)	2 (%12,5)	0,999
Hipoglisemi	4 (%11,4)	1 (%6,3)	0,999
Enfeksiyon	2 (%5,7)	3 (%18,8)	0,309
Polisitemi	2 (%5,7)	2 (%12,5)	0,581
Uzamış yatış	5 (%14,3)	1 (%6,3)	0,651
Tekrarlayan yatış	8 (%22,9)	4 (%25,0)	0,999
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>35</b>	<b>16</b>	

FMs: *Fidgety* hareketler, YGT: yenidoğanın geçici takipnesi, RDS: respiratuvar distres sendromu

Geç preterm bebeklerde neonatal morbiditeler ile postnatal 3. aydaki FMs değerlendirmesi arasında herhangi bir ilişki görülmedi (Tablo 4.7). Çalışmada pnömoni, hipotermi, İVH ve mortalite gözlenmedi.



**Tablo 4.8: Geç preterm bebeklerdeki maternal risk faktörleri ile postnatal 3. ayda değerlendirilen *fidgety* hareket ilişkisi**

Maternal Risk Faktörü	<i>Fidgety</i> hareketler		
	FMs +	FMs -	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
İleri anne yaşı (>35 yaş)	8 (%22,9)	3 (%18,8)	0,999
Oligohidramniyoz	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,999
GDM	4 (%11,4)	7 (%43,8)	<b>0,023</b>
Plasenta previa	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,999
Hipertansiyon	7 (%20,0)	2 (%12,5)	0,701
Maternal enfeksiyon	7 (%20,0)	4 (%25,0)	0,723
İlaç/sigara kullanımı	1 (%2,9)	0 (%0,0)	0,999
Çoğul gebelik	18 (%51,4)	12 (%75,0)	0,112
<b>Toplam (n=51)</b>	<b>35</b>	<b>16</b>	

FMs: *Fidgety* hareketler, GDM: gestasyonel diyabet

Geç preterm bebeklerin annelerinde görülen maternal risk faktörleri ile postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs varlığı arasında ilişki incelendiğinde; GDM varlığı ile FMs görülmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Buna göre GDM olan annelerin bebeklerinde (4/11=%36,4) daha yüksek oranda FMs yokluğu saptandı (p=0,023) (Tablo 4.8).

Çalışmamızda ikiz ve tekil geç preterm bebeklerdeki FMs görülme oranları arasında istatistiksel fark bulunmadı (p=0,112) (Tablo 4.8). Ayrıca ikiz eşi ve tekil olan geç preterm bebekler arasında postnatal 1. ve 3. ay HINE skorları karşılaştırıldığında, anlamlı fark gözlenmedi (p=0,237, p=0,801).

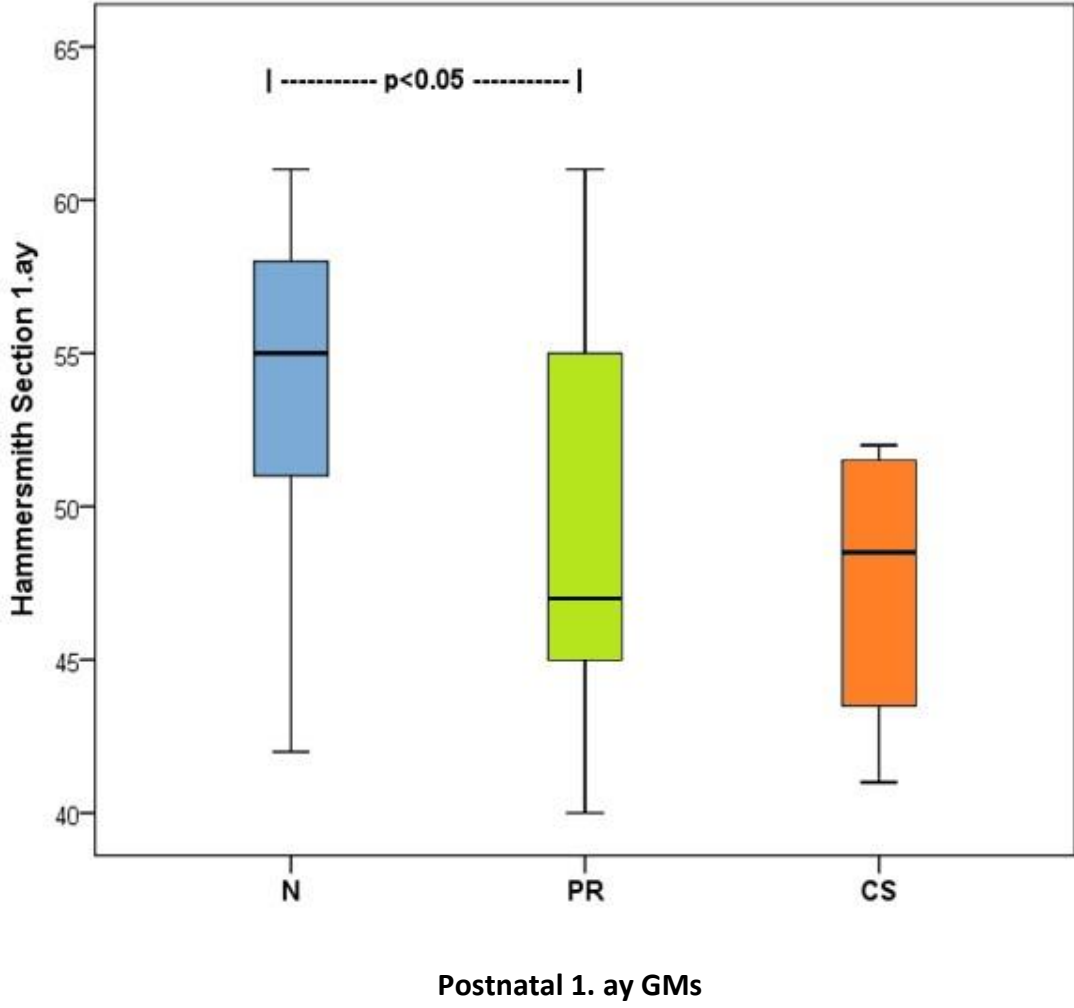
**Tablo 4.9: Geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. aydaki HINE ve GMs değerlendirilmelerinin ilişkisi**

GMs	HINE 1. ay		HINE 3. ay	
	Ortalama ± SS	Med (min- maks)	Ortalama ± SS	Med (min- maks)
<b>Postnatal 1. ay</b>				
N (n=21)	53,5 ± 5,7	55,0 (42,0-61,0)	63,7 ± 5,9	66,0 (51,0-70,0)
PR (n=26)	48,8 ± 5,8	47,0 (40,0-61,0)	60,7 ± 6,9	62,0 (49,0-76,0)
CS (n=4)	47,5 ± 5,1	48,5 (41,0-52,0)	59,0 ± 9,8	60,5 (47,0-68,0)
<b>p</b>	<b>0,016<sup>a</sup></b>		0,275	
<b>Postnatal 3. ay</b>				
FMs yok (n=16)	48,6 ± 6,0	47,5 (40,0-59,0)	58,6 ± 7,2	60,5 (47,0-69,0)
FMs var (n=35)	51,6 ± 5,9	51,0 (42,0-61,0)	63,3 ± 6,2	65,0 (50,0-76,0)
<b>p</b>	0,098		<b>0,023</b>	

<sup>a</sup> GMs normal ve GMs PR için  $p < 0,05$

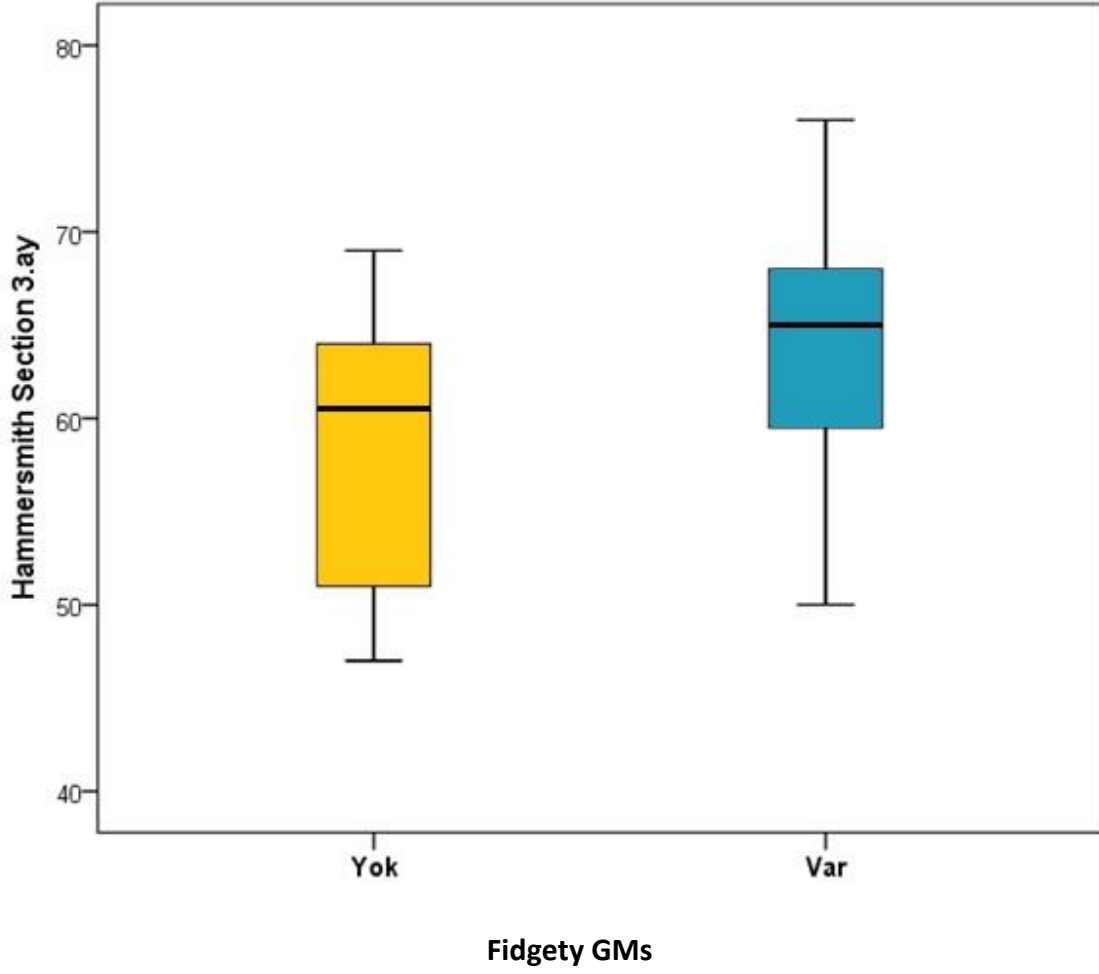
GMs: Spontan motor hareketler, HINE: Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi, SS: standart sapma, Med (min-maks): median (minimum-maksimum), PR: zayıf repertuar, CS: kramp senkronize, FMs: *fidgety* hareketler

Geç preterm bebeklerin HINE ve GMs skorlarının postnatal 1. ay ve 3. ayda aralarındaki ilişki incelendiğinde; 1. ay GMs ve HINE skoru ile, 3. ay GMs ve HINE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Buna göre 1. ay HINE skorunun, 1. ay GMs değerlendirmesi normal olan bebeklerde, PR olarak değerlendirilen bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,016$ ). Ayrıca 3. ay HINE skorunun, 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs görülmeyen bebeklerde, FMs görülen bebeklere göre daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,023$ ). GMs 1. ay değerlendirmesinde normal ve CS olan gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi; CS olan grupta normal gruba göre postnatal 1. ayda HINE skorunun daha düşük olduğu saptandı (Tablo 4.9).



**Şekil 4.5: Geç preterm bebeklerin postnatal 1. aydaki GMs ve HINE değerlendirme grafiği**

Geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay HINE skoru ve GMs skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Buna göre; postnatal 1. ay HINE skorunun, 1. ay GMs değerlendirmesi normal olan bebeklerde, PR ve CS olarak değerlendirilen bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ) (Şekil 4.5).



**Şekil 4.6: Geç preterm bebeklerin postnatal 3. aydaki GMs (*fidgety* hareketler) ve HINE değerlendirme grafiği**

Geç preterm bebeklerin postnatal 3. ay HINE skorunun, 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs görülmeyen bebeklerde, FMs görülen bebelere göre daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,023$ ) (Şekil 4.6).

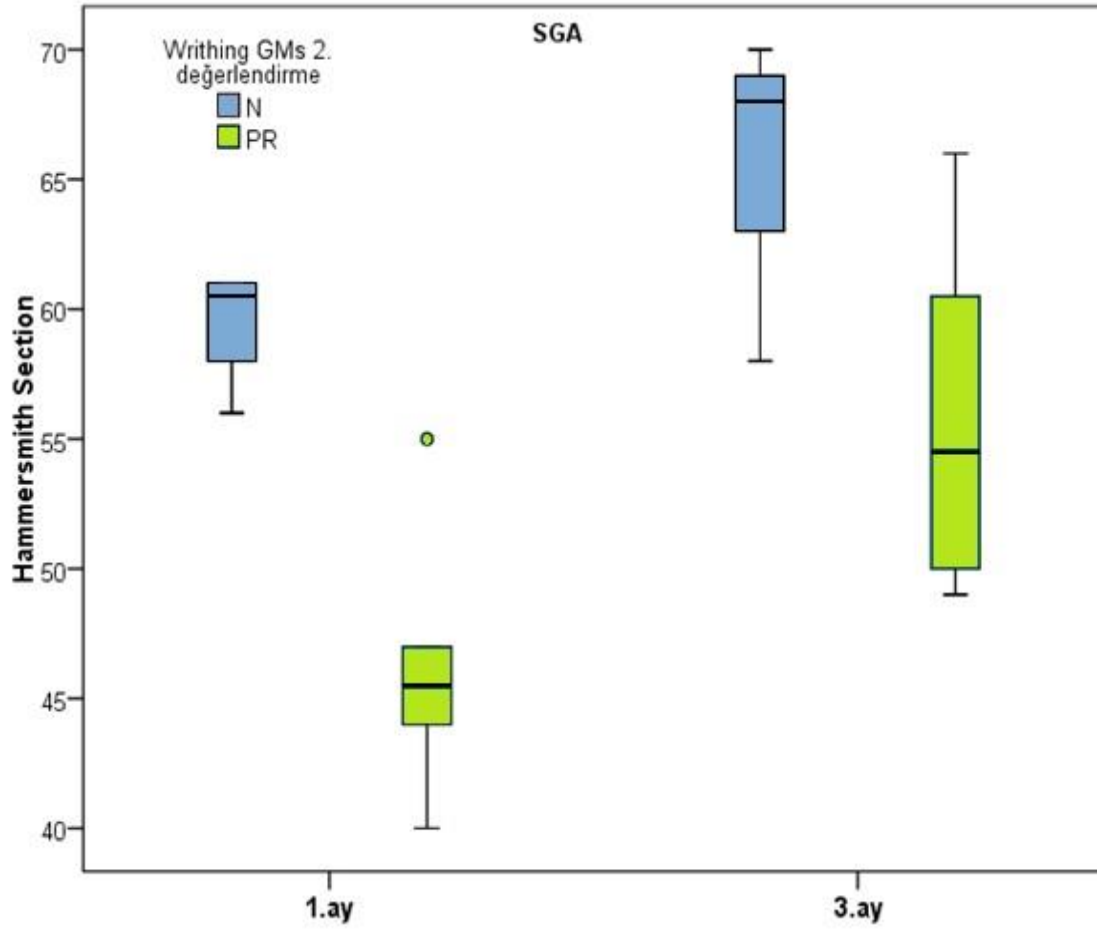
**Tablo 4.10: Geç preterm bebeklerin AGA-SGA-LGA grubuna göre postnatal 1. ay ve 3. ay GMs ve HINE skorları arasındaki ilişki**

GMs	HINE 1. ay	HINE 3. ay
	Med (min-maks)	Med (min-maks)
<b>Postnatal 1. ay GMs</b>		
AGA (n=35)		
Normal	53,5 (42,0-49,0)	65,0 (51,0-69,0)
PR	47,5 (42,0-61,0)	62,5 (50,0-76,0)
CS	46,0 (41,0-52,0)	66,0 (47,0-68,0)
<i>p</i>	0,177	0,845
SGA (n=12)		
Normal	60,5 (56,0-61,0)	68,00 (58,0-70,0)
PR	45,5 (40,0-55,0)	54,50 (49,0-66,0)
CS	-	-
<i>p</i>	<b>0,006</b>	<b>0,027</b>
LGA (n=4)		
Normal	47,0 (47,0-47,0)	68,0 (68,0-68,0)
PR	56,0 (52,0-60,0)	65,5 (62,0-69,0)
CS	51,0 (51,0-51,0)	55,0 (55,0-55,0)
<i>p</i>	0,259	0,407
<b>Postnatal 3. ay GMs</b>		
AGA (n=35)		
FMs yok	50,0 (41,0-59,0)	62,0 (47,0-69,0)
FMs var	51,0 (42,0-61,0)	65,0 (51,0-76,0)
<i>p</i>	0,754	0,138
SGA (n=12)		
FMs yok	44,0 (40,0-44,0)	50,0 (49,0-62,0)
FMs var	55,0 (45,0-61,0)	59,0 (50,0-70,0)
<i>p</i>	<b>0,012</b>	0,138
LGA (n=4)		
FM yok	51,00 (51,00-51,00)	55,00 (55,00-55,00)
FM var	52,00 (47,00-60,00)	68,00 (62,00-69,00)
<i>p</i>	0,655	0,180

GMs: spontan motor hareketler, HINE: Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi, Med (min-maks): median (minimum-maksimum), AGA: *appropriate for gestational age*, SGA: *small for gestational age*, LGA: *large for gestational age*, PR: zayıf repertuar, CS: kramp senkronize, FMs: *fidgety* hareketler

Geç preterm bebeklerin gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları grupları (AGA-SGA-LGA) içinde postnatal 1. ay ve 3. ay GMs değerlendirmeleri ile HINE skorları arasındaki ilişki

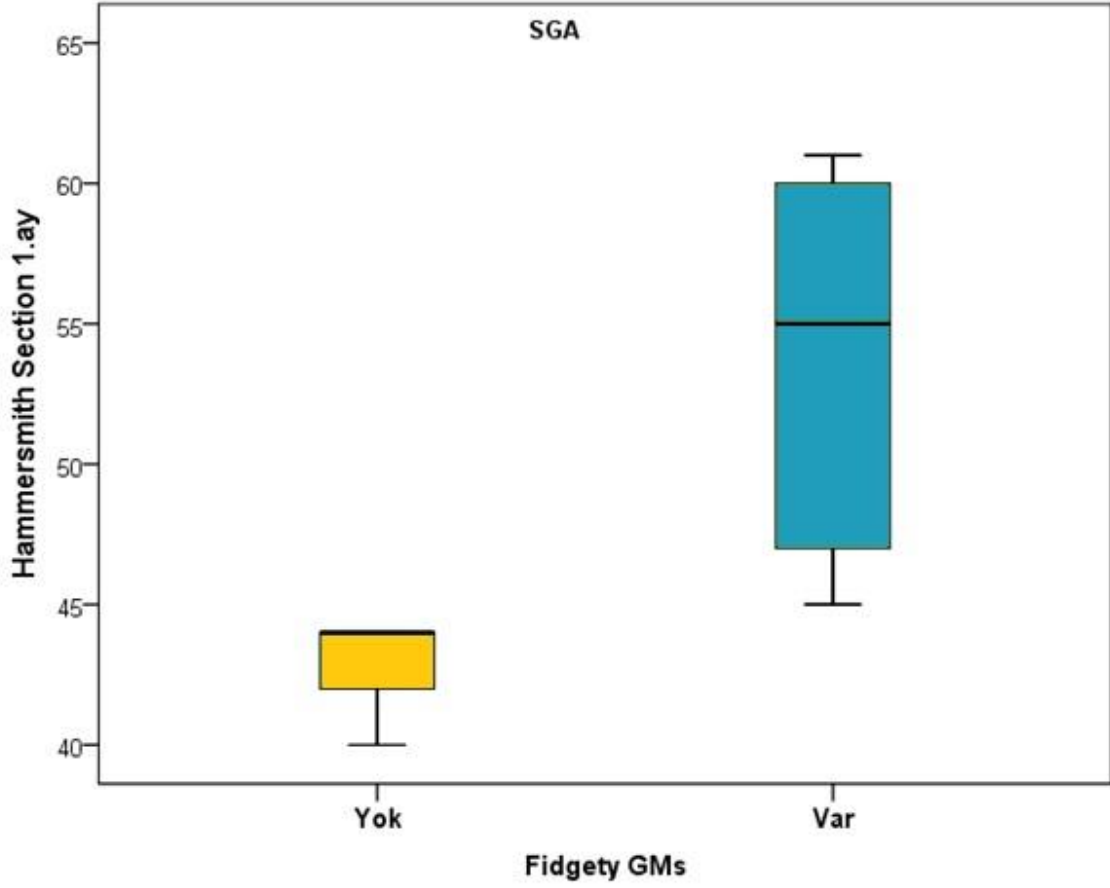
incelendiğinde; SGA bebeklerin postnatal 1. ayda ve 3. ayda GMs ve HINE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. SGA bebeklerde 1. ve 3. ay HINE skoru diğer gruplara göre daha düşük bulundu ( $p=0,006$ ,  $p=0,027$ ). Postnatal 1. ayda GMs değerlendirmesine göre normal olan ve FMs izlenen grupta HINE skorları daha yüksek bulundu (Tablo 4.10).



GMs: spontan motor hareketler, N: normal, PR: zayıf repertuvar, SGA: *small for gestational age*

#### Şekil 4.7: Geç preterm SGA bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skoru ve 1. ay GMs değerlendirmesi arasındaki ilişki

Postnatal 1. ay GMs değerlendirmesi normal olarak değerlendirilen SGA geç preterm bebeklerin HINE skorları 1. ve 3. ayda, PR olarak değerlendirilen SGA gruba göre daha yüksek bulundu (Şekil 4.7).



**Şekil 4.8: Geç preterm SGA bebeklerin postnatal 1. ay HINE skoru ve 3. aydaki *fidgety* hareket değerlendirme arasındaki ilişki**

Postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs olmayan hastaların, geriye dönük olarak 1. ay HINE skorlarına bakıldığında; FMs olmayan grubun 1. ay HINE skoru FMs olan gruba göre daha düşük bulundu ( $p=0,012$ ) (Şekil 4.8).

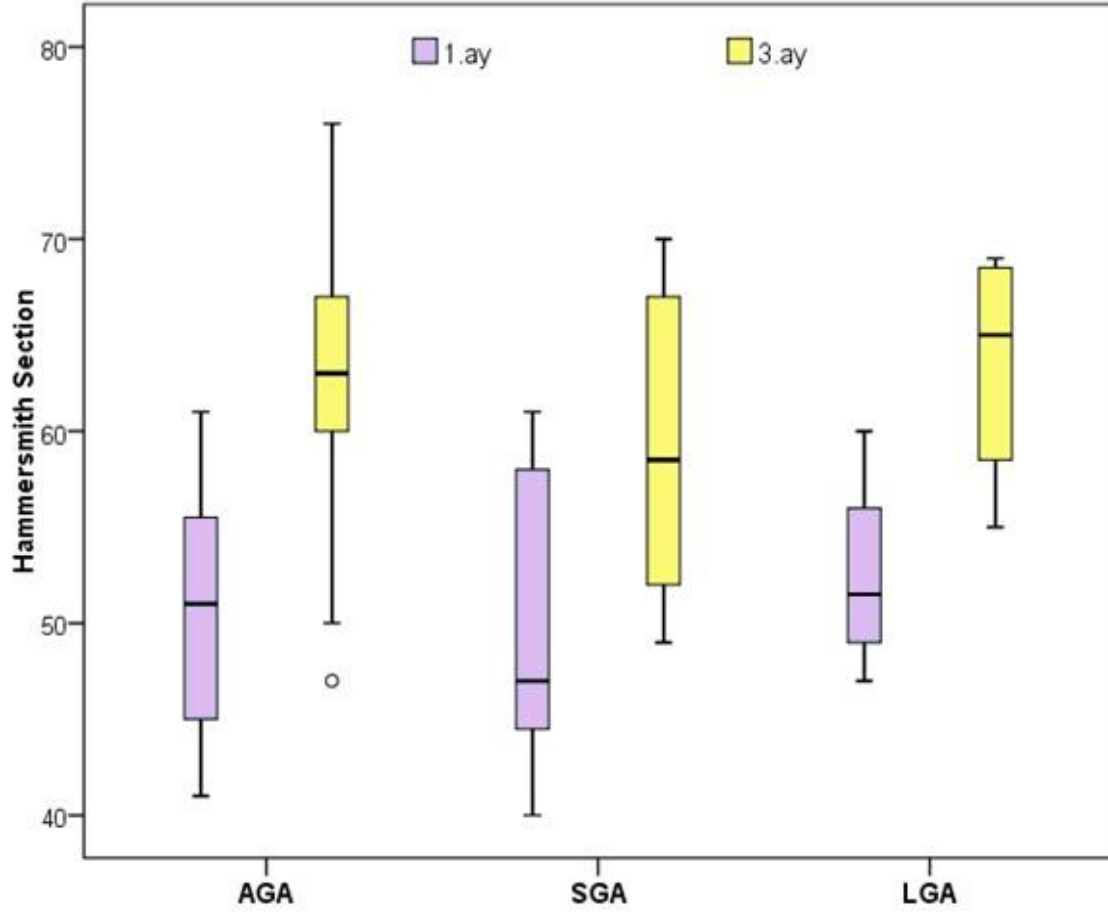
**Tablo 4.11: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal, düşük veya yüksek olan (AGA-SGA-LGA) geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları**

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı	HINE 1. ay		HINE 3. ay	
	Ortalama ± SS	Med (min-maks)	Ortalama ± SS	Med (min-maks)
AGA (n=35)	50,5 ± 5,7	51,0 (41,0-61,0)	62,5 ± 6,5	63,0 (47,0-76,0)
SGA (n=12)	50,5 ± 7,6	47,0 (40,0-61,0)	59,1 ± 7,7	58,5 (49,0-70,0)
LGA (n=4)	52,5 ± 5,5	51,5 (47,0-60,0)	63,4 ± 6,5	65,0 (55,0-69,0)
<i>p</i>		0,823		0,281

SS: standart sapma, Med (min-maks): median (minimum-maksimum), HINE: Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi, AGA: *appropriate for gestational age*, SGA: *small for gestational age*, LGA: *large for gestational age*

Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı (AGA-SGA-LGA) ile postnatal 1. ve 3. ay HINE skorları arasında anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 4.11).

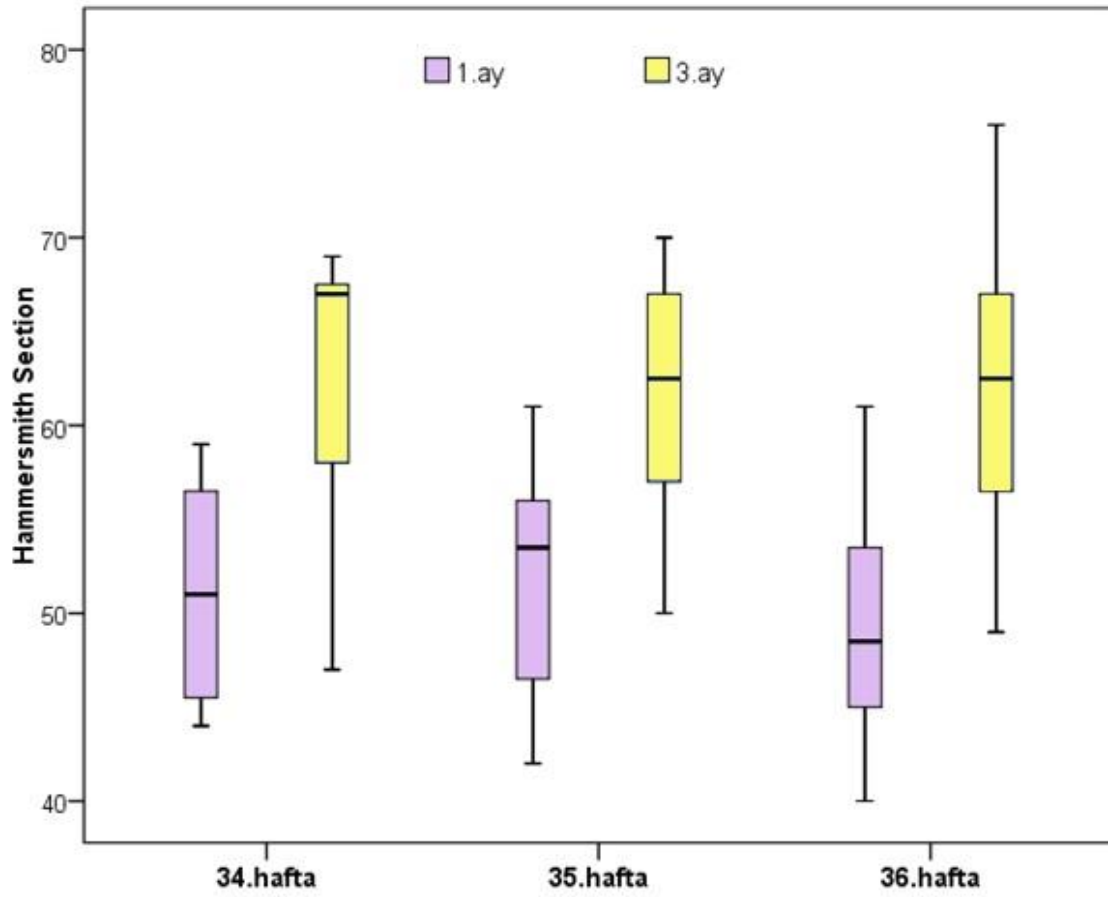




AGA: *appropriate for gestational age*, SGA: *small for gestational age*, LGA: *large for gestational age*

**Şekil 4.9: Gebelik haftasına göre doğum ağırlığı normal, düşük veya yüksek olan (AGA-SGA-LGA) geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları**

Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıkları üç grupta AGA-SGA-LGA olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; SGA bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları diğer gruplara göre düşük bulundu, istatistiksel fark yoktu (Şekil 4.9).



**Şekil 4.10: Gebelik haftalarına göre postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları**

Gebelik haftalarına göre postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları değerlendirildiğinde; 34-35-36. gebelik haftaları arasında HINE skorunda istatistiksel olarak fark görülmedi (Şekil 4.10).

## 5. TARTIŞMA

Geç preterm bebekler, term bebeklere göre neonatal morbiditeler ve nörogelişimsel problemler açısından artmış risk altındadır (3). Gestasyonel yaş azaldıkça neonatal morbiditelerin riski ve şiddeti artış gösterir (3,4). Geç preterm bebeklerin term bebeklere göre solunumsal ve gastrointestinal problemler, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı, neonatal sepsis, tekrarlayan yatışlar, görme ve işitme problemleri, nörogelişimsel sorunlar ve mortalite açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (3,105).

Geç preterm bebeklerde beslenme problemleri sıklıkla gözlenmekte; beraberinde hiperbilirubinemi ve hipoglisemi riski de artış göstermektedir (20). Preterm bebeklerde görülen beslenme problemleri erken dönemde emme-yutma-solunum koordinasyonunun zayıf olması, nörolojik immatürite, oro-motor tonusun azalması ve immatür emme basıncına bağlı olabilir (18,106). Geç preterm bebeklerde tekrarlayan yatış insidansı term bebeklerden 1,5-3 kat fazladır (76). Literatürde, geç preterm bebeklerde en önemli tekrarlayan yatış nedenleri arasında hiperbilirubinemi ve beslenme problemleri yer almaktadır (1,17,19). Bizim çalışmamızda en sık görülen neonatal morbiditeler sırasıyla hiperbilirubinemi (%43,1), YGT (%35,3), tekrarlayan yatışlar (%23,6) ve beslenme problemi (%11,8) idi. Tekrarlayan yatışlar içinde en sık hiperbilirubinemi (n=10, %19,6) saptandı. Ciddi hiperbilirubinemi ve/veya İVH, nörogelişimsel gerilik açısından risk oluşturur (85). Bizim çalışmamızda ciddi hiperbilirubinemi ve İVH gözlenmemiş olup, hiperbilirubinemi saptanan tüm hastalarda fototerapi ihtiyacı olduğu görüldü.

Preterm SGA bebekler neonatal morbiditeler açısından yüksek riskli olabilir. Geç preterm SGA bebeklerde neonatal morbiditeleri inceleyen bir çalışmada, geç preterm AGA bebeklere göre SGA bebeklerde solunum sistemi ilişkili morbiditeler daha az görülürken; hipotermi, beslenme problemleri, hipoglisemi ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış sıklığının arttığı gösterilmiştir (21,107). Bizim çalışmamızda AGA ve SGA geç preterm bebekler arasında neonatal morbiditeler açısından anlamlı fark görülmedi. Literatürde preterm SGA bebeklerde mortalitenin AGA preterm bebeklere göre 1,2-3,5 kat arttığı gösterilmiştir (107). Çalışmamızda mortalite görülmedi.

İleri anne yaşı, oligohidramniyoz/polihidramniyoz, diyabet, hipertansiyon/preeklampsi, trombofili, plasenta yerleşim bozuklukları, sigara-ilaç maruziyeti ve maternal enfeksiyonlar gibi maternal komorbiditeler preterm ve geç preterm doğuma neden olabilir (5). Bu maternal risk faktörleri aynı zamanda neonatal morbiditeler ile de ilişkilidir. Bizim çalışmamızda en

sık görülen maternal risk faktörleri sırasıyla ileri anne yaşı (%21,6), GDM (%21,6), maternal enfeksiyonlar (%21,6) ve hipertansiyon (%17,6) idi. Gestasyonel diyabet; fetal makrozomi, hipoglisemi, RDS, YGT, polisitemi, hiperbilirubinemi, kardiyomiyopati, konjenital anomaliler ve beklenmeyen fetal ölümlere neden olabilir. Aynı zamanda GDM'li anne bebekleri uzun dönemde nörokognitif gelişim ve metabolik bozukluklar açısından riskli bulunmuştur (5). Gestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinde meydana gelen fetal hiperinsülinizm, fetal hipoksiye neden olarak anormal GMs görülmesine de neden olabilir. Gestasyonel diyabetin nörodavranışsal bozukluklar, kognitif problemler, motor gelişim geriliği, OSB, şizofreni ve DEHB gibi uzun dönem nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik sorunların riskini arttırdığı da gösterilmiştir (108). Anormal GMs prevalansı çalışmalar arasında önemli ölçüde değişkenlik gösterir. Yüksek riskli bebeklerde; İUBK veya kraniyal USG'de beyin lezyonu olanlarda %45-100 arasında değişirken; düşük riskli bebeklerde; kraniyal USG'de geçici ekodansite veya Evre I İVH görülen preterm ve term bebeklerde, komplike olmayan bir gebelik veya doğum sonrası doğan preterm bebeklerde prevalans %0-17 arasında bulunmuştur (109,110). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, anormal GMs etiyojileri incelediğinde; kraniyal USG'de perinatal beyin lezyonlarının varlığı; hipoksik bebeklerde nörolojik sekel varlığı; İUBK olan bebeklerde; kronik akciğer hastalığı, sepsis ve beyin malformasyonu varlığında; maternal diyabetin fetüs ve bebekler üzerinde intrauterin dönemdeki etkisine bağlı olarak anormal GMs görülebildiği saptanmıştır (111,112). Tip 1 DM tanısı ile izlenen annelerin prenatal dönemde ve postnatal bebeklerin izleminde GMs'nin değerlendirildiği bir çalışmada, GMs normal olan grupta 10. ayda nörogelişimsel olarak bebeklerin normal oldukları, GMs anormal olan grupta ise 10. ayda Bayley skorunun düşük olduğu görülmüştür (113). Bizim çalışmamızda GDM ile postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs yokluğu arasında anlamlı ilişki bulundu ( $p=0,023$ ). Çalışmalarda FMs yokluğu ve düşük HINE skoru, düzeltilmiş term yaşta görülen anormal beyin MR bulguları ile ilişkili bulunmuştur (15). Beyin MR'da gözlenen beyaz cevher anormallikleri, postnatal 3. ayda FMs yokluğu ile; derin gri cevher anormallikleri ise postnatal 3. aydaki düşük HINE skoru ilişkilendirilmiştir (15). Bu nedenle çalışmamızda FMs yokluğu izlenen riskli bebeklerde nörogelişimsel takip, nörogörüntüleme ile değerlendirme ve uzun dönem izlemin önem taşıdığını düşünmekteyiz.

Literatürde, gestasyonel hipertansiyon/preeklampsi durumlarında İUBK ve respiratuvar morbiditelerin riskinde artış gözlenmiştir (31). Trombofili ise geç preterm doğum ve açıklanamayan fetal büyüme kısıtlılığı ile ilişkilendirilmiştir (33). Maternal enfeksiyonlar,

nörolojik komplikasyonlar açısından artmış risk yaratır. Gestasyonel yaştan bağımsız olarak erken dönemde, özellikle amniyotik sıvı kaynaklı enfeksiyonlar, immatür beyinde hasara yol açan en önemli prenatal risk faktörü olarak tanımlanmıştır (39). Çalışmamızda; polihidramniyoz, ablasyo plasenta ve trombofili öyküsü olan anne yoktu; maternal risk faktörleri ile diğer neonatal morbiditeler arasında istatistiksel ilişki gözlenmedi.

Anormal plasental histopatolojik bulguların neonatal morbiditeler ve nörogelişim üzerine etkisi bulunmakta, maternal risk faktörleri de bu süreci etkileyebilmektedir (6). Çalışmamızda en sık gözlenen anormal plasental histopatolojik bulgular sırasıyla inflamasyon (%21,6), plasentomegali (%21,6) ve maternal uterin malperfüzyon (%7,8) idi. Perivillöz fibrin birikimi ve fetal obliteratif vaskülopati gözlenmedi. Ek olarak 36 geç preterm bebekte (%70,5) maternal risk faktörü mevcuttu ve bunların %50'sinde (n=18) anormal plasental histopatolojik bulgu (7 inflamasyon, 7 plasentomegali, 3 maternal uterin malperfüzyon, 1 plasenta previa) gözlendi. Prenatal dönemden itibaren risk faktörü olan geç preterm bebeklerin plasental histopatolojilerinin değerlendirilmesi, kısa ve uzun dönem izlemde yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda plasenta histopatolojisi ile neonatal morbiditeler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; anormal plasental histopatolojik bulgu varlığında (inflamasyon, plasentomegali, maternal uterin malperfüzyon) hiperbilirubineminin daha sık olduğu görüldü (p=0,014). Bu grupta özellikle SGA ve LGA bebeklerin bulunduğu gözlendi, hiperbilirubineminin sık görülmesinin postnatal dönemde beslenme sorunları ile de ilişkili olabileceği düşünüldü. Hiperbilirubinemi, geç preterm bebeklerin genel bir sorunu olsa da, bu bebeklerde plasental histopatolojilere dikkat edilmesi, risklerin belirlenerek yakın izlem planlanması önemli olabilir. Çin'de yapılan bir çalışmada koryoamniyonit ile neonatal hiperbilirubinemi görülme sıklığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (114). COVID enfeksiyonu geçiren ve plasental malperfüzyon gözlenen annelerin bebeklerinde de hiperbilirubinemi sıklığının arttığı bildirilmiştir (115). Çalışmamızda diğer neonatal morbiditeler ile anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı, postnatal dönemde bebeği etkileyebilir ve olası neonatal morbiditeler ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçların öngörülmesi açısından yol gösterici olabilir (9). Roescher ve arkadaşlarının çalışmasında, küçük preterm bebeklerde anormal plasental histopatolojik bulguların, postnatal ilk iki haftada GMs sonuçları ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada doğumdan kısa süre sonra plasenta ilişkili risk

faktörlerinin nörolojik sonuçlar üzerine etkisinin tanımlanması için erken olduğu; küçük preterm bebeklerde erken dönemde beyin fonksiyonunu etkileyen düşük gebelik yaşı, doğum ağırlığı, hastalığın şiddeti veya mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi birçok faktörün GMs kalitesini etkileyebileceği belirtilmiştir (116). Çalışmamızda geç preterm bebeklerde postnatal 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda GMs değerlendirildi, anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı ile istatistiksel olarak ilişki bulunmadı. Bu durumun erken dönemde GMs'i etkileyebilecek klinik bulgular ve diğer risk faktörleri ile de ilişkili olabileceği; nörolojik değerlendirme için uzun dönem izlemin önemli olduğu düşünüldü.

Diyabetik anne bebeklerinde gebelik haftasına göre yüksek doğum ağırlığı veya makrozomi görülebilmektedir ve gestasyonel diyabet varlığında plasentomegali sıklığı artmıştır (117). Clapp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, plasental ağırlık ile doğum ağırlığı arasında korelasyon olduğu gösterilmiş ve (118) literatürdeki diğer çalışmalarda GDM ile plasentomegali arasında ilişki bulunmuştur (119,120). Plasentomegali etiyolojisinde yer alan GDM, anormal GMs ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda; geç preterm bebeklerde postnatal 1. ay GMs değerlendirmesinde GMs normal olarak değerlendirilen grupta 21 hastanın 13'ünde (%48,1), PR olarak değerlendirilen 26 hastanın 12'sinde (%44,4) anormal plasental histopatolojik bulgu izlendi. Plasental histopatoloji etiyolojisinde yer alan GDM, hipertansiyon gibi durumların nörolojik değerlendirmeleri etkilediği görüldü. GDM ile postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FM's yokluğu ile anlamlı ilişki vardı (p=0,023). Çalışmamızda LGA olan 4 bebeğin 3'ünün annelerinde GDM olduğu görüldü ve LGA bebeklerin tümünde plasentomegali gözlemlendi. Literatürde LGA bebekler ve nörogelişimsel sonuçlar ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır; ancak riskli bir grup olan LGA bebeklerin erken ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçları açısından takipleri önemli olabilir.

Akut koryoamniyonit; geç preterm bebeklerde sepsis, RDS, İVH ve uzun dönemde SP ile ilişkili bulunmuştur (116). Kronik inflamasyon ise spontan preterm doğum, SGA, preeklampsi ve fetal ölüm ile ilişkilendirilmiştir (116,121). Koryoamniyonit, 2 yaşa kadar olan dönemde kısa dönem nörogelişimsel bozukluklar açısından belirgin bir risk faktörü değilken; anormal plasental histopatolojik bulgunun genişliğinden bağımsız olarak 10 yaş civarında SP, OSB ve epilepsi açısından riskin belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (18). Maternal hipertansiyonda perivillöz fibrin birikimi görülebilir ve bu durum preterm doğum, İUBK, uzun dönem nörogelişimsel bozukluklar ve mortalite ile ilişkilidir. Preeklampsi ve preeklampsiye sekonder görülen maternal uterin malperfüzyon ve plasental yetmezlik; SGA doğuma neden olabilir (22). SGA bebeklerde 4 yaşta nörogelişimsel problemler daha sık

görülmektedir (88,122). Ueda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal uterin malperfüzyon izlenen gebeliklerde, bebeklerde 10-40 aylıkta nörogelişimsel gerilik gözlenmiştir (123). Plasental fetal vasküler lezyonların varlığında bebekte nörolojik problemler görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (6,54). Çalışmamızda, SGA geç preterm bebeklerde anormal plasental histopatolojilerden maternal uterin malperfüzyon daha sık görüldü (%25) ve bu bebeklerin annelerinin prenatal takiplerinde hipertansif seyrettiği gözlemlendi. AGA bebeklerde %45,7 normal plasental histopatolojik bulgular izlenirken; inflamasyon %28,6, plasentomegali %20, maternal uterin malperfüzyon %2,9 oranında gözlemlendi. AGA bebeklerde de yüksek oranda anormal plasental histopatolojik bulgu görülmesi, izlemde bu bebeklerde de kısa ve uzun dönem riskler açısından uyarıcı olabilir.

Nörogenez, sinaptogenez ve dendritik proliferasyon ile süren beyin matürasyonu, gebeliğin son haftasında meydana gelir (1,76,85). Erken doğum ile bu süreç kesintiye uğrar. Bu nedenle preterm beyin, henüz yapısal ve fonksiyonel olarak immatür olmasının yanı sıra, daha hassas ve çevresel faktörlerden olumsuz etkilenmeye açık haldedir (17,20,76). Preterm doğum, nörogelişimsel sorunlar için bağımsız bir risk faktörüdür ve uzun dönemde birçok sorun ile ilişkilendirilmiştir (124). Geç preterm bebeklerde beyin hacmi term bebeklere göre %20-30 daha küçük, miyelinizasyon daha az ve giral oluşumlar henüz immatürdür. Bu immatürite, 2 yaşta gözlenen gelişimsel gecikmeler ile ilişkili bulunmuştur (125). Preterm doğan bebeklerde, ilk 5 yaşta nörogelişimsel bozuklukların, term bebeklere göre %36 daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (126).

Sinaptik budanma, dendritik dallanma, kortikospinal yolların gelişimi ve spinal motor nöronlarla bağlantıların oluşturulması ile meydana gelen beyin gelişimi, bebeğin aktivite ve deneyimlerinden etkilenir. Bu nedenle preterm dönem ve yaşamın ilk yılı, bebeğin motor gelişiminde özellikle daha hassas bir dönemdir (83). Geç preterm bebekler, genellikle 2 yaş civarında term bebekleri gelişimsel olarak yakalayabilse de, uzun dönemde kognitif, nöropsikiyatrik, davranışsal, dil ve motor gelişim problemleri açısından risk altındadır; ince ve kaba motor becerileri daha zayıf, IQ skorları ve sosyal becerileri daha düşük bulunmuştur (74,84,127–135). Yapılan bir çalışmada geç preterm bebeklerde; dil problemleri (%32,4), DEHB (%23,5), öğrenme güçlüğü (%22,1), gelişimsel koordinasyon bozuklukları (%19,1), entellektüel bozukluk (%17,6), OSB (%13,2) tespit edilmiştir (76). Okul çağında ise okuma, dil, iletişim ve problem çözme becerileri, term olarak doğanlara göre daha zayıf bulunmuştur. Ek olarak, ileri dönemde preterm bebeklerin özel eğitim ihtiyacının daha fazla

olduğu tespit edilmiştir (136–139). Uzun dönem kognitif sorunlar açısından preterm bebeklerin yakın takibi önemlidir.

Nörogelişimsel sorunların belirlenmesi ve erken müdahalelerden fayda sağlanmasında; GMs değerlendirmesi, HINE ölçeği ve nörodavranışsal değerlendirme önemli rol oynar. Erken dönemde SP riskinin ve nörogelişimsel sorunların belirlenebilmesinde GMs ölçeği kullanılmaktadır. Özellikle postnatal 3. ayda değerlendirilen FMs'nin ileride karşılaşılabilecek nörogelişimsel problemlerin ön görülmesinde prediktif değeri oldukça yüksektir (96,140). Preterm bebeklerde postnatal 3. ayda HINE ve GMs'in değerlendirildiği bir çalışmada da; iki nörolojik değerlendirme yönteminin kullanılmasının ileri dönemde nörogelişimsel sorunları öngörmede yüksek düzeyde belirleyici olduğu gösterilmiştir (104). Prematüritenin GMs'in kalitesi üzerine etkisine yönelik tartışmalar bulunmaktadır. Preterm bebeklerin genel durumu iyi olsa bile, term bebeklere göre GMs kalitesi değişiklik gösterir. Yüz yetmiş beş preterm bebeği içeren çalışmada, hafif derecede anormal GMs prevalansının term bebeklere göre yüksek olduğu görülmüştür. SGA küçük preterm bebekleri de içeren bu çalışmada, bebeklerin yaklaşık yarısında, term döneme ulaştıklarında ve 3. ayda anormal GMs gözleendiği görülmüştür. Term dönemde ve postnatal 3. ayda anormal GMs ile 1 yaşındaki nörolojik sonuçlar arasında ilişki bulunmazken, 1. yılda psikomotor gelişim arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (141). Çalışmamızda geç preterm bebeklerde postnatal 1. ay GMs değerlendirmesinde PR daha sık izlendi, geç preterm bebeklerin 16'sında postnatal 3. aydaki GMs değerlendirmesinde FMs izlenmedi. Özellikle SGA olan geç pretermelerde de PR hareketler ve FMs yokluğu daha sık görüldü.

HINE, postnatal 5 aydan önce, özellikle beyin MR ile birlikte değerlendirildiğinde, nörogelişimsel problem görülme riskini belirleyebilmesi açısından değerli bir skorum sistemidir. Preterm bebeklerde bilişsel performanstaki gecikmelerin tespit edilmesine yardımcı olmaktadır (15). Literatürde; term bebeklerle ilgili çalışmalar mevcut olup HINE skoru için sınır değerler aylara göre farklılık göstermektedir. Adıgüzel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; yüksek riskli bebekler için postnatal 3. ay HINE sınır değerini 64 olarak bildirmiştir (142). Romeo ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada, term bebeklerde HINE skoru için postnatal 3. aydaki sınır değer 57 olarak belirtilmiştir (104). Bir başka çalışmada ise bu sınır değer 56 olarak bildirilmiştir (90). Preterm bebeklerde postnatal 3. ayda HINE ve GMs'in değerlendirildiği çalışmada; GMs değerlendirilmesinde FMs olmaması ve HINE skoru sınır değerinin 50 olmasının uzun dönem nörogelişimsel sorunlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (104). Bizim çalışmamızda postnatal 3. aydaki HINE



değerlendirmesi için sınır değer 57 olarak belirlendi. HINE ölçeğinin erken dönemde kullanımı ve preterm bebekler için belirlenmiş sınır değerleriyle ilgili literatürdeki çalışmalarda HINE sınır değeri farklılık göstermektedir. Özellikle geç preterm bebekleri de içeren geniş çalışma gruplarında ileri araştırmalar planlanabilir.

Nörogelişimsel sorunların tespitine yönelik olarak çalışmamızda HINE ve GMS değerlendirmesi kullanıldı. Çalışmamızda geç preterm bebeklerde postnatal 1. ay GMS değerlendirmesinde PR daha sık izlendi. Literatürde preterm bebeklerde nörolojik immatürite ve GMS oluşumunda temel mekanizma olan santral patern oluşumu (*central pattern generator-CPG*) aktivitesinde azalmaya bağlı olarak PR hareketler daha sık gözlenmiştir. PR hareketler izlemde %94 olasılıkla normale dönüşebilmektedir. Ancak PR hareketler term ve özellikle preterm bebeklerde sık görülebilen bir hareket paterni olduğundan, öngörücü değeri düşüktür. Bu nedenle postnatal 3. ayda yapılan FMS değerlendirmesi daha değerlidir (13,83,86,94,98). Çalışmamızda takip edilen 51 geç preterm bebeğin 16'sında postnatal 3. aydaki GMS değerlendirmesinde FMS izlenmedi. Özellikle SGA olan geç pretermelerde PR hareketler ve FMS yokluğu daha sık görüldü ve bu bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları AGA ve LGA bebeklere göre daha düşük bulundu ( $p=0,006$ ,  $p=0,027$ ). SGA bebeklerde anormal GMS prevalansı iki çalışmada %41 ve %78 olarak bildirilmiştir (109,143).

Postnatal 3. ay GMS değerlendirmesinde FMS olmayan SGA hastaların, geriye dönük olarak 1. ay HINE skorlarına bakıldığında; postnatal 1. aydaki HINE skorları FMS olan gruba göre daha düşük bulundu ( $p=0,012$ ). Chatziioannidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SGA bebeklerin postnatal 6. ve 12. ayda bakılan HINE skorları, AGA bebeklere göre düşük bulunmuştur (92). Karagianni ve arkadaşlarının AGA ve SGA bebeklerde yürüttüğü prospektif bir çalışmada, SGA bebeklerin HINE skorları AGA bebeklere göre daha düşük bulunmuş, ancak iki grup arasında istatistiksel olarak fark görülmemiştir (144). Çalışmamızda FMS olmayan geç preterm SGA bebeklerin postnatal 1. ve 3. ay HINE skorları AGA ve LGA bebeklere göre daha düşük bulundu. SGA bebeklerde maternal uterin malperfüzyon gibi anormal plasental histopatolojilerin sık görüldüğü de göz önüne alınırsa, özellikle preterm SGA bebeklerde plasental histopatolojilerin belirlenmesi, nörogelişimsel ve kognitif problemler açısından uzun dönem izlem önem taşımaktadır.

Literatürde postnatal 3. ay GMS değerlendirmesinde FMS normal ve anormal olan gruplar ile HINE skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (142). Dicanio ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada anormal GMs görülen bebeklerde HINE skorlarının daha düşük olduğu gözlenmiştir (10). Çalışmamızda, postnatal 1. ay GMs değerlendirmesi PR veya CS olan grupların HINE skoru normal GMs görülen gruba göre daha düşük izlendi ( $p=0,016$ ). Ayrıca postnatal 3. ay HINE skorunun, 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs görülmeyen bebeklerde, FMs görülen bebeklere göre literatürle uyumlu olarak daha düşük olduğu görüldü ( $p=0,023$ ). Postnatal 1. ay GMs değerlendirmesinde normal ve CS olan gruplar arasında ise istatistiksel olarak fark görülmedi ve bu durum CS olan gruptaki hasta sayısının azlığı ile ilişkilendirildi. CS hareketler özellikle SP'nin erken dönemde tanınması için uyarıcıdır (29). Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken dönemde CS hareket varlığı ile olumsuz nörogelişimsel sonuçlar ve SP sıklığında artış ile ilişki gözlenmiştir (145). Romeo ve arkadaşları, FMs gözlenen preterm bebeklerde HINE skorunu daha yüksek saptamıştır (104). Bu nedenle erken dönem nörolojik değerlendirmede anormal GMs saptanan bebeklerin izlemine devam edilmeli, nörolojik takip ve erken müdahale planlanmalıdır.

Cho ve arkadaşlarının 17189 gebede, term ve geç preterm ikiz bebekler arasında kısa ve uzun dönem morbiditelerin karşılaştırıldığı çalışmalarında; geç preterm dönemde doğan bebeklerin uzun dönemde nörogelişimsel sorunlar açısından daha riskli olduğu görülmüştür (37). Ward ve arkadaşlarının geç preterm tekil ve ikiz bebekleri karşılaştırdığı çalışmada ise, ikiz eşi olan geç preterm bebekler, tekil bebeklere göre neonatal morbiditeler açısından daha riskli bulunmuştur (36). Çalışmamızda 15 (%29,4) ikiz doğum oldu ve toplamda 30 ikiz eşi bebek takip edildi. Çalışmamızın sonucunda, tekil ve ikiz geç preterm bebekler arasında neonatal morbiditeler açısından fark izlenmedi. Ayrıca ikiz eşi olan geç preterm bebekler ile tekil geç preterm bebekler arasında FMs yokluğu ( $p=0,112$ ) ve postnatal 1. ay ( $p=0,237$ ) ve 3. ay ( $p=0,801$ ) HINE skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak bu bebeklerin uzun dönem izleminin nörogelişimsel problemlerin tespit edilmesi açısından önemli olduğu düşünüldü.

Yapılan çalışmalarda, gestasyonel yaş azaldıkça nörogelişimsel problemlerin daha sık görüldüğü, motor gelişim ve iletişim becerilerinin ise ileri gestasyonel haftalara göre daha zayıf seyrettiği bildirilmiştir (85,146). Sejer ve arkadaşları kognitif beceriler açısından gestasyonel yaşın önemini vurgulamıştır (147). Romeo ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada; doğum ağırlığı, gestasyonel yaş ve USG bulguları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (11). Düşük gestasyonel yaş ve düşük doğum ağırlığı kognitif bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (74). Romeo ve arkadaşlarının sağlıklı geç preterm bebeklerde term

döneme ulaştıklarındaki neonatal nörolojik muayenelerinde; özellikle tonus değerlendirmesinde daha düşük skor aldıkları bulunmuştur. Aynı zamanda 34. gebelik haftasında doğan geç preterm bebeklerin, 35-36. gebelik haftalarında doğan geç preterm bebeklere göre daha düşük skor aldığı ve bebeklerin değerlendirmelerinde gestasyonel yaşın da önemli olabileceği vurgulanmıştır (148). Bizim çalışmamızda, gestasyonel haftalara göre erken dönem nörolojik değerlendirme sonuçları, gebelik haftalarına göre değerlendirildiğinde; 34-35-36. haftalarda benzer bulundu.

Ferrari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, perinatal asfiksi ve HİE öyküsü olan term bebeklerde nörogörüntüleme ile tespit edilen patolojiler ile anormal GMs arasında korelasyon görülmüştür. Özellikle CS hareketler ile beyin MR'da santral gri cevher lezyonları ilişkili bulunmuş; aynı zamanda beyin MR bulguları ile birlikte GMs kalitesinin uzun dönem motor sonuçlar için öngörücü olabileceği bildirilmiştir. CS hareketler özellikle preterm ve riskli bebeklerde SP gibi ciddi nörogelişimsel sorunlar için spesifik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir (149). Term bebeklerde neonatal serebral enfarkt durumunda postterm 3-6. haftalarda hareket asimetrisi ve uzun dönemde hemipleji görülmüştür (150). van Iersel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HİE görülen term bebeklerde anormal kraniyal USG bulguları ile postnatal 3. ayda anormal GMs görülmesi ile ilişki bulunmuştur (151). Bu nedenle özellikle preterm ve riskli bebeklerin nöroloji takibine alınması ve izlemde beyin MR gibi ileri düzey nörogörüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi, uzun dönem sorunların tespit edilip gerekli müdahalelerin yapılması açısından önem taşımaktadır.

Prospektif olarak yapılan bu çalışmanın sınırlılıklarından biri; vaka sayımızın 51 olması ve geç preterm bebeklerin postnatal 3 aylık kısa dönem izlenmesi idi. Erken dönemde HINE skoru düşük bulunan veya FMs olmayan riskli gruplarda, daha fazla sayıda vaka içeren nörogörüntüleme yöntemlerinin de eklendiği uzun dönem çalışmalar planlanabilir. Çalışmamızda anormal GMs ve düşük HINE skoru gözlenen hastaların, 18-24 aylıkken uzun dönemde görülebilecek nörogelişimsel problemler açısından da takibi planlandı.

Preterm bebeklerin nörogelişimsel izlemi önem taşımaktadır. Plasental histopatolojiler ile neonatal morbiditeler ve preterm bebeklerin nörogelişimsel sorunları ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Geç preterm bebekler, preterm bebeklere göre daha az riskli olsa da, bu bebeklerde de uzun dönemde nörogelişimsel sorunlar karşımıza çıkabilir. Nörogelişimsel sorunların erken dönemde GMs ve HINE ölçeği gibi standardize edilmiş nörolojik değerlendirme yöntemleri ile özellikle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen

riskli bebeklerde değerlendirilmesi; olası sorunların belirlenerek erken müdahalelerin yapılmasına olanak sağlayabilir. GMs ve HINE değerlendirmeleri sonucunda, postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs olmayan ve/veya HINE skoru düşük tespit edilen geç preterm bebeklerin multidisipliner izlemi ve nörogörüntüleme ile sorunların belirlenmesi; ileride gelişebilecek nörogelişimsel sorunların önüne geçmeye yardımcı olabilir.

Ayrıca intrauterin dönemden başlayarak, postnatal süreci etkileyen plasental patolojiler; preterm bebeklerde neonatal morbiditelerin ve nörogelişimsel sorunların gelişiminde rol oynamaktadır. Preterm bebekler, gebelik haftası ve plasenta özelliklerine bağlı olarak farklı riskler taşıyabilir. Plasental histopatolojik değerlendirme ile olası riskler erken dönemde belirlenebilir, bu nedenle preterm doğumlarda plasenta patolojisinin gönderilmesi, riskli preterm bebeklerin yakın takibi ve nörogelişimsel izlemi büyük önem taşımaktadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya Kasım 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında doğan geç preterm 51 bebek doğum sıralarına göre dahil edildi.
2. Çalışmaya dahil edilen 51 bebeğin 33'ü (%64,7) kız, 18'i (%35,3) erkekti, ortalama doğum ağırlıkları  $2556 \pm 546$  (1745-4380) gr idi.
3. Gebelik haftasına göre doğum ağırlıklarına bakıldığında; 51 geç preterm bebeğin 35'i AGA (%68,6), 12'si SGA (%23,5), 4'ü LGA (%7,8) idi.
4. Neonatal morbiditeler içinde en sık solunumsal problemler (%43,1), ağırlıklı olarak da yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) (%35,3) gözlemlendi. Ayrıca hiperbilirubinemi (%43,1), beslenme problemi (%11,8), hipoglisemi (%9,8), enfeksiyonlar (%9,8) ve polisitemi (%7,8) görüldü. Çalışmamızda pnömoni, hipotermi, İVH ve mortalite gözlenmedi.
5. Çalışmada 51 geç preterm bebeğin 15'ine yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takipleri sırasında kraniyal USG yapıldı. Tüm USG'ler izlemde normal olarak raporlandı.
6. Tüm bebeklerin hastanede yatış süreleri ortalama  $3,88 \pm 3,122$  (1-15) gün olup, bu bebeklerin 12'sinin (%23,5) takiplerinde yeniden hastaneye yattığı gözlemlendi. En sık tekrarlayan yatış nedeni hiperbilirubinemiydi (n=10, %19,6). Tekrarlayan yatışlarda ayrıca enfeksiyonlar (COVID enfeksiyonu (n=2), HSV enfeksiyonu (n=2)), beslenme problemi (n=1) ve apne (n=1) gözlemlendi.
7. Geç preterm bebeklerin annelerinin 36'sında (%70,6) maternal risk faktörleri olduğu görüldü. En sık görülen maternal risk faktörleri ileri anne yaşı (>35 yaş) (%21,6), gestasyonel diyabet (GDM) (%21,6), maternal enfeksiyonlar (%21,6) ve hipertansiyon (%17,6) idi. Maternal hipotiroidi 12 hastada (%23,5) izlendi. Çoğul gebelik oranı %29,4 (n=15) idi ve tüm çoğul gebelikler ikiz gebelikti.
8. Plasentanın histopatolojik incelemeleri sonucunda; 27 bebeğin (%52,9) plasentasında anormal plasental histopatolojik bulgu saptandı. Altı ayrı kategoride değerlendirilen anormal plasental histopatolojilerden en sık inflamasyon (%21,6) (akut inflamasyon %9,8, kronik inflamasyon %11,8), plasentomegali (%21,6) ve maternal uterin malperfüzyon (%7,8) izlendi. Normal olan grupta, 2 plasentada ek olarak subkoryonik kist izlendi.
9. Geç preterm bebeklerde izlenen neonatal morbiditeler ile plasenta histopatolojisi arasındaki ilişki incelendiğinde; anormal plasental histopatoloji varlığında, daha sık

- hiperbilirubinemi gözlemlendi ( $p=0,014$ ). Diğer morbiditeler ile anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı.
10. Maternal risk faktörleri ile plasenta histopatolojisi arasındaki ilişki incelendiğinde; maternal risk faktörleri ile anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Çalışmada takip edilen gebelerde polihidramniyoz, ablasyo plasenta ve trombofili görülmedi.
  11. Gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları gruplarına (AGA-SGA-LGA) göre plasental histopatoloji bulguları değişim göstermekteydi ( $p=0,001$ ). Buna göre AGA grupta inflamasyon ve plasentomegali daha sık gözlemlendi. SGA bebeklerde maternal uterin malperfüzyon daha sık görülürken, LGA gruptaki tüm bebeklerde plasentomegali izlendi.
  12. Geç preterm bebeklerde anormal plasental histopatolojik bulgu varlığı ile postnatal 1. ve 3. ay HINE skorları ile postnatal 1. hafta, 1. ay ve 3. ayda yapılan GMs değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki görülmedi.
  13. Geç preterm bebeklerde postnatal 1. ay GMs değerlendirmesinde GMs normal olarak değerlendirilen grupta 21 hastanın 13'ünde (%48,1), PR olarak değerlendirilen 26 hastanın 12'sinde (%44,4) anormal plasental histopatolojik bulgu izlendi. CS olarak değerlendirilen grupta ise plasental histopatolojik bulgu varlığı dağılımı eşitti ( $n=2$ , %50).
  14. Geç preterm bebeklerde postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs olan grupta 35 hastanın 19'unda (%70,4) anormal plasental histopatolojik bulgu izlenirken, FMs olmayan grupta plasental histopatolojik bulgu varlığı dağılımı eşitti ( $n=8$ , %50).
  15. Geç preterm bebeklerde neonatal morbiditeler ile postnatal 3. aydaki FMs değerlendirmesi arasında ilişki görülmedi.
  16. Geç preterm bebeklerin annelerinde görülen maternal risk faktörleri ile postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs varlığı arasında ilişki incelendiğinde; GDM varlığının FMs görülmemesi ile ilişkili olduğu belirlendi. Buna göre GDM olan annelerin bebeklerinde ( $4/11=36,4\%$ ) daha yüksek oranda FMs yokluğu saptandı ( $p=0,023$ ).
  17. Çalışmamızda ikiz ve tekil geç preterm bebeklerdeki FMs görülme oranları arasında istatistiksel fark bulunmadı ( $p=0,112$ ). Ek olarak ikiz eşi ve tekil olan geç preterm bebekler arasında postnatal 1. ve 3. ay HINE skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p=0,237$ ,  $p=0,801$ ).
  18. Geç preterm bebeklerin HINE ve GMs skorlarının postnatal 1. ay ve 3. ayda aralarındaki ilişki incelendiğinde; 1. ay GMs ve HINE skoru ile, 3. ay GMs ve HINE skoru arasında

istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Buna göre 1. ay HINE skorunun, 1. ay GMs değerlendirmesi normal olan bebeklerde, PR olarak değerlendirilen bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0,016$ ). Ayrıca 3. ay HINE skorunun, 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs görülmeyen bebeklerde, FMs görülen bebeklere göre daha düşük olduğu izlendi ( $p=0,023$ ). GMs 1. ay değerlendirmesinde normal ve CS olan gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmedi.

19. Geç preterm bebeklerin postnatal 1. ay HINE skoru ve GMs skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Buna göre; postnatal 1. ay HINE skorunun, 1. ay GMs değerlendirmesi normal olan bebeklerde, PR ve CS olarak değerlendirilen bebeklere göre daha yüksek olduğu görüldü ( $p<0,05$ ).
20. Geç preterm bebeklerin postnatal 3. ay HINE skorunun, 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs görülmeyen bebeklerde, FMs görülen bebeklere göre daha düşük olduğu saptandı ( $p=0,023$ ).
21. Geç preterm bebeklerin gebelik haftasına göre doğum ağırlıkları grupları (AGA-SGA-LGA) içinde postnatal 1. ay ve 3. ay GMs değerlendirmeleri ile HINE skorları arasındaki ilişki incelendiğinde; SGA bebeklerin postnatal 1. ayda ve 3. ayda GMs ve HINE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. SGA bebeklerde 1. ve 3. ay HINE skoru diğer gruplara göre daha düşük bulundu ( $p=0,006$ ,  $p=0,027$ ). Postnatal 1. ayda GMs değerlendirmesine göre normal olan ve FMs izlenen grupta HINE skorları daha yüksek bulundu.
22. Postnatal 3. ay GMs değerlendirmesinde FMs olmayan hastaların, geriye dönük olarak 1. ay HINE skorlarına bakıldığında; FMs olmayan grubun 1. ay HINE skoru FMs olan gruba göre daha düşük bulundu ( $p=0,012$ ).
23. Gebelik haftalarına göre doğum ağırlıkları üç grupta AGA-SGA-LGA olarak ayrı ayrı değerlendirildiğinde; SGA bebeklerin postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları diğer gruplara göre düşük bulundu, istatistiksel fark yoktu.
24. Gebelik haftalarına göre postnatal 1. ay ve 3. ay HINE skorları değerlendirildiğinde; 34-35-36. gebelik haftaları arasında HINE skorunda istatistiksel olarak fark görülmedi.

## 7. ÖNERİLER

Preterm bebeklerde erken dönem nörolojik değerlendirmeler, ileride gelişebilecek nörogelişimsel komplikasyonların öngörülmesi açısından önemlidir. Bu süreci etkileyen faktörler arasında prenatal, natal, postnatal ve maternal risk faktörlerinin belirlenmesi ve plasenta histopatolojisinin değerlendirilmesi; preterm bebeklerde neonatal morbiditelerin azaltılması ve uzun dönem sorunların önlenmesinde önemli rol oynayacaktır.

- Geç preterm riskli bebeklerin, erken dönemde standardize edilmiş nörolojik değerlendirme ölçekleri ve beyin MR gibi ileri nörogörüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi, olası nörogelişimsel sorunların belirlenmesi açısından önemlidir. Erken dönem değerlendirme sonuçlarına göre bu bebeklerin uzun dönem izlenerek ilerideki nörogelişimsel sonuçları ile ilişkisinin araştırılması önerilir.
- Preterm doğumlarda daha geniş hasta grubunda plasentanın makroskobik ve histopatolojik bulgularının incelenerek, plasental patolojilerin preterm bebeklerin kısa ve uzun dönem morbiditeler ve nörogelişimsel sonuçları üzerine etkisinin araştırılması önerilir.
- Erken dönem nörolojik değerlendirmede kullanılan ölçeklerin, term bebeklerde olduğu gibi preterm bebeklerde sınır değer belirlenmesi ve sonuçların objektif hale gelmesi için daha geniş sayıda çalışmalar planlanabilir.



## 8. KAYNAKLAR

1. Sharma D, Padmavathi IV, Tabatabaai SA, Farahbakhsh N. Late preterm: a new high risk group in neonatology. *J Matern Fetal Neonatal Med* 34:2717-2730, 2021.
2. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. *Gomella's Neonatology – Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. Eighth edition. New York, McGraw-Hill, 2020.
3. Vanin LK, Zatti H, Soncini T, Nunes RD, Siqueira LBS. Maternal and fetal risk factors associated with late preterm infants. *Rev Paul Pediatr* 38:e2018136, 2019.
4. Araújo BF, Zatti H, Madi JM, Coelho MB, Olmi FB, Canabarro CT. Analysis of neonatal morbidity and mortality in late-preterm newborn infants. *J Pediatr* 88:259-266, 2012.
5. Tse BC, Block B, Figueroa H, Yao R. Adverse neonatal outcomes associated with pregestational diabetes mellitus in infants born preterm. *Am J Obstet Gynecol MFM* 2:100213, 2020.
6. Gardella B, Dominoni M, Scatigno AL, Cesari S, Fiandrino G, Orcesi S, Spinillo A. What is known about neuroplacentology in fetal growth restriction and in preterm infants: A narrative review of literature. *Front Endocrinol* 13:936171, 2022.
7. Berceanu C, Tetileanu AV, Ofițeru AM, Brătilă E, Mehedințu C, Voicu NL, Szasz FA, Berceanu S, Vlădăreanu S, Navolan DB. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. *Rom J Morphol Embryol* 59:175-186, 2018.
8. Young SM, Benyshek DC. In search of human placentophagy: a cross-cultural survey of human placenta consumption, disposal practices, and cultural beliefs. *Ecol Food Nutr* 49:467-484, 2010.
9. Çakir U, Yildiz D, Kahvecioğlu D, Okulu E, Alan S, Erdeve Ö, Heper AO, Atasay B, Arsan S. Placenta, secret witness of infant morbidities: the relationship between placental histology and outcome of the premature infant. *Turk Patoloji Derg* 35:28-35, 2019.
10. Dicanio D, Spoto G, Alibrandi A, Minutoli R, Nicotera AG, Di Rosa G. Long-term predictivity of early neurological assessment and developmental trajectories in low-risk preterm infants. *Front Neurol* 13:958682, 2022.
11. Romeo DM, Ricci M, Picilli M, Foti B, Cordaro G, Mercuri E. Early neurological assessment and long-term neuromotor outcomes in late preterm infants: a critical review. *Medicina* 56:475, 2020.
12. Zhou J, Li S, Gu L, Zhang X, Tang Z. General movement assessment is correlated with neonatal behavior neurological assessment/cerebral magnetic resonance imaging in preterm infants. *Medicine* 100:27262, 2017.
13. Einspieler C, Peharz R, Marschik PB. Fidgety movements - tiny in appearance, but huge in impact. *J Pediatr* 92:64-70, 2016.
14. Bosanquet M, Copeland L, Ware R, Boyd R. A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Dev Med Child Neurol* 55:418-426, 2013.
15. Harpster K, Merhar S, Priyanka Illapani VS, Peyton C, Kline-Fath B, Parikh NA. Associations between early structural magnetic resonance imaging,

- Hammersmith infant neurological examination, and general movements assessment in infants born very preterm. *J Pediatr* 232:80-86, 2021.
16. Bassil KL, Yasseen AS 3rd, Walker M, Sgro MD, Shah PS, Smith GN, Campbell DM, Mamdani M, Sprague AE, Lee SK, Maguire JL. The association between obstetrical interventions and late preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 210:538.e1-9, 2014.
  17. Karnati S, Kollikonda S, Abu-Shaweesh J. Late preterm infants - Changing trends and continuing challenges. *Int J Pediatr Adolesc Med* 7:36-44, 2020.
  18. Chen S, Shenoy A. Placental pathology and the developing brain. *Semin Pediatr Neurol* 42:100975, 2022.
  19. Mitha A, Chen R, Altman M, Johansson S, Stephansson O, Bolk J. Neonatal morbidities in infants born late preterm at 35-36 weeks of gestation: a swedish nationwide population-based study. *J Pediatr* 233:43-50.e5, 2021.
  20. Huff K, Rose RS, Engle WA. Late preterm infants: morbidities, mortality, and management recommendations. *Pediatr Clin North Am* 66:387-402, 2019.
  21. Fishel Bartal M, Chen HY, Blackwell SC, Chauhan SP, Sibai BM. Neonatal morbidity in late preterm small for gestational age neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 34:3208-3213, 2021.
  22. Chisholm KM, Folkins AK. Placental and clinical characteristics of term small-for-gestational-age neonates: a case-control study. *Pediatr Dev Pathol* 19:37-46, 2016.
  23. Shen Z, Tang Y, Song Y, Shen W, Zou C. Differences of DNA methylation patterns in the placenta of large for gestational age infant. *Medicine* 99:e22389, 2020.
  24. Buck CO, Shabanova V, Taylor SN. Growth patterns among late preterm infants of mothers with diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 35:10116-10123, 2022.
  25. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* 24:3-10, 2019.
  26. Reichman NE, Teitler JO, Moullin S, Ostfeld BM, Hegyi T. Late-preterm birth and neonatal morbidities: population-level and within-family estimates. *Ann Epidemiol* 25:126-132, 2015.
  27. Bhandankar M, Metgud D. Warning signs on short Hammersmith neonatal neurological examination and correlation with Hammersmith infant neurological examination global score in preterm infants - a prospective cohort study. *Indian Pediatr* 20:S097475591600513, 2023.
  28. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 371:75-84, 2008.
  29. Einspieler C, Prechtl HFR, Bos AF, Ferrari F, Cioni G. *Prechtl's Method on the Qualitative Assessment of General Movements In Preterm, Term and Young Infants*. First edition. London, Mac Keith Press, 2008.
  30. Fratto VM, Ananth CV, Gyamfi-Bannerman C. Late preterm neonatal morbidity in hypertensive versus normotensive women. *Hypertens Pregnancy* 35:242-249, 2016.
  31. Soliman Y, Alshaikh B, Alawad E, Akierman A, Elsharkawy A, Yusuf K. Respiratory outcomes of late preterm infants of mothers with early and late onset preeclampsia. *J Perinatol* 40:39-45, 2020.
  32. Hiltunen LM, Laivuori H, Rautanen A, Kaaja R, Kere J, Krusius T, Rasi V, Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth--a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost* 9:71-78, 2011.

33. Jamal A, Hantoshzadeh S, Hekmat H, Abbasi S. The association of thrombophilia with fetal growth restriction. *Arch Iran Med* 13:482-485, 2010.
34. Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 383:1549-1560, 2014.
35. Cristea O, Mohora R, Nastase L, Diaconu A, Stoicescu SM. Respiratory pathology in late preterm infants conceived by in vitro fertilization. *J Med Life* 15:1047-1051, 2022.
36. Ward C, Caughey AB. Late preterm births: neonatal mortality and morbidity in twins vs. singletons. *J Matern Fetal Neonatal Med* 35:7962-7967, 2022.
37. Cho GJ, Cho KD, Kim HY, Ha S, Oh MJ, Won HS, Chung JH. Short-term neonatal and long-term infant outcome of late-preterm twins: nationwide population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 59:763-770, 2022.
38. Schieve LA, Handler A, Hershov R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy: its association with maternal morbidity and perinatal outcome. *Am J Public Health* 84:405-410, 1994.
39. Skworc A, Marciniak S, Sławska H. Influence of infections on the quality of general movements in premature infants. *Early Hum Dev* 148:105118, 2020.
40. Beck C, Gallagher K, Taylor LA, Goldstein JA, Mithal LB, Gernand AD. Chorioamnionitis and risk for maternal and neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 137:1007-1022, 2021.
41. Conde-Agudelo A, Romero R, Jung EJ, Garcia Sánchez ÁJ. Management of clinical chorioamnionitis: an evidence-based approach. *Am J Obstet Gynecol* 223:848-869, 2020
42. Chan GJ, Lee AC, Baqui AH, Tan J, Black RE. Risk of early-onset neonatal infection with maternal infection or colonization: a global systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 10:e1001502, 2013.
43. Prochaska E, Jang M, Burd I. COVID-19 in pregnancy: Placental and neonatal involvement. *Am J Reprod Immunol* 84:e13306, 2020.
44. Thornburg KL, Louey S. Uteroplacental circulation and fetal vascular function and development. *Curr Vasc Pharmacol* 11:748-757, 2013.
45. Sun X, Shen J, Wang L. Insights into the role of placenta thickness as a predictive marker of perinatal outcome. *J Int Med Res* 49:300060521990969, 2021.
46. Porro M, Fontana C, Gianni ML, Pesenti N, Boggini T, De Carli A, De Bon G, Lucco G, Mosca F, Fumagalli M, Picciolini O. Early detection of general movements trajectories in very low birth weight infants. *Sci Rep* 10:13290, 2020.
47. Kim CJ, Romero R, Chaemsaithong P, Kim JS. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 213:S53-69, 2015.
48. Markovic S, Zigic Z, Cerovac A, Kunosic S, Lelic M, Dzafic F. Stereological analysis of adolescent placentas and anthropometric characteristics of newborns. *Med Arch* 73:234-239, 2019.
49. Chisholm KM, Heerema-McKenney A, Tian L, Rajani AK, Saria S, Koller D, Penn AA. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology. *Placenta* 39:61-69, 2016.
50. Gilbert-Barnes E. The significance of the placenta in assessment of the newborn. *Crit Rev Clin Lab Sci* 39:139-192, 2002.

51. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS* 126:551-560, 2018.
52. Ericksen K, Fogel J, Verma RP. Placental histopathology in late preterm infants: clinical implications. *Clin Exp Pediatr* 63:48-51, 2020.
53. Wright E, Audette MC, Ye XY, Keating S, Hoffman B, Lye SJ, Shah PS, Kingdom JC. Maternal vascular malperfusion and adverse perinatal outcomes in low-risk nulliparous women. *Obstet Gynecol* 130:1112-1120, 2017.
54. Bingham A, Gundogan F, Rand K, Lupton AR. Placental findings among newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Perinatol* 39:563-570, 2019.
55. Devarajan K, Kives S, Ray JG. Placental location and newborn weight. *J Obstet Gynaecol Can* 34:325-329, 2012.
56. Leone A, Ersfeld P, Adams M, Schiffer PM, Bucher HU, Arlettaz R. Neonatal morbidity in singleton late preterm infants compared with full-term infants. *Acta Paediatr* 101:e6-10, 2012.
57. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev* 83:789-794, 2007.
58. Arun Özer E, Demirel G, Tüzün F. Türk Neonatoloji Derneği – Term Yenidoğanda Solunum Sıkıntısı Tanı, Tedavi ve Korunma Rehberi. 2021.
59. Özkan H, Erdeve Ö, Kanmaz Kutman HG. Türk Neonatoloji Derneği - Respiratuvar Distres Sendromu ve Sürfaktan Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.
60. Raju TN. Developmental physiology of late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* 17:126-131, 2012.
61. Özlü F, Tunç A, Yapıcıoğlu Yıldıztaş H. Geç prematüre doğan bebeklerin sorunları. *aktid* 26:521-539, 2017.
62. Çoban A, Türkmen M, Gürsoy T. Yenidoğan Sarılıklarında Yaklaşım, İzlem ve Tedavi Rehberi 2022 Güncellemesi.
63. Bhutani VK. Late preterm births major cause of prematurity and adverse outcomes of neonatal hyperbilirubinemia. *Indian Pediatr* 49:704-705, 2012.
64. Johnson L, Bhutani VK. The clinical syndrome of bilirubin-induced neurologic dysfunction. *Semin Perinatol* 35:101-113, 2011.
65. Lindemann R. Neonatal polycythaemia. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening* 100, 1980.
66. Sarıcı SU, Özcan M, Altun D. Neonatal polycythemia: a review. *Clin Med Rev Case Rep* 3:12, 2016.
67. Asadi S, Bloomfield FH, Harding JE. Nutrition in late preterm infants. *Semin Perinatol* 43:151-160, 2019.
68. Aliefendioğlu D, Çoban A, Hatipoğlu N, Ecevit A, Engin Arısoy A, Yeşiltepe Mutlu G, Baş F, Bideci A, Özek E. Türk Neonatoloji Derneği - Yenidoğanda Hipoglisemi. 2019.
69. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, Kominiarek MA, Reddy U, Bailit J, Branch DW, Burkman R, Gonzalez Quintero VH, Hatjis CG, Landy H, Ramirez M, VanVeldhuisen P, Troendle J, Zhang J. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA* 304:419-425, 2010.
70. Satar M, Engin Arısoy A, Çelik İH. Türk Neonatoloji Derneği – Yenidoğan Enfeksiyonları Tanı ve Tedavi Rehberi 2018 Güncellemesi.
71. Çizmeci MN, Akın MA, Özek E. Türk Neonatoloji Derneği - Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama ve Komplikasyonlarının Tanı ve Yönetimi Rehberi. 2021.

72. Synnes A, Hicks M. Neurodevelopmental outcomes of preterm children at school age and beyond. *Clin Perinatol* 45:393-408, 2018.
73. Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics* 148:e2020032300, 2021.
74. You J, Shamsi BH, Hao Mc, Cao CH, Yang WY. A study on the neurodevelopment outcomes of late preterm infants. *BMC Neurol* 19:108, 2019.
75. Gücüyener K, Kazancı E. Preterm bebeklerde nörogelişim ve uzun süreli prognoz. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 11:110-115, 2015.
76. Palumbi R, Pescechera A, Margari M, Craig F, Cristella A, Petruzzelli MG, Margari L. Neurodevelopmental and emotional-behavioral outcomes in late-preterm infants: an observational descriptive case study. *BMC Pediatr* 18:318, 2018.
77. Hawes J, Bernardo S, Wilson D. The neonatal neurological examination: improving understanding and performance. *Neonatal Netw* 39:116-128, 2020.
78. Ito Y, Ito T, Sugiura H, Kidokoro H, Sugiyama Y, Mizusawa J, Natsume J, Noritake K, Kato Y, Ochi N. Physical functions and gait performance in school-aged children born late preterm. *Early Hum Dev* 163:105478, 2021.
79. Chin EYJ, Baral VR, Ereno IL, Allen JC, Low K, Yeo CL. Evaluation of neurological behaviour in late-preterm newborn infants using the Hammersmith Neonatal Neurological Examination. *J Paediatr Child Health* 55:349-357, 2019.
80. Agyeman-Duah J, Kennedy S, O'Brien F, Natalucci G. Interventions to improve neurodevelopmental outcomes of children born moderate to late preterm: a systematic review protocol. *Gates Open Res* 5:78, 2021.
81. Sarıcı D, Sarıcı Ü. Geç preterm bebeklerde sorunlar. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 11:80-85, 2015.
82. Fernández de Gamarra-Oca L, Ojeda N, Gómez-Gastiasoro A, Peña J, Ibarretxe-Bilbao N, García-Guerrero MA, Loureiro B, Zubiaurre-Elorza L. Long-term neurodevelopmental outcomes after moderate and late preterm birth: a systematic review. *J Pediatr* 237:168-176.e11, 2021.
83. Ustad T, Fjørtoft T, Øberg GK. General movement optimality score and general movements trajectories following early parent-administrated physiotherapy in the neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 163:105488, 2021.
84. Cheong JL, Doyle LW, Burnett AC, Lee KJ, Walsh JM, Potter CR, Treyvaud K, Thompson DK, Olsen JE, Anderson PJ, Spittle AJ. Association between moderate and late preterm birth and neurodevelopment and social-emotional development at age 2 years. *JAMA Pediatr* 171:e164805, 2017.
85. Nakasone R, Fujioka K, Kyono Y, Yoshida A, Kido T, Suga S, Abe S, Ashina M, Nishida K, Tanimura K, Yamada H, Nozu K, Iijima K. Neurodevelopmental outcomes at 18 months of corrected age for late preterm infants born at 34 and 35 gestational weeks. *Int J Environ Res Public Health* 18:640, 2021.
86. Aizawa CYP, Einspieler C, Genovesi FF, Ibidi SM, Hasue RH. The general movement checklist: A guide to the assessment of general movements during preterm and term age. *J Pediatr* 97:445-452, 2021.
87. Kepenek-Varol B, Tanrıverdi M, İşcan A, Alemdaroğlu-Gürbüz İ. The acute effects of physiotherapy on general movement patterns in preterm infants: A single-blind study. *Early Hum Dev* 131:15-20, 2019.
88. Favrais G, Saliba E. Neurodevelopmental outcome of late-preterm infants: Literature review. *Arch Pediatr* 26:492-496, 2019.
89. Apaydın U, Erol E, Yıldız A, Yıldız R, Acar ŞS, Gücüyener K, Elbasan B. The use of neuroimaging, Prechtl's general movement assessment and the

- Hammersmith infant neurological examination in determining the prognosis in 2-year-old infants with hypoxic ischemic encephalopathy who were treated with hypothermia. *Early Hum Dev* 163:105487, 2021.
90. Romeo DM, Ricci D, Brogna C, Mercuri E. Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 58:240-5, 2016.
  91. Maitre NL, Chorna O, Romeo DM, Guzzetta A. Implementation of the Hammersmith infant neurological examination in a high-risk infant follow-up program. *Pediatr Neurol* 5:31-38, 2016.
  92. Chatziioannidis I, Kyriakidou M, Exadaktylou S, Antoniou E, Zafeiriou D, Nikolaidis N. Neurological outcome at 6 and 12 months corrected age in hospitalised late preterm infants -a prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* 22:602-609, 2018.
  93. Uusitalo K, Haataja L, Nyman A, Lehtonen T, Setänen S; PIPARI Study Group. Hammersmith Infant Neurological Examination and long-term cognitive outcome in children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 63:947-953, 2021.
  94. Doroniewicz I, Ledwoń DJ, Affanasowicz A, Kieszczyńska K, Latos D, Matyja M, Mitas AW, Myśliwiec A. Writhing movement detection in newborns on the second and third day of life using pose-based feature machine learning classification. *Sensors* 20:5986, 2020.
  95. Tsuji T, Nakashima S, Hayashi H, Soh Z, Furui A, Shibasaki T, Shima K, Shimatani K. Markerless measurement and evaluation of general movements in infants. *Sci Rep* 10:1422, 2020.
  96. Einspieler C, Marschik PB, Pansy J, Scheuchenegger A, Kriebler M, Yang H, Kornacka MK, Rowinska E, Soloveichick M, Bos AF. The general movement optimality score: a detailed assessment of general movements during preterm and term age. *Dev Med Child Neurol* 58:361-368, 2016.
  97. Brogna C, Romeo DM, Cervesi C, Scrofani L, Romeo MG, Mercuri E, Guzzetta A. Prognostic value of the qualitative assessments of general movements in late-preterm infants. *Early Hum Dev* 89:1063-1066, 2013.
  98. Fjørtoft T, Ustad T, Follestad T, Kaaresen PI, Øberg GK. Does a parent-administrated early motor intervention influence general movements and movement character at 3months of age in infants born preterm? *Early Hum Dev* 112:20-24, 2017.
  99. Fjørtoft T, Grunewaldt KH, Løhaugen GC, Mørkved S, Skranes J, Evensen KA. Assessment of motor behaviour in high-risk-infants at 3 months predicts motor and cognitive outcomes in 10 years old children. *Early Hum Dev* 89:787-793, 2013.
  100. Ma L, Meng LD, Chen YH, Yi MJ, Wang JW, Cao AH. Risk factors associated with general movement quality in infants. *HK J Paediatr* 23:225-232, 2018.
  101. Maeda T, Iwata H, Sekiguchi K, Takahashi M, Ihara K. The association between brain morphological development and the quality of general movements. *Brain Dev* 41:490-500, 2019.
  102. Ferrari F, Bertocelli N, Gallo C, Roversi MF, Guerra MP, Ranzi A, Hadders-Algra M. Posture and movement in healthy preterm infants in supine position in and outside the nest. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 92:F386-90, 2007.
  103. Christiano J, Flibotte J. Late neuroimaging predicts neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Acta Paediatr* 107:1655-1655, 2018.

104. Romeo DM, Guzzetta A, Scoto M, Cioni M, Patusi P, Mazzone D, Romeo MG. Early neurologic assessment in preterm-infants: integration of traditional neurologic examination and observation of general movements. *Eur J Paediatr Neurol* 12:183-189, 2008.
105. Tsai ML, Lien R, Chiang MC, Hsu JF, Fu RH, Chu SM, Yang CY, Yang PH. Prevalence and morbidity of late preterm infants: current status in a medical center of Northern Taiwan. *Pediatr Neonatol* 53:171-177, 2012.
106. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, Walsh BT. Feeding and eating disorders in childhood. *Int J Eat Disord* 43:98-111, 2010.
107. Koenig JM, Christensen RD. Incidence, neutrophil kinetics, and natural history of neonatal neutropenia associated with maternal hypertension. *N Engl J Med* 321:557-562, 1989.
108. Mishra V, Panigrahi N, Rao A, et al. Neurological abnormalities in infants of mothers with diabetes mellitus. *Newborn* 1:238–244, 2022.
109. Zuk L, Harel S, Leitner Y, Fattal-Valevski A. Neonatal general movements: an early predictor for neurodevelopmental outcome in infants with intrauterine growth retardation. *J Child Neurol* 19:14-18, 2004.
110. Ferrari F, Cioni G, Prechtl HF. Qualitative changes of general movements in preterm infants with brain lesions. *Early Hum Dev* 23:193-231, 1990.
111. Kainer F, Prechtl HF, Engele H, Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Hum Dev* 50:13-25, 1997.
112. Prechtl HF. General movement assessment as a method of developmental neurology: new paradigms and their consequences. The 1999 Ronnie MacKeith lecture. *Dev Med Child Neurol* 43:836-842, 2001.
113. Kainer F, Prechtl HF, Engele H, Einspieler C. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Hum Dev* 50:13-25, 1997.
114. Monzani A, Remorgida V, Rabbone I. High rates of neonatal polycythemia and hyperbilirubinemia during the first phase of COVID-19 pandemic in Italy: a single-center experience. *Ital J Pediatr* 48:100, 2022.
115. He J, Song J, Zou Z, Fan X, Tian R, Xu J, Yan Y, Bai J, Chen Z, Liu Y, Chen X. Association between neonatal hyperbilirubinemia and hypoglycemia in Chinese women with diabetes in pregnancy and influence factors. *Sci Rep* 12:16975, 2022.
116. Roescher AM, Timmer A, Erwich JJ, Bos AF. Placental pathology, perinatal death, neonatal outcome, and neurological development: a systematic review. *PLoS One* 9:e89419, 2014.
117. Castillo-Castrejon M, Powell TL. Placental nutrient transport in gestational diabetic pregnancies. *Front Endocrinol* 8:306, 2017.
118. Clapp JF 3rd, Rizk KH, Appleby-Wineberg SK, Crass JR. Second-trimester placental volumes predict birth weight at term. *J Soc Gynecol Investig* 2:19-22, 1995.
119. Pala HG, Artunc-Ulkumen B, Koyuncu FM, Bulbul-Baytur Y. Three-dimensional ultrasonographic placental volume in gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29:610-614, 2016.
120. Surányi A, Kozinszky Z, Molnár A, Németh G. Placental volume relative to fetal weight estimated by sonography in diabetic pregnancies. *J Matern-Fetal Neo M* 29:1229-1232, 2016.

121. Hodyl NA, Aboustate N, Bianco-Miotto T, Roberts CT, Clifton VL, Stark MJ. Child neurodevelopmental outcomes following preterm and term birth: What can the placenta tell us? *Placenta* 57:79-86, 2017.
122. Zhao M, Dai H, Deng Y, Zhao L. SGA as a risk factor for cerebral palsy in moderate to late preterm infants: a system review and meta-analysis. *Sci Rep* 6:38853, 2016.
123. Ueda M, Tsuchiya KJ, Yaguchi C, Furuta-Isomura N, Horikoshi Y, Matsumoto M, Suzuki M, Oda T, Kawai K, Itoh T, Matsuya M, Narumi M, Kohmura-Kobayashi Y, Tamura N, Uchida T, Itoh H. Placental pathology predicts infantile neurodevelopment. *Sci Rep* 12:2578, 2022.
124. Raghavan R, Helfrich BB, Cerda SR, Ji Y, Burd I, Wang G, Hong X, Fu L, Pearson C, Daniele Fallin M, Zuckerman B, Wang X. Preterm birth subtypes, placental pathology findings, and risk of neurodevelopmental disabilities during childhood. *Placenta* 83:17-25, 2019.
125. Martínez-Nadal S, Bosch L. Cognitive and learning outcomes in late preterm infants at school age: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 18:74, 2020.
126. Morse SB, Zheng H, Tang Y, Roth J. Early school-age outcomes of late preterm infants. *Pediatrics* 123:e622-629, 2009.
127. Morag I, Bart O, Raz R, Shayevitz S, Simchen MJ, Strauss T, Zangen S, Kuint J, Gabis L. Developmental characteristics of late preterm infants at six and twelve months: a prospective study. *Infant Behav Dev* 36:451-456, 2013.
128. Woythaler MA, McCormick MC, Smith VC. Late preterm infants have worse 24-month neurodevelopmental outcomes than term infants. *Pediatrics* 127:e622-629, 2011.
129. Brown HK, Speechley KN, Macnab J, Natale R, Campbell MK. Mild prematurity, proximal social processes, and development. *Pediatrics* 134:e814-824, 2014.
130. Ballantyne M, Benzie KM, McDonald S, Magill-Evans J, Tough S. Risk of developmental delay: Comparison of late preterm and full term Canadian infants at age 12 months. *Early Hum Dev* 101:27-32, 2016.
131. Benzie KM, Magill-Evans J, Ballantyne M, Kurilova J. Longitudinal patterns of early development in Canadian late preterm infants: A prospective cohort study. *J Child Health Care* 21:85-93, 2017.
132. Schonhaut L, Armijo I, Pérez M. Gestational age and developmental risk in moderately and late preterm and early term infants. *Pediatrics* 135:e835-841, 2015.
133. Baron IS, Kerns KA, Müller U, Ahronovich MD, Litman FR. Executive functions in extremely low birth weight and late-preterm preschoolers: effects on working memory and response inhibition. *Child Neuropsychol* 18:586-599, 2012.
134. Eide MG, Oyen N, Skjaerven R, Bjerkedal T. Associations of birth size, gestational age, and adult size with intellectual performance: evidence from a cohort of Norwegian men. *Pediatr Res* 62:636-642, 2007.
135. Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 126:1124-1131, 2010.
136. Shah P, Kaciroti N, Richards B, Oh W, Lumeng JC. Developmental outcomes of late preterm infants from infancy to kindergarten. *Pediatrics* 138:e20153496, 2016.



137. Chan E, Quigley MA. School performance at age 7 years in late preterm and early term birth: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 99:451-457, 2014.
138. Odd DE, Emond A, Whitelaw A. Long-term cognitive outcomes of infants born moderately and late preterm. *Dev Med Child Neurol* 54:704-709, 2012.
139. Quigley MA, Poulsen G, Boyle E, Wolke D, Field D, Alfirovic Z, Kurinczuk JJ. Early term and late preterm birth are associated with poorer school performance at age 5 years: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 97:F167-173, 2012.
140. Snyers D, Lefebvre C, Viellevoye R, Rigo V. La prématurité tardive: des nourrissons fragiles malgré les apparences. *Rev Med Liège* 75:105-110, 2020.
141. van Schie PEM, Rep A, Ganzevoort W, de Groot L, de Wolf H, van Wassenaer AG, de Vries JI. General movements in infants born from mothers with early-onset hypertensive disorders of pregnancy in relation to one year's neurodevelopmental outcome. *Early Hum Dev* 84:605-611, 2008.
142. Adıgüzel H, Sarıkabadayı YÜ, Apaydın U, Katırcı Kırmacı Zİ, Gücüyener K, Günel Karadeniz P, Elbasan B. Turkish validity and reliability of the Hammersmith infant neurological examination (HINE) with high-risk infant group: a preliminary study. *Turk Arch Pediatr* 57:151-159, 2022.
143. Bos AF, van Loon AJ, Hadders-Algra M, Martijn A, Okken A, Prechtl HF. Spontaneous motility in preterm, small-for-gestational age infants. II. Qualitative aspects. *Early Hum Dev* 50:131-147, 1997.
144. Karagianni P, Kyriakidou M, Mitsiakos G, Chatzioanidis H, Koumbaras E, Evangelidou A, Nikolaides N. Neurological outcome in preterm small for gestational age infants compared to appropriate for gestational age preterm at the age of 18 months: a prospective study. *J Child Neurol* 25:165-170, 2010.
145. Ferrari F, Cioni G, Einspieler C, Roversi MF, Bos AF, Paolicelli PB, Ranzi A, Prechtl HF. Cramped synchronized general movements in preterm infants as an early marker for cerebral palsy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:460-467, 2002.
146. Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA, de Winter AF. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatr* 163:1289-1295, 2013.
147. Sejer EPF, Bruun FJ, Slavensky JA, Mortensen EL, Schiøler Kesmodel U. Impact of gestational age on child intelligence, attention and executive function at age 5: a cohort study. *BMJ Open* 9:e028982, 2019.
148. Romeo DM, Ricci D, Brogna C, Cilauro S, Lombardo ME, Romeo MG, Mercuri E. Neurological examination of late-preterm infants at term age. *Eur J Paediatr Neurol* 15:353-360, 2011.
149. Ferrari F, Todeschini A, Guidotti I, Martinez-Biarge M, Roversi MF, Berardi A, Ranzi A, Cowan FM, Rutherford MA. General movements in full-term infants with perinatal asphyxia are related to Basal Ganglia and thalamic lesions. *J Pediatr* 158:904-911, 2011.
150. Guzzetta A, Mercuri E, Rapisardi G, Ferrari F, Roversi MF, Cowan F, Rutherford M, Paolicelli PB, Einspieler C, Boldrini A, Dubowitz L, Prechtl HF, Cioni G. General movements detect early signs of hemiplegia in term infants with neonatal cerebral infarction. *Neuropediatrics* 34:61-66, 2003.
151. van Iersel PA, Bakker SC, Jonker AJ, Hadders-Algra M. Quality of general movements in term infants with asphyxia. *Early Hum Dev* 85:7-12, 2009.

## 9. EKLER

### Ek 1. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul izin belgesi

www.baskent.edu.tr



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu

Sayı :  
Konu : Proje Onayı

#### ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALINA

Yenidoğan Bilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Deniz Anuk İnce tarafından yürütülecek olan KA21/460 nolu "Geç preterm bebeklerde neonatal morbidite, nörolojik gelişim ve spontan motor hareketlerin plasentanın histopatolojik yapısına göre değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz ve Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 21/01/2022 tarih ve 22//05 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

## Ek 2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

### **ÇOCUKLARDA YAPILACAK BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

#### **SEVGİLİ VELİ**

Bilimsel araştırma amaçlı klinik bir çalışmaya katılmak üzere bebeğiniz davet edilmiştir. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini tam olarak anlamanız ve kararınızı, araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra özgürce vermeniz gerekmektedir. Bu bilgilendirme formu söz konusu araştırmayı ayrıntılı olarak tanıtmak amacıyla size özel olarak hazırlanmıştır. Lütfen bu formu dikkatlice okuyunuz. Araştırma ile ilgili olarak bu formda belirtildiği halde anlayamadığınız ya da belirtilemediğini fark ettiğiniz noktalar olursa hekiminize sorunuz ve sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu araştırmaya bebeğinizin katılıp katılmamasında serbestsiniz. Çalışmaya katılım **gönüllülük** esasına dayalıdır. Araştırma hakkında tam olarak bilgilendirildikten sonra, kararınızı özgürce verebilmeniz ve düşünmeniz için formu imzalamadan önce hekiminiz size zaman tanıyacaktır. Kararınız ne olursa olsun, hekimleriniz sizin tam sağlık halinizin sağlanmasına ve korunmasına yönelik görevlerini bundan sonra da eksiksiz yapacaklardır. Araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde formu imzalayınız.

#### **1. ARAŞTIRMANIN ADI**

Geç Preterm Bebeklerde Neonatal Morbidite, Nörolojik Gelişim ve Spontan Motor Hareketlerin Plasentanın Histopatolojik Yapısına Göre Değerlendirilmesi

Açıklama: 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta arasında doğan bebeklerin karşılaştığı yenidoğan sorunlarının, nörolojik gelişimlerinin ve yenidoğan hareketlerinin bebeğin eşindeki anormallikler ile ilişkisinin değerlendirilmesi, ek olarak bebeklerin takipte gözlemsel olarak değerlendirilmesi planlandı.

#### **2. KATILIMCI SAYISI**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı **52**'dir.

#### **3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ**

Gebelik haftasına göre erken doğan (prematüre) bebeklerde doğumdan sonra birinci hafta, birinci ay ve 3. ayda olmak üzere **toplamda 3 defa, 15 dakika süre ile** fizik muayene ve gözlemsel değerlendirmeleri yapılacaktır.

## BU ARAŞTIRMAYI NEDEN ÇOCUKLAR ÜSTÜNDE YAPIYORUZ?

X Bu araştırma konusu doğrudan çocukları ilgilendirmektedir.

X Bu araştırma konusu sadece çocuklarda incelenebilir klinik bir durumdur.

X Bu araştırma gönüllü çocuk sağlığı açısından öngörülebilir ciddi bir risk taşımamaktadır ve çocuklara doğrudan bir fayda sağlayacağı umulmaktadır.

### 4. ARAŞTIRMANIN AMACI

Bu araştırmanın amacı;

Erken doğan bebeklerde (34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta arasında) yenidoğan döneminde görülebilecek kısa dönem ve nörolojik sorunların erken dönemde belirlenmesi ve önlenmesi, bu sorunların bebeğin eşinde (plasenta) görülebilecek problemlerle ilişkisinin belirlenmesidir. Bu sayede gebelik döneminde karşılaşılabilecek sorunların doğumdan sonra bebekte gelişebilecek problemlere etkisi bilinecek ve bu konuda önlem alınabilecektir.

### 5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI

Çalışma sürecinde çalışma merkezlerinde erken (gebelik haftası 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta arasında) doğan cinsiyet ayrımı olmaksızın rastgele seçilen ve çalışmaya dahil etme/dışlama kriterlerini karşılayan yenidoğanların çalışmaya alınması planlandı ve bu bebeklerin fizik muayene, kendiliğinden motor hareketlerinin değerlendirilmesi planlandı. Eğer bebeğinizde doğuştan anomali, genetik hastalık mevcutsa veya farklı bir merkezde doğduysa bebeğiniz bu çalışmaya dahil edilemeyecektir.

### 6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ

Bu çalışmada bebeğinizin doğumdan sonra birinci hafta, birinci ay ve 3. ayda olmak üzere toplamda 3 defa, 15 dakika süre ile fizik muayene ve gözlemsel değerlendirmeleri yapılacaktır. Bu sırada kendiliğinden hareketleri gözlemlenecek, bebeğinize herhangi bir tedavi verilmeyecektir. **Bebeğinizin muayenesinde sorun saptanırsa beyin ultrasonografisi yapılacaktır.** Bu işlemde bebeğin beyin yapısı ile olası kafa içi problemler değerlendirilmektedir. Erken doğum yapan annelerin plasenta (eş) ları Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından incelenecektir. Bebeğe bu çalışma nedeniyle herhangi bir ağırlı girişim yapılmayacaktır.

### 7. ARAŞTIRMA SÜRECİNDE UYMAM GEREKEN ŞARTLAR, ARAŞTIRMA DIŞINDA BIRAKILACAĞIM DURUMLAR

Bu çalışma nedeniyle bebeğinize uygulanacak bir tedavi olmayacaktır. Eğer bebeğinizde doğuştan anomali, genetik hastalık mevcutsa veya farklı bir merkezde doğduysa bebeğiniz bu çalışmaya dahil edilemeyecektir. Erken doğan yenidoğan bebeklerin muayenesi ve hareketleri doğumdan sonra ilk hafta, birinci ay ve üçüncü ayda bir kez değerlendirilecektir. Çalışma kapsamında yapılacak muayenelerde sorun varsa, bebeğinizin beyin ultrasonografi değerlendirmesi istenecektir. Bunun yanı sıra, çalışma ekibinin bebeğiniz ile ilgili sorabileceği sorulara tam ve doğru bir şekilde cevap vermeniz beklenmektedir.

### 8. ARAŞTIRMADAN BEKLENEN OLASI YARARLAR

Erken doğan bebekler (34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> hafta arasında), zamanında doğan bebekler gibi düşünülmektedir ancak olası sorunlar açısından önemli ölçüde risk altındadır. Bu bebeklerde görülen sorunlar başta merkezi sinir sistemi olmak üzere çoklu organ sistemlerinin henüz tamamlanmamış gelişimi sonucu meydana gelebilir. Gebeliğin 34<sup>0/7</sup>-36<sup>6/7</sup> haftaları arası dünyaya gelen bebeklerde öğrenme güçlüğü, konuşmada gecikme, koordinasyon bozuklukları ve nadiren serebral palsi gibi nörolojik sorunlar görülebilir. Bu çalışma ile erken doğum eylemine

yol açabilecek problemlerin erken dönemde belirlenmesi ile kısa ve uzun dönemde özellikle nörolojik problemlerin azaltılması ve uzun dönem sorunların önlenmesi mümkün olabilecektir.

#### **9. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK OLASI RİSKLER**

Bebeğinizin belirlenen dönemlerde fizik muayenesi yapılacak ve hareketleri gözlemlenecektir, bu işlem sırasında bebeğiniz acı duymayacaktır. Bu işlem sırasında bebeğinize herhangi bir tedavi verilmeyecektir. Bu değerlendirmenin bebeğiniz için riski bulunmamaktadır.

#### **10. ARAŞTIRMADAN KAYNAKLANABİLECEK HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK DURUMU**

Araştırma nedeniyle bebeğinizin bir zarar görmesi söz konusu olursa, tedavi için gereken masraflar Başkent Üniversitesi tarafından karşılanacaktır.

#### **11. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ**

Uygulama süresince, bebeğinizin zorunlu olarak araştırma dışı ilaç alması durumunda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da araştırma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki veya diğer problemler için herhangi bir saatte adresi ve telefonu aşağıda belirtilen ilgili hekime ulaşabilirsiniz.

**İstedığınızde Günün 24 Saati Ulaşılabilir Hekimin Adres ve Telefonları:**

#### **12. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER**

Bu araştırmaya bebeğinizin/vasisi olduğunuz bebeğinizin katılması için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Yapılacak olası tetkikler, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri bebeğinizin veya sizin güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

#### **13. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM**

Araştırmayı destekleyen kurum Başkent Üniversitesi'dir.

#### **14. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında çocuğunuza veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

## **15. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ**

Araştırma süresince elde edilen bebeğinizle ilgili tıbbi bilgiler bebeğinize özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Bebeğinize ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileri verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmannın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar çalışma kapsamında toplanan tıbbi bilgilere ulaşabilecektir. Bebeğinizle ilgili toplanan tıbbi bilgilere, istediğinizde siz de ulaşabilirsiniz.

## **16. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI**

Çalışma kapsamında bebeğinize herhangi bir tetkik/istem yapılmayacak, sadece gereklilik halinde bazı değerlendirmeler yapılacaktır. Çalışmaya dahil etme/dışlama kriterlerini sağlayan bebekler bu çalışmaya dahil edilecektir. Eğer çalışma hekiminiz bebeğinizi çalışmaya dahil etmeye uygun bulduysa ancak sonradan bebeğinizin genel sağlık durumunu göz önünde bulundurarak veya öngörülmemiş istenmeyen bir etkiye maruz kaldığını/kalacağını düşünürse bebeğinizi size danışarak veya danışmadan çalışma dışı bırakabilir. Bu durum size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **17. ARAŞTIRMADA UYGULANACAK TEDAVİ DIŞINDAKİ DİĞER TEDAVİLER**

Bebeğinize herhangi bir ilaç uygulaması yapılmayacaktır. Çalışma kapsamında bebeğinize herhangi bir tetkik/istem yapılmayacak, sadece gereklilik halinde bazı değerlendirmeler yapılacaktır.

## **18. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU**

Bu araştırma için karar vermek için bebeğinizin kısıtlı bir süresi yok, karar vermek için bir düşünme sürecine ihtiyaç duyduğunda, bu süreyi bekleyebiliriz. Biz bu araştırmayı açıklayacağız ve izninizi isteyeceğiz.

Araştırma sürerken de araştırmadan istediğiniz zaman bebeğiniz ayrılabilir. Bu konuda herhangi bir neden göstermeniz gerekmez.

Araştırmaya bebeğinizin katılmasını istememeniz ve araştırmadan ayrılmanız durumunda bebeğinizin hastalığı ile ilgili her türlü tedavi ve girişim eksiksiz yapılmaya devam edecek, bebeğinize yaklaşımımızda hiçbir değişiklik olmayacaktır.

Ancak araştırmadan ayrılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

Bu araştırmaya katılmak konusu bütünüyle isteğinize bağlıdır.

## **19. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI**

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede çocuğunuza veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar çocuğunuz için araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

**(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)**

Sayın Dr. Deniz Anuk İnce tarafından Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya bebeğimin "katılımcı" (gönüllü) olarak dahil edilmesi için davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca, bebeğimin tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle bebeğimde herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya bebeğimin katılmasına izin vermek zorunda değilim ve bebeğim bu çalışmaya katılmayabilir. Araştırmaya bebeğimin katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer bebeğimin çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun bebeğimin tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

**(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)**

**ARAŞTIRMAYA KATILMA ONAYI**

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 4 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Araştırmaya çocuğumun katılmasını isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, çocuğuma ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin çocuğuma yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

ANNE BABA VEYA VASI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ARAŞTIRMACI		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		

ÇOCUK İLE BİRLİKTE ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ		İMZASI
<i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i>		
<i>ADRES</i>		
<i>TELEFON</i>		
<i>TARİH</i>		



### Ek 3. Veri toplama formu

<b>Bebek adı – cinsiyeti – protokol no:</b>			
<b>Anne adı – protokol no:</b>			
<b>Maternal özellik:</b>			
• Anne yaşı			
• Sigara/ilâç kullanımı			
• Enfeksiyon			
• Erken membran rüptürü (EMR)			
• Preeklampsi/hipertansiyon			
• Gestasyonel diyabet (GDM)			
• Oligohidramniyoz/polihidramniyoz			
• Trombofili			
<b>Antenatal özellik:</b>			
• Gravida/Yaşayan			
• Gebelik haftası			
• Doğum şekli (NVD-C/S)			
• Spontan/TVF			
• Doğum tarihi			
• Doğum ağırlığı			
• APGAR skoru			
<b>Anne yanı (AY)/Yenidoğan Yoğun Bakım (YYBÜ):</b>			
<b>Hastanede yatış süresi:</b>			
<b>Neonatal morbidite:</b>			
• Yenidoğan solunum problemi (yenidoğanın geçici takipnesi, RDS, pnömoni, pnömotoraks...)			
• Hiperbilirubinemi			
• Beslenme güçlüğü			
• Polisitemi			
• Hipoglisemi			
• Hipotermi			
• Sepsis			
• Uzamış yatış			
• Tekrarlayan yatışlar ve nedeni			
<b>1. değerlendirme (postnatal 1. hafta):</b>			
• Yenidoğan refleksleri	Emme:	Arama:	Moro: Yakalama:
• Otonom sistem	Pupiller:	Kalp hızı:	Solunum:
• Spontan motor hareketler ( <i>writhing GMs</i> )			
<b>2. değerlendirme (postnatal 1 ay):</b>			
• Hammersmith Skoru			
• Spontan motor hareketler ( <i>writhing GMs</i> )			
<b>3. değerlendirme (postnatal 3. ay):</b>			
• Hammersmith Skoru			
• Spontan motor hareketler ( <i>fidgety GMs</i> )			
<b>Plasental histopatoloji:</b>			
<b>Kraniyal USG:</b>			

## Ek 4. Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirme ölçeği

### HAMMERSMITH INFANT NEUROLOGICAL EXAMINATION (v 08.02.19)

Name \_\_\_\_\_ Date of birth \_\_\_\_\_  
 Gestational age \_\_\_\_\_ Date of examination \_\_\_\_\_  
 Chronological age / Corrected age \_\_\_\_\_ Head circumference \_\_\_\_\_  
 Name of assessor \_\_\_\_\_

SUMMARY OF EXAMINATION	
Global score (max 78)	
Number of asymmetries	
Behavioural score (not part of the optimality score)	

Cranial nerve function score	(max 15)
Posture score	(max 18)
Movements score	(max 6)
Tone score	(max 24)
Reflexes and reactions score	(max 15)
<b>COMMENTS</b>	


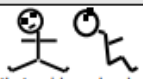
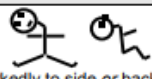


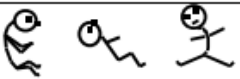



(Throughout the exam, if a response is not optimal but not poor enough to score 1, give a score of 2)

### NEUROLOGICAL EXAMINATION

#### ASSESSMENT OF CRANIAL NERVE FUNCTION

	score 3	2	score 1	score 0	score	Asymmetry / Comments
<b>Facial appearance</b> (at rest and when crying or stimulated)	Smiles or reacts to stimuli by closing eyes and grimacing		Closes eyes but not tightly, poor facial expression	Expressionless, does not react to stimuli		
<b>Eye movements</b>	Normal conjugate eye movements		<b>Intermittent</b> Deviation of eyes or abnormal movements	<b>Continuous</b> Deviation of eyes or abnormal movements		
<b>Visual response</b> Test ability to follow a black/white target	Follows the target in a complete arc		Follows target in an incomplete or asymmetrical arc	Does not follow the target		
<b>Auditory response</b> Test the response to a rattle	Reacts to stimuli from both sides		Doubtful reaction to stimuli or asymmetry of response	No response		
<b>Sucking/swallowing</b> Watch infant suck on breast or bottle. If older, ask about feeding, assoc. cough, excessive dribbling	Good suck and swallowing		Poor suck and/or swallow	No sucking reflex, no swallowing		



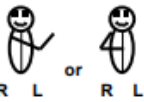




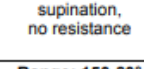
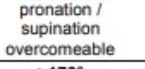
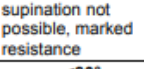





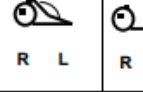
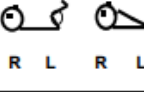
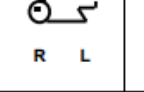
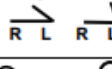
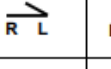
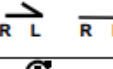
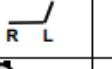
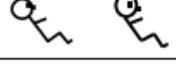
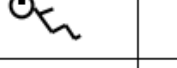
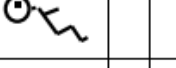
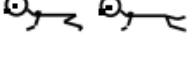

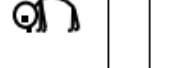
### ASSESSMENT OF POSTURE (note any asymmetries)

	score 3	score 2	score 1	score 0	sc	Asymmetry / comments
<b>Head</b> in sitting	 Straight; in midline		 Slightly to side or backward or forward	 Markedly to side or backward or forward		
<b>Trunk</b> in sitting	 Straight		 Slightly curved or bent to side	 Very rounded      rocketing back      bent sideways		
<b>Arms</b> at rest	In a neutral position, central straight or slightly bent		<b>Slight</b> internal rotation or external rotation  <b>Intermittent</b> dystonic posture	<b>Marked</b> internal rotation or external rotation or  dystonic posture hemiplegic posture		
<b>Hands</b>	Hands open		<b>Intermittent</b> adducted thumb or fisting	<b>Persistent</b> adducted thumb or fisting		
<b>Legs</b> in sitting  in supine and in standing	Able to sit with a straight back and legs straight or slightly bent (long sitting)   Legs in neutral position straight or slightly bent	<b>Slight</b> internal rotation or external rotation	Sit with straight back but knees bent at 15-20 °   Internal rotation or external rotation at the hips	Unable to sit straight unless knees markedly bent (no long sitting)   <b>Marked</b> internal rotation or external rotation or fixed extension or flexion or contractures at hips and knees		
<b>Feet</b> in supine and in standing	Central in neutral position  Toes straight midway between flexion and extension		<b>Slight</b> internal rotation or external rotation  <b>Intermittent</b> Tendency to stand on tiptoes or toes up or curling under	<b>Marked</b> internal rotation or external rotation at the ankle  <b>Persistent</b> Tendency to stand on tiptoes or toes up or curling under		


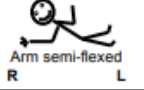

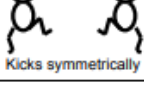
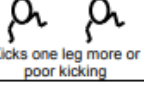
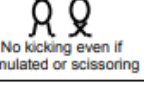
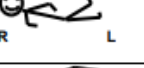
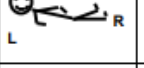
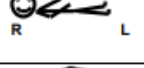

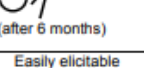

### ASSESSMENT OF MOVEMENTS

	Score 3	Score 2	Score 1	Score 0	score	Asymmetry / comments
<b>Quantity</b> Watch infant lying in supine	Normal		Excessive or sluggish	Minimal or none		
<b>Quality</b> Observe infant's spontaneous voluntary motor activity during the course of the assessment	Free, alternating, and smooth		Jerky  Slight tremor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cramped &amp; synchronous</li> <li>• Extensor spasms</li> <li>• Athetoid</li> <li>• Ataxic</li> <li>• Very tremulous</li> <li>• Myoclonic spasm</li> <li>• Dystonic movement</li> </ul>		









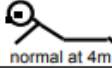

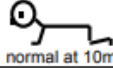
### ASSESSMENT OF TONE

	Score 3	Score 2	Score 1	Score 0	sc	Asym/Co
<b>Scarf sign</b> Take the infant's hand and pull the arm across the chest until there is resistance. Note the position of the elbow in relation to the midline.	Range:  R L R L		 R L	 R L or R L		
<b>Passive shoulder elevation</b> Lift arm up alongside infant's head. Note resistance at shoulder and elbow.	Resistance overcomeable  R L	Resistance difficult to overcome  R L	No resistance  R L	Resistance, not overcomeable  R L		
<b>Pronation/supination</b> Steady the upper arm while pronating and supinating forearm, note resistance	Full pronation and supination, no resistance 		Resistance to full pronation / supination overcomeable 	Full pronation and supination not possible, marked resistance 		
<b>Hip abductors</b> With both the infant's legs extended, abduct them as far as possible. The angle formed by the legs is noted.	Range: 150-80°  R L R L	150-160°  R L	>170°  R L	<80°  R L		
<b>Popliteal angle</b> Keeping the infant's bottom on the bed, flex both hips onto the abdomen, then extend the knees until there is resistance. Note the angle between upper and lower leg.	Range: 150°-100°  R L R L	150-160°  R L	~90° or > 170°  R L R L	<80°  R L		
<b>Ankle dorsiflexion</b> With knee extended, dorsiflex the ankle. Note the angle between foot and leg.	Range: 30°-85°  R L R L	20-30°  R L	<20° or 90°  R L R L	> 90°  R L		
<b>Pull to sit</b> Pull infant to sit by the wrists. (support head if necessary)						
<b>Ventral suspension</b> Hold infant horizontally around trunk in ventral suspension; note position of back, limbs and head.						

### REFLEXES AND REACTIONS

	Score 3	Score 2	Score 1	Score 0	sc	Asym / Co
<b>Arm protection</b> Pull the infant by one arm from the supine position (steady the contralateral hip) and note the reaction of arm on opposite side.	 Arm & hand extend R L		 Arm semi-flexed R L	 Arm fully flexed R L		
<b>Vertical suspension</b> hold infant under axilla making sure legs do not touch any surface – you may "tickle" feet to stimulate kicking.	 Kicks symmetrically		 Kicks one leg more or poor kicking	 No kicking even if stimulated or scissoring		
<b>Lateral tilting</b> (describe side up). Hold infant up vertically near to hips and tilt sideways towards the horizontal. Note response of trunk, spine, limbs and head.	 R L	 L R	 R L	 R L		
<b>Forward parachute</b> Hold infant up vertically and quickly tilt forwards. Note reaction /symmetry of arm responses. (after 6 months)	 (after 6 months)		 (after 6 months)			
<b>Tendon Reflexes</b> Have child relaxed, sitting or lying – use small hammer	Easily elicitable biceps knee ankle	Mildly brisk bicep knee ankle	Brisk biceps knee ankle	Clonus or absent biceps knee ankle		

## SECTION 2 MOTOR MILESTONES (not scored; note asymmetries)

<b>Head control</b>	Unable to maintain head upright normal to 3m	Wobbles normal up to 4m	Maintained upright all the time normal from 5m			Please note age at which maximum skill is achieved
<b>Sitting</b>	Cannot sit	With support at hips  normal at 4m	Props  normal at 6m	Stable sit  normal at 7-8m	Pivots (rotates)  normal at 9m	Observed: Reported (age):
<b>Voluntary grasp – note side</b>	No grasp	Uses whole hand	Index finger and thumb but immature grasp	Pincer grasp		Observed: Reported (age):
<b>Ability to kick in supine</b>	No kicking	Kicks horizontally but legs do not lift	Upward (vertically)  normal at 3m	Touches leg  normal at 4-5m	Touches toes  normal at 5-6m	Observed: Reported (age):
<b>Rolling - note through which side(s)</b>	No rolling	Rolling to side normal at 4m	Prone to supine normal at 6 m	Supine to prone normal at 6 m		Observed: Reported (age):
<b>Crawling - note if bottom shuffling</b>	Does not lift head	On elbows  normal at 3m	On outstretched hands  normal at 4m	Crawling flat on abdomen  normal at 8m	Crawling on hands and knees  normal at 10m	Observed: Reported (age):
<b>Standing</b>	Does not support weight	Supports weight normal at 4m	Stands with support normal at 7m	Stands unaided normal at 12m		Observed: Reported (age):
<b>Walking</b>		Bouncing normal at 6m	Cruising (walks holding on) normal at 12m	Walking independently normal by 15m		Observed: Reported (age):

## SECTION 3 BEHAVIOUR (not scored)

	1	2	3	4	5	6	Comment
<b>Conscious state</b>	Unrousable	Drowsy	Sleep but wakes easily	Awake but no interest	Loses interest	Maintains interest	
<b>Emotional state</b>	Irritable, not consolable	Irritable, carer can console	Irritable when approached	Neither happy or unhappy	Happy and smiling		
<b>Social orientation</b>	Avoiding, withdrawn	Hesitant	Accepts approach	Friendly			

*This is the official form for use with the Hammersmith Infant Neurological Examination.*

*Its content and scoring system are not to be changed. Main reference Haataja L et al J Ped 1999;135:153-61*

*For enquiries about the examination, please contact Prof Frances Cowan [f.cowan@imperial.ac.uk](mailto:f.cowan@imperial.ac.uk),*

*Prof Leena Haataja [leena.haataja@hus.fi](mailto:leena.haataja@hus.fi) or Prof Eugenio Mercuri [eugenio@unicatt.it](mailto:eugenio@unicatt.it)*

*Website [hammersmith-neuro-exam.com](http://hammersmith-neuro-exam.com)*