



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP
EDİLEN PREMATÜRE OLGULARIN
NÖROGELİŞİMLERİNİN VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FURKAN TİMUR

DÜZCE-2019



T.C.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP
EDİLEN PREMATÜRE OLGULARIN
NÖROGELİŞİMLERİNİN VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FURKAN TİMUR

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ ÖNDER KILIÇASLAN

DÜZCE-2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve tecrübelerinden büyük ölçüde yararlandığım, deneyimlerini bizlere aktaran, eğitimimiz için özveride bulunan saygı değer Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Kenan KOCABAY'a;

Hasta hekim ilişkisinde her zaman örnek aldığım çocukluk doktorum değerli Hocam Sayın Prof. Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na;

Tez çalışmamın planlanma ve yürütülmesinin her aşamasında deneyimleriyle çalışmayı yönlendiren, bilimsel ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Tez Danışman Hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Önder KILIÇASLAN'a;

Acil yaklaşımlar konusunda tecrübeleriyle bizleri cesaretlendiren Hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi R. Cahit TEMİZKAN'a;

Kısa bir süre de olsa beraber çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiren Hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Seda ERİŞEN KARACA ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi N.Melike SAV'a;

Dört yıllık asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen, keyifli ve huzurlu bir ortamda çalışmamı sağlayan Asistan Arkadaşlarıma; Hastanemizin özveri ile çalışan tüm Hemşire ve Personellerine;

Hayatım boyunca sevgileri ve anlayışları ile hep yanımda olan; benim için bir meslekten daha fazlası olan hekimlik serüvenimde karşılaştığım her zorlukta bana dayanma gücü veren, desteklerini esirgemeyen ve dualarıyla her zaman yanımda olan canım Annem, Babam ve Kardeşim'e;

Bu meşakkatli yolda bana her zaman destek olan, yorulduğum zamanlarda beni motive edip, güven ve sevgisini hiçbir zaman eksiltmeden yanımda olan, mutluluk ve huzur kaynağım sevgili eşim Dr. Gözde YILDIRIM TİMUR'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Furkan TİMUR

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Prematürite ve İlişkili Komplikasyonlar	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji	4
2.1.3 Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.1.4 Prematürite İlişkili Komplikasyonlar.....	6
2.1.4.1 Anemi.....	7
2.1.4.2 Apne.....	8
2.1.4.3 Hipoglisemi.....	10
2.1.4.4 Hipotermi	10
2.1.4.5 Respiratuar Distres Sendromu (RDS)	11
2.1.4.6 Bronkopulmoner displazi (BPD).....	13
2.1.4.7 Prematür Retinopatisi (ROP)	14
2.1.4.8 Hiperbilirubinemi.....	15
2.1.4.9 Nekrotizan Enterokolit (NEK)	19
2.1.4.10 Patent Duktus Arteriosus (PDA).....	21
2.1.4.11 Neonatal Sepsis	22

2.1.4.12	Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE).....	24
2.1.4.13	Periventriküler ve İntraventriküler Kanama.....	25
2.2	Çocukluk Döneminde Gelişimin İzlenmesi ve Nörogelişimsel Süreç	26
2.2.1	Tarihçe.....	26
2.2.2	Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR).....	28
2.2.3	Nörogelişimsel Süreç.....	30
2.2.4	Nörogelişimsel Sorunlar	32
2.2.4.1	Serebral Palsi (SP)	33
2.2.4.2	Kognitif Fonksiyon	35
2.2.4.3	Görme kaybı ve körlük	36
2.2.4.4	İşitme Kaybı.....	37
2.2.4.5	Psikolojik Gelişim, Davranış ve Duygulanım.....	37
3	GEREÇ VE YÖNTEM	38
4	BULGULAR.....	40
5	TARTIŞMA	45
6	SONUÇLAR	51
7	KAYNAKÇA	52
8	EKLER.....	68

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABR: İşitsel Beyin sapı Cevabı

AGA: Doğum Ağırlığı Gebelik Yaşına Uygun

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı

BPD: Bronkopulmoner Displazi

ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlıklı

DDA: Düşük Doğum Ağırlığı

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ES: Eritrosit Süspansiyonu

FPF: Fibroblast Pnömosit Faktör

GBS: Grup B Streptokoklar

GİDR: Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi

HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati

IUGR: İntrauterin Büyüme Geriliği

İKK: İntrakranial Kanama

İVK: İntraventriküler Kanama

NEK: Nekrotizan Enterokolit

PaCO₂: Parsiyel Arteryel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Arteryel Oksijen Basıncı

PDA: Patent Duktus Arteriozus

PVL: Periventriküler Lökomalazi

RBC: Kırmızı Kan Hücreleri

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

ROP: Prematür retinopatisi

SGA: Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek

SP: Serebral Palsi

YYBÜ: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



TABLÖLAR

Tablo 1: Prematür bebeklerde sınıflandırma.

Tablo 2: Prematür doğumun tanımlanabilir sebepleri.

Tablo 3: Yenidoğan apnesinin potansiyel sebepleri.

Tablo 4: Konjuge olmayan hiperbilirubinemi etiyojisi.

Tablo 5: Konjuge hiperbilirubinemi etiyojisi.

Tablo 6: Hipoksik-iskemik ensefalopati evreleri.

Tablo 7: Yaşamın ilk 2 yılındaki gelişimsel basamaklar.

Tablo 8: 2-5 yaş arasındaki gelişimsel basamaklar.

Tablo 9: Gelişimi İzleme ve Değerlendirme Rehberi.

Tablo 10: Olguların genel demografik bilgileri ve gebeliğe ait risk faktörleri.

Tablo 11: Olguların Apgar skorları, doğum anı müdahaleleri ve uygulanan solunum desteği ve ileri destek tedavileri.

Tablo 12: Olguların postpartum neonatal klinik özellikleri

Tablo 13: Olguların GİDR'den kalma Lojistik Regresyon analiz değerleri.

ŞEKİLLER

Şekil 1: 5 yaş altı ölümlerin genel nedenleri.



ÖZET

YENİDOĞAN YOĞUN BAKIM ÜNİTESİNDE TAKİP EDİLEN PREMATÜRE OLGULARIN NÖROGELİŞİMLERİNİN VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen prematüre olguların Uluslararası Çocuk Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi'nin (GİDR) Türk çocuklarında standardize edilmiş formu ile nörogelişim basamaklarının incelenmesi ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesidir.

Metot: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında takip edilen 37. gestasyon haftası altı doğan prematüre hastalar takip dosyaları ile retrospektif olarak incelendi. Hastalar Hastanemize davet edilerek detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı ve nörogelişimsel gelişimleri Uluslararası GİDR ile değerlendirildi. Bütün veriler bilgisayar ortamında SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak incelendi. Tüm veriler için öncelikle tanımlayıcı istatistikler uygulandı. GİDR'ye göre kalma üzerine etkili olan klinik ve demografik veriler lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 241 prematüre infant dahil edildi. 28-32 hafta arası 24 (%10) (ortalama gebelik haftası $30,35\pm 7,8$), 32-37 hafta arası 217 (%90) (ortalama gebelik haftası $34,32\pm 7,8$) preterm yenidoğan mevcuttu. Her iki grup arasında GİDR geçme yönünden anlamlı fark saptanmadı. Gebelik haftasının küçük olması, Apgar skorunun 1. ve 5. dakika düşük olması, erkek cinsiyet olmak, sepsis, respiratuar distres sendromu, intrakranial kanama, bronkopulmoner displazi, indirekt hiperbilirubinemi varlığı, venöz kateter kullanımı, sürfaktan kullanımı, nazal CPAP, hood içi ve küvöz içi oksijen kullanımının GİDR'ye göre kalan infantlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözlemlendi.

Sonuç: Preterm yenidoğanlarda nörogelişimin gecikmesinde en çok etkili olan faktörün 6 kat risk artışı ile intrakranial kanama olduğunu; ardından bronkopulmoner displazi (5 kat), sepsis (4 kat) risk artışı yarattığını, respiratuar distres sendromunun (1 kat) risk artışı oluşturduğunu gözlemledik.

Anahtar Sözcük: Çocuk Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi, GİDR, Nörogelişim, Prematür, Yenidoğan.



ABSTRACT

INVESTIGATION OF NEURODEVELOPMENT AND DEMOGRAPHIC FINDINGS OF PREMATURE INFANTS WHO WERE FOLLOWED UP IN THE INTENSIVE CARE UNIT

Aim: Investigation of neurodevelopment and demographic findings of premature infants who were followed up in the Intensive Care Unit of Düzce University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, by the standardized form of the International Guide for Monitoring Child Development (GMCD) on Turkish children.

Methods: Premature patients born under the 37th gestational week followed in The Newborn Intensive Care Unit of Düzce University Medical Faculty Hospital between January 2015 and December 2016 were retrospectively investigated through follow-up files. The patients were invited to Our Hospital for detailed neurological examinations and their neurodevelopmental processes were evaluated by the GMCD. All data were evaluated by using SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) statistical program and descriptive statistics were primarily applied for all data. Clinical and demographic data affecting the failing at guide were evaluated by logistic regression analysis.

Results: 241 infants were included in this study, There were 24 (10%) (mean gestational age $30.35\pm 7,8$) preterm newborns between 28-32 weeks of gestation and 217 (90%) (mean gestational age 34.32 ± 7.8) preterm newborns were present between 32-37 weeks, there was no significant difference between the two groups from the aspect of success at GMCD. We have observed that small gestational age, low APGAR score at 5 minutes, male gender, sepsis, intracranial hemorrhages, bronchopulmonary dysplasia, presence of indirect hyperbilirubinemia, use of venous catheter, respiratory distress syndrome, surfactant therapy, nasal CPAP, usage of oxygen inside incubator and oxygen therapy in hood were significantly higher at infants failed at GMCD.

Conclusion: We observed that the most effective factors in delaying neurodevelopment at preterm newborns were intracranial hemorrhage with 6-fold increased risk, followed by bronchopulmonary dysplasia (5-fold), sepsis (4-fold) and respiratory distress syndrome (1 fold).

Keywords: GMCD, International Guide for Monitoring Child Development, Neurodevelopment, Newborn, Premature.



1 GİRİŞ

Prematürite, 37. gestasyonel haftadan (259 günden) önce meydana gelen doğum olarak tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) prematürite tüm yenidoğan ölümlerinin yaklaşık 3'te biri ile ilişkilidir ve serebral palsili (SP) çocukların %45'inde, görme bozukluğu olan çocukların %35'inde, kognitif ve işitme ilişkili bozukluğu olan çocukların ise %25'inde prematürite hikâyesi bulunmaktadır (1).

Ortaya çıkan veriler ve analizler, 2010 yılında bütün dünyada doğan 10 bebekten 1'inin prematür olduğunu ve bunun tahminen 15 milyon prematürite ile sonuçlandığını göstermektedir (2). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin (YYBÜ) artması, teknolojik gelişmeler, hayat kurtaran tıbbi donanım ve ekipmanlara erişimin kolaylaşmasıyla birlikte 1960'lardan bu yana orta-geç ve aşırı düzeyde erken doğan prematüre bebekler için hayatta kalma oranları artış göstermiştir. Bununla birlikte, prematüre bebeklerin beyin, akciğer, gastrointestinal sistem ve cildinin olgunlaşmamış olması bu bebekleri uzun süreli nörolojik ve sağlık sorunlarına yol açabilen yaralanmalara, büyüme ve fonksiyonlardaki anormalliklere duyarlı kılmaktadır (3, 4). Doğum ağırlığı veya gebelik yaşı ile gelişimsel yetersizlik riski arasında ters ilişki vardır. Doğum ağırlığı veya gebelik yaşı azaldıkça büyüme gelişme geriliği insidansı artmaktadır (5). Vücut fonksiyonunda ya da yapısında geçici veya kalıcı olabilecek problemler olarak tanımlanan ciddi gelişimsel bozulma genellikle daha stabil bir durumdur ve tipik olarak rehabilitasyon gerektiren bir sakatlığa yol açabilmektedir. Hafif gelişimsel bozulma ise erken müdahaleye yatkın olan daha geri dönüşümlü bir durumdur. Aşırı prematüre bebekleri okul çağına ve erken yetişkinliğe kadar takip eden araştırmalar, bu bebeklerde term doğan bebeklere kıyasla motor, bilişsel veya davranışsal bozulma oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (6).

Ülkemizde bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişimin değerlendirilmesinde aileyi de içine alan, sağlık çalışanı tarafından uygulanması kolay olan, kısa süren ve aileler tarafından kolay anlaşılabilen bir aracın eksikliği nedeniyle 1996 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatri Ünitesi tarafından Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) geliştirilmiştir. GİDR'nin Türk çocuklarında standardizasyon,

güvenilirlik ve geçerlilik araştırmaları 2008 yılında tamamlanmış, uluslararası literatürde yer almıştır.

Biz de alışmamızda Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015 ve Aralık 2016 tarihlerinde takip edilen 37. gestasyon haftasından önce doğan prematüre olguların demografik özellikleri ve nörogelişim basamakları GİDR ile değerlendirilerek, hastaların gelişme süreçlerine yön verecek bilimsel çalışmalara ışık tutmayı planladık.



2 GENEL BİLGİLER

2.1 Prematürite ve İlişkili Komplikasyonlar

2.1.1 Tanım

Geleneksel olarak, doğum günü son menstrüal periyottan 280 gün sonra olarak tanımlanmıştır. Ancak gebelerin yalnızca % 4'ü 280 günde, % 70'i ise tahmin edilen doğum tarihinin son 10 günü içerisinde doğum yapmaktadır (7).

Son menstrüal periyodun ilk gününden itibaren geçen 37. haftadan önce canlı doğan yenidoğanlar Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından prematür olarak adlandırılmıştır. 2500 gr veya daha altında doğum ağırlığı olarak tanımlanan düşük doğum ağırlığı (DDA) ise prematürite ve intrauterin büyüme geriliğinin (IUGR) bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (7).

Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji term doğumu alt gruplara ayırmaktadır: erken term (37 0/7 gestasyon haftasından 38 6/7'ye kadar), tam term (39 0/7-40 6/7 hafta) ve geç term (41 0/7-41 6/7 hafta). Erken term daha önceleri geç preterm olarak adlandırılmaktaydı (7).

Prematür bebekler gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre Tablo 1'deki gibi sınıflandırılabilir (8).

Tablo 1: Prematür bebeklerde sınıflandırma (8).

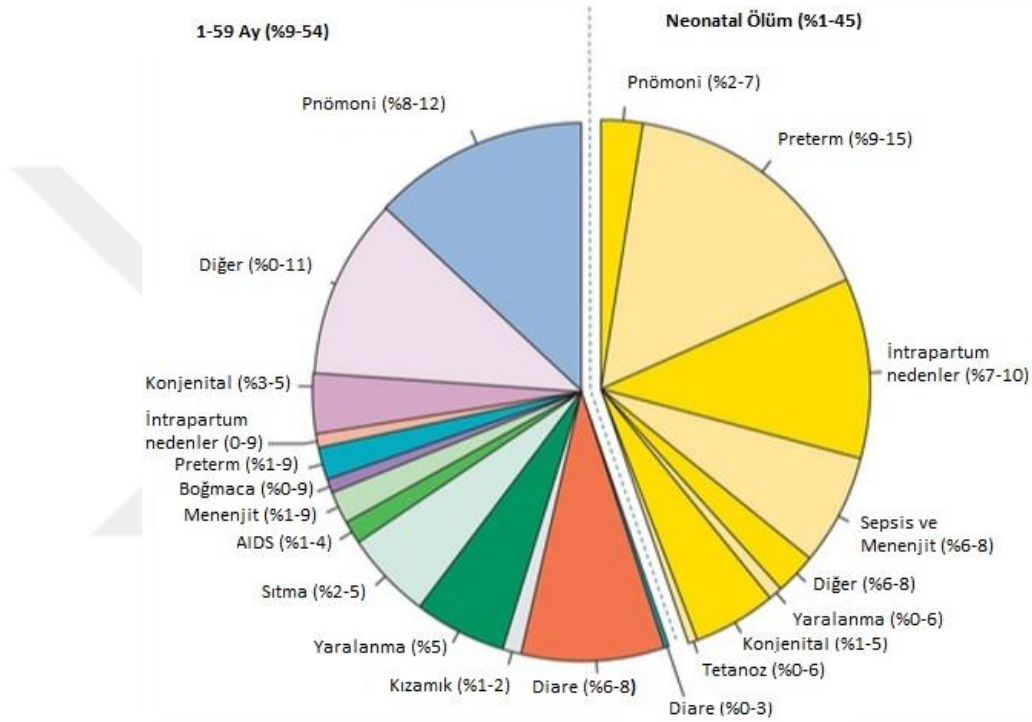
Sınıflandırma	Doğum Ağırlığı
Preterm	<37 hafta
İleri Preterm	32-36 hafta
Orta-Geç Preterm	28-31 hafta
Aşırı Derecede Preterm	<28 hafta
Düşük Doğum Ağırlıklı (DDA)	<2500 gr
Çok Düşük Doğum Ağırlıklı (ÇDDA)	<1500 gr
Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı (ADDA)	<1000 gr

Prematürite ve IUGR, neonatal mortalite ve morbidite artışıyla ilişkilidir (7). İdeal olarak, belirli popülasyonlar için DDA tanımları genetik ve çevresel olarak olabildiğince homojen verilere dayandırılmalıdır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Beş yaş altı çocuk ölümlerinde yenidoğan döneminde meydana gelenlerin yüzdesi giderek artış göstermektedir. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %5'inden fazlası yaşamın ilk ayında meydana gelmektedir (2). Bu ölümlerin çoğunluğundan prematürite sorumlu tutulmaktadır (Şekil 1).

Şekil 1: 5 yaş altı ölümlerin genel nedenleri (9).



Amerika Birleşik Devletleri'ndeki canlı doğan yenidoğanların yaklaşık %8'i <2500 gr ağırlığındadır; zencilerde bu oran beyaz popülasyonun yaklaşık iki katına ulaşmaktadır. Son 20 yılda, DDA oranları, canlı doğum olarak kaydedilen preterm doğumların artış göstermesinden ötürü primer olarak artmıştır (7). İlk doğumu preterm gerçekleştiren kadınlarda tekrarlayan preterm doğum riski artmıştır (10). Dünya çapında preterm doğum oranlarının % 11 civarında olduğu tahmin edilmektedir ve her yıl yaklaşık 15 milyon preterm doğum gerçekleşmektedir. Bu preterm doğumların % 84'ü 32-36. gestasyon haftasında, % 10'u 28-32. gestasyon haftasında ve % 5'i ise <28. gestasyon haftalarında meydana gelmektedir (2). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki preterm doğum insidansı artmaya devam etmektedir. Bu durum çoğul gebeliklerin ve immatür bebeklerin canlı doğumunun sağlanmasının bir sonucudur (11).

2.1.3 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Sosyoekonomik durumu düşük ailelerde maternal yetersiz beslenme, anemi, hastalanma, yetersiz prenatal bakım, kötü ilaç kullanımı; obstetrik komplikasyonlar ve annede inefektif üreme hikayesi (düşük, ölü doğum, prematür veya DDA bebek) oranları yüksektir (7). Bekar ebeveynler, genç hamilelikler, kısa süreli hamilelik aralığı ve 4'ten fazla çocuğu olan anneler gibi diğer ilişkili faktörler de bu tür ailelerde daha sık görülür (10). Fetal büyümedeki sistematik farklılıklar da anne büyüklüğü, doğum sırası, kardeş ağırlığı, sosyal sınıf, annenin sigara kullanımı ve diğer faktörlerle ilişkili bulunmuştur (7, 10). Büyüme potansiyelindeki genetik farklılıklardan ziyade çevresel nedenler göz önünde bulundurulduğunda, farklı popülasyonlar arasında doğum ağırlığındaki farklılığın derecesini tespit etmek zordur. Prematürite etiyojisi çok faktörlüdür ve fetal, plasental, uterin ve maternal faktörler arasında karmaşık bir etkileşimi içerir (Tablo 2).

Tablo 2: Prematür doğumun tanımlanabilir sebepleri (7).

Fetal Nedenler
Fetal distres
Çoğul gebelik
Eritroblastozis Fetalis
Non-immün hidrops
Plasental Nedenler
Plasental disfonksiyon
Plasenta previa
Plasenta dekolmanı
Uterin Nedenler
Bikornuat uterus
İnkomplet serviks (prematür dilatasyon)
Maternal Nedenler
Preeklampsi
Kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, renal hastalık)
Enfeksiyon (Listeria monositogenes, grup B streptokok, idrar yolları enfeksiyonu, bakteriyel vajinit, koryoamnionit)
Madde bağımlılığı (kokain)
Diğer Nedenler
Erken membran rüptürü
Polihidroamnioz
İyatrojenik
Travma

Gestasyonel yaşları açısından DDA olarak kabul edilen yenidoğanlarda prematür doğum; uterusun fetusu tutmadaki yetersizliği, gebeliğin seyrine müdahale, amniyotik zarların erken rüptürü, multifetal gebelik veya termden önce efektif erken uterus kasılmaları oluşturabilecek uyaranlar ile ilişkilidir (12).

Amniyotik sıvı ve membranların belirgin veya asemptomatik bakteriyel enfeksiyonu (Grup B streptokoklar (GBS), listeria monositogenez, üreplazma ürealitikum, mikoplazma hominis, klamidy, trikomonas vajinalis, gardnerella vajinalis, bakteroides türleri) preterm doğumu başlatabilir. Bakteriyel ürünler, prematür uterus kontraksiyonlarını indükleyebilecek lokal inflamatuvar medyatörleri (interlökin-6, prostaglandinler) veya fokal amniyotik membran rüptürüyle seyreden lokal bir inflamatuvar cevabı uyurabilir (12). Bu anlamda, uygun antibiyoterapi fetal enfeksiyon riskini azaltarak gestasyon süresinin uzatılmasına katkı sağlayabilir.

Preterm doğumların pek çoğu belirlenebilir bir sebep olmadan “spontan” gelişebilirken genetik yatkınlık da prematürite riskini arttırabilmektedir. Yapılan bir çalışmada prematüriteyle ilişkili birkaç adet gen tespit edilmiştir (13). Ek olarak, intamuskuler hidrokspirogesteron kaproat veya vajinal progesteron tedavileri ile prematüriteyi önlenme girişimleri endokrin-genetik ilişkisini akla getirmektedir (14).

2.1.4 Prematürite İlişkili Komplikasyonlar

Aşırı derecede preterm bebeklerin erişkinlikte daha yüksek olumsuz sağlık sonuçlarının olduğu kanıtlanmış olsa da, çoğunluğu sağlıklı bir yaşam sürerler ve term doğanlara kıyasla yaşam kalitelerinde anlamlı bir farklılık olmamaktadır (15).

Yapılan bir çalışmada 19-35 yaş aralığında annelerden, 23-27. gestasyon haftaları arasında doğan bireylerin 9 da 1'inin malulen emekli olduğu buna kıyasla term doğan bireylerde bu oranın 59 da 1 olduğu tespit edilmiştir (16). Bu çalışmada aynı zamanda doğumdaki gestasyonel yaş ile ulaşılan eğitim seviyesi, gelir, sosyal güvenlik yardımı alınması ve bir aile kurma arasında da önemli ilişkiler olduğu tespit edilmiştir.

Preterm doğum, uzun vadeli tıbbi sakatlık riskini arttıran bir dizi intrauterin hayat ve yenidoğan dönemiyle ilişkili problemlerden biridir. Neonatal dönem ve intrauterin hayatta karşılaşılan problemlerin uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarına ilişkin Ocak

2012’de yapılan bir çalışmada preterm yenidoğanların % 8,1’inin neonatal sepsis, menenjit, hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), sarılık, tetanoz ve sitomegalovirüs, herpes, kızamıkçık ve toksoplazmozis gibi konjenital enfeksiyonları da içeren çok sayıda istenmeyen durum ile karşı karşıya kaldığını ortaya koymuştur (17). Daha ilerisi, bu çalışmada yalnızca preterm doğum sonrası sakatlık insidansının % 28 olduğu ve sepsis ile komplike olan prematür yenidoğanlarda bu oranın % 49 düzeylerine çıktığı tespit edilmiştir. Buna göre sepsis preterm yenidoğanlarda nörolojik sakatlık gelişme olasılığını gözle görülür düzeyde arttırmaktadır. Bu veriler preterm yenidoğanların ek gelişen istenmeyen durumlara karşı çok daha zayıf olduğunu göstermektedir.

2.1.4.1 Anemi

Doğum ağırlığı 1000 gr’ın altında ya da gebelik yaşı 29 haftadan küçük olan prematüre bebeklerin yarısı yaşamlarının ilk iki haftası içinde eritrosit süspansiyonu (ES) transfüzyonu gereksinimi göstermektedirler (18, 19). Bu transfüzyonların %90’ı bebekler YYBÜ’nden taburcu olmadan, en az bir kez gerçekleşmektedir (20). Amerika Birleşik Devletleri’nde her hafta 600 ADDA bebek doğduğu, bunların hastane yatış dönemlerinde, % 80’i ilk 3-4 hafta içinde olmak üzere, yaklaşık 3240 adet ES transfüzyonu aldığı belirtilmektedir (21). Ülkemizde her yıl doğan 1.3 milyon bebeğin yaklaşık % 10’unun DDA olduğu ve bunların üçte ikisinin prematüre olduğu bilinmektedir (22).

Yenidoğan döneminde hemoglobin ve hematokrit değerleri diğer yaş gruplarından daha yüksektir. Ancak bu değerler yaşamın ilk haftasından itibaren azalmaya başlar ve bu azalma 6-12. haftalara kadar devam eder. Bu azalmaya birden çok fizyolojik faktör etki eder. Zamanında doğmuş sağlıklı bebeklerde hemoglobin genellikle doğum sonrası 8-12. haftalarda alt sınırı olan 9-11 gr/dl’ye kadar düşer (20). Term doğmuş bebekler hemoglobindeki düşüşü iyi tolere ederler. Bu durum tedavi gerektirmez ve ‘yenidoğanın fizyolojik anemisi’ olarak tanımlanır. Ancak prematüre bebeklerdeki hemoglobindeki düşme, çoğu YYBÜ’ne yatmak zorunda olan bebeklerde kaçınılması güç iatrojenik flebotomi kayıplar olarak görülmektedir. Ortaya çıkan anemi semptomatiktir ve çoğu zaman ES transfüzyonu gerektirir. Bu nedenle ‘prematüre anemisi’ tanımı fizyolojik değil patolojik bir klinik durumu

tanımlamaktadır (23, 24). Hemoglobinin sıklıkla 7–8 gr/dl'ye kadar düşer ve ortaya çıkan anemi normositik, normokromik ve hipoproliferatif bir anemidir. Prematüre anemisinin başlıca klinik belirti ve bulguları; taşikardi, takipne, apne, oksijen gereksiniminde artış, enteral yoldan beslenme güçlüğü ve kilo alamama olarak sıralanabilir (24, 25). Gebelik yaşı küçüldükçe prematüre anemisinin derinliği artar ve belirtileri daha çok ortaya çıkmaya başlar (20).

Prematüre anemisi için günümüzde kabul edilen tedavi yöntemi ES transfüzyonlarıdır. Eritrosit süspansiyonu geleneksel olarak erişkin donörlerden alınan tam kandan plazmanın ayrıştırılması ile elde edilir (19). Allojenik ES transfüzyonları esas tedavi yöntemi olsa da doğum sırasında plasenta ve umbilikal kordondan toplanan kandan elde edilen otolog ES'lerin prematüre anemisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar da vardır (26).

2.1.4.2 Apne

Apne, pulmoner hava akımının spesifik bir zaman aralığı boyunca kesilmesi ve genellikle 10-20 saniyeden uzun olması olarak tanımlanır. Bradikardi sıklıkla uzun süreli apneye eşlik eder (27). Her ne kadar apne, solunum kontrol sisteminin olgunlaşmamışlığı ile ilişkili olsa da, diğer hastalıkların veya preterm bebekleri etkileyen patofizyolojik durumların belirtisi olabilir (Tablo 3). Özellikle apne veya bradikardi ataklarının başlangıcında ve sıklığında beklenmedik bir artış olması durumunda altta yatabilecek nedenlerin araştırılması her zaman gereklidir.

Tablo 3: Yenidoğan apnesinin potansiyel sebepleri (27).

Santral sinir sistemi	İKK, ilaçlar, nöbetler, hipoksik hasar
Solunumsal	Pnömoni, obstrüktif hava yolu lezyonları, atelettazi, aşırı düşük prematürite (<1,000g), laringeal refleks, frenik sinir paralizisi, şiddetli RDS, pnömotoraks
Enfeksiyöz	Sepsis, nekrotizan enterokolit, menenjit (bakteriyel, fungal, viral)
Gastrointestinal	Oral beslenme, barsak hareketleri, barsak perforasyonu, gastroözofajial reflü, özofajit
Metabolik	Glukoz ↓, kalsiyum ↓, PO ₂ ↓, sodyum ↓/↑, Amonyak ↑, organik asitler ↑, ortam sıcaklığı ↑, hipotermi
Kardiovasküler	Hipotansiyon, hipertansiyon, kalp yetmezliği, anemi, hipovolemi, vagal tonusta değişiklik
İdiopatik	Solunum merkezinin immatüritesi, uyku hali, üst hava yollarının kollapsı

Santral apne, hava akımının tamamen durmasını ve göğüs duvarı hareketlerinin olmadığı solunum çabalarını ifade eder. Obstrüktif apne de ise fark edilebilir hava akımı bulunmazken göğüs duvarı hareketleri devam etmektedir. Bu iki olayın bir kombinasyonu olan mikst apne ise en sık görülen türdür (28). Mikst apne, santral apnenin takip ettiği kısa bir obstrüksiyon epizodu olarak başlayabilmektedir ya da santral apne, üst solunum yollarının kapanmasına neden olarak (pasif farengal hipotoni) mikst apne gelişimine yol açabilir. Apneli herhangi bir bebekte, apnenin nedenini belirlemek için dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır. Gebelik yaşı azaldıkça apne insidansı artar (27).

Prematür bebeklerin bir hastalığı olan idiyopatik apne, yaşamın ilk haftasında tanımlanabilen başka bir hastalık olmaması halinde görülür. Prematür bebeklerde solunum düzenlenmesi süreci özellikle apneye karşı savunmasızlık yaratmaktadır (29). Preterm bebekler, olgun bebeklerde olduğu gibi solunumları arttırmak yerine apne geliştirerek hipoksiye paradoksal cevap verir. Laringeal kas tonusunun zayıf olması da üst solunum yolunun çökmesine neden olarak obstrüksiyon yaratabilir. İzole obstrüktif apne; prematür bebeğin başının fleksiyona getirilmesi ya da aşırı derecede lateral pozisyon verilmesinin bir sonucu olarak yumuşak trakeayı obstrükte edilmesiyle ortaya çıkabilir (27).

Prematüre apnesinin tedavisi, hipoksik bebeklere oksijen uygulanmasını, anemik bebeklerin transfüzyonunu ve hafif apneli bebeklerde fiziksel kutanöz stimülasyonu içerir. Metilksantinler (kafein veya teofilin) apnenin farmakolojik tedavisinin temelini oluşturur (30). Ksantin tedavisi, dakikadaki ventilasyon sayısını, karbondioksit hassasiyetini ve diyafragmatik aktiviteyi artırır; hipoksiye bağlı solunum depresyonunu ve periyodik solunumu azaltır. Tedavi genellikle yükleme dozu ile başlatılır ve idame tedavisi ile devam ettirilir. Yüksek akımlı nazal kanül ve 4-6 cm su basınçlı nazal CPAP; obstrüktif ve mikst apnelerin tedavisinde etkili ve nispeten güvenli yöntemlerdir (31). Bu yöntemler bebeğin uyarılması ve üst solunum yolundaki direncin kırılmasıyla işlevsel olabilirler. CPAP fonksiyonel rezidüel kapasiteyi de arttırarak oksijenizasyonu destekleyebilir (27).

2.1.4.3 Hipoglisemi

Prematür yenidoğanlarda hepatik glikojen deposu, glikoneogenez, serbest yağ asidi oksidasyonunun azalması, epinefrin yanıtının hipoglisemiye yetersiz olması, metabolik ihtiyaçların artması, düşük kortizol ve yüksek insülin düzeyleri hipoglisemiye olan eğilimi arttırır. Çok düşük doğum ağırlıklı prematür bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS), asfiksi, siyanotik kalp hastalıkları, hipotermi, sistemik enfeksiyonlar ve polisitemi hipoglisemi için risk faktörleridir (32). Beyin için primer enerji kaynağı glikozdur. Bu sebeple beyin, hipoglisemiden en çok etkilenen organdır. Uzun süreli, tekrarlayan ve ciddi semptomatik hipoglisemisi olan bebeklere entelektüel fonksiyonlar açısından dikkat edilmelidir.

2.1.4.4 Hipotermi

Doğumdan sonra yenidoğan, amniyon sıvısı ile sarılı haldedir ve soğuk bir çevrede bulunmaktadır (20-25°C). Doğum odasında iken bir yenidoğanın deri sıcaklığı dakikada 0.3°C, vücut sıcaklığı ise dakikada 0.1°C azalabilmektedir. Dışardan bir ısı kaynağı olmadıkça yenidoğanın metabolizması vücut sıcaklığını korumak adına artış gösterir (27).

Isı kaybı dört temel mekanizma ile gerçekleşir. Soğuk bir doğum odasında, ıslak haldeki bebek temelde evaporasyon (ıslak haldeyken cilt ve solunumla ısı kaybı), radyasyon (temas eden soğuk, katı yüzeylere ısı kaybı) ve konveksiyon (hava akımıyla ısı kaybı) vasıtasıyla ısı kaybeder (27). Doğumdan sonra, tüm yüksek riskli yenidoğanlar hemen kurulanmalıdır. Evaporatif ısı kaybı önlenerek radyan veya konvektif bir ısı kaynağı bu bebeklere sağlanmalıdır. Normal term yenidoğanlar ise kurulanıp bir beze sarılabilir (33).

İdeal çevre sıcaklığı, yenidoğanın normal vücut sıcaklığını korumak için en az oranda ısı üretme gereksinimi olduğu ortam sıcaklığına karşılık gelen nötral termal çevredir. Nötral termal çevre sıcaklığı; gestasyon yaş ve postnatal yaş arttıkça azalır (34). Yenidoğanlar nötral termal çevreden daha düşük sıcaklıktaki ortamda vücut sıcaklığını korumak için oksijen tüketimlerini arttırırlar. Eğer ortam sıcaklığı daha çok azalır ya da oksijen üretimi desteklenemezse (hipoksi, hipoglisemi veya ilaçlar nedeniyle), vücut sıcaklığı azalacaktır (27).

Bir yenidoğanın ısı üretimi temelde kahverengi yağ dokusu barındıran termogenetik bölgelerden sağlanır (35). Kahverengi yağ dokusu, çok sayıda mitokondri barındırması ve büyük kan damarlarının çevresinde yerleşmesi sayesinde dolaşıma hızlı bir ısı akışı sağlar. Boyun, toraks ve interskapular bölgedeki damarlar kahverengi yağ dokusunun sık rastlandığı lokalizasyonlardır. Bu dokular sempatik sinir sistemi ile uyarılmaktadır. Yenidoğanlarda titreme ile ısı üretimi görülmez (27).

Bir bebekte şiddetli soğuk hasarı asidoz, hipoksi, hipoglisemi, apne, bradikardi, pulmoner hemoraji ile kendini gösterir. Bu bebeklerin pek çoğu hayatını kaybetmiş görünümündedir. Ancak büyük kısmı tedaviye yanıt verir ve kurtarılabilir. Doğum odasında hafif derecelerde gelişen soğuk hasarı, doğum sonrasındaki metabolik asidoz ve hipoksiye neden olabilmektedir (27).

Şiddetli hipotermi tedavisi resüsitasyon, eksternal yüzeyler, akciğer ve mide gibi organların hızla ısıtılmasıyla gerçekleştirilir. Bu bebeklerin pek çoğunda ortaya çıkan hipovolemiyi tedavi etme amacıyla sıvı resüsitasyonuna da ihtiyaç duyulabilir. Doğumdan sonrası dönemdeki vücut sıcaklığının azalması (32-35°C) durumunda radyan bir ısıtıcı ya da inkübatör ile eksternal ısıtma yeterli olacaktır (27).

2.1.4.5 Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Respiratuar distres sendromu, solunumsal yetersizliğe neden olan, genellikle <34 haftalık prematür bebeklerde doğum sonrası 4-6 saat içerisinde görülen bir sendromdur. RDS, prematür bebeklerde mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelir (36, 37). RDS tüm yenidoğanların ortalama % 1-2'sinde görülür. İnsidansı ve ağırlığı gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça artar (37). 26-28. gestasyon haftasındaki bebeklerin % 50-85'inde RDS görülürken, 30-31. haftalarda sıklık % 40'a, 34. haftada % 10-15'e ve 36 haftada %1'e iner (36). RDS ve prematürenin kronik akciğer hastalığının gelişimindeki esas neden, akciğer gelişimi tamamlanmadan doğumun gerçekleşmesidir. Bu anatomik gelişimdeki eksiklik beraberinde sürfaktan eksikliğini de getirmekte ve akciğerlerin solunum işlevi gerçekleşmemektedir (36, 37). RDS nedeniyle kaybedilen bebeklerin akciğerleri makroskopik olarak karaciğer dokusuna benzer şekilde havasız ve kırmızı görünümündedir. Mikroskopik incelemede ise yaygın atelektazi vardır ve açık alveol sayısı çok azdır. Alveol duktusları ve bronşiolerde eozinofilik özellikte bir membran uzanır. Hasarlanmış epitel artıklar ve

kandan oluşan fibrinöz özellikteki bu membran nedeniyle RDS başlangıçta “*hyalen membran hastalığı*” olarak adlandırılmıştır (37). Genellikle bebek doğumdan sonraki ilk saatlerde solunum sıkıntısı bulguları göstermeye başlar. 1960 yılında Rudolph ve Smith RDS tanı kriterlerini; doğumdan sonraki ilk 4 saatte ortaya çıkan ve 24 saat boyunca devam eden takipne (solunum sayısı >60/dk), inleme, interkostal-subkostal retraksiyon ve siyanoz olarak tanımlamıştır. Fizik muayenede bu bulgulara ek olarak; akciğer havalanmasında azalma, ral, apne, solukluk, bradikardi, hipotansiyon ve ödem olabilir (38). Tanıda akciğer grafisinde hava bronkogramları ve yaygın retikülogranüler paternin görülmesi önemlidir. Hiç havalanmayan akciğerdeki görüntü ise buzlu cam görüntüsü olarak tanımlanır. Akciğer grafisi; solunum sıkıntısı yapan pnömotoraks, konjenital anomali, ıslak akciğer ve pnömoni gibi diğer hastalıkların ayırıcı tanısında da yardımcıdır. Kan gazları respiratuar asidoz ve hipoksemiye işaret eder. Tedavide eksik olan sürfaktanın trakeal yolla yerine konması, kan gazı parametrelerinin optimumda tutulması için solunum destek tedavisi verilmesi esasına dayanır. Bu süreçte gerek sürfaktan döngüsünü inhibe eden gerekse prematüre bebeğin kaybedilmesine ya da morbiditesine neden olan ek faktörler açısından monitörize edilmesi gerekir. RDS'nin en önemli komplikasyonları santral sinir sistemi kanamaları, patent duktus arteriosus (PDA), pulmoner hava kaçağı, akciğer ödemi, akciğer kanaması, kanama diatezi, nazokomial enfeksiyonlar ve ölümdür (36, 37).

RDS'den Koruyucu Faktörler ve Önlemler;

1. Prematür doğumların önlenmesi: RDS'den korunmanın en iyi yolu olmakla birlikte erken doğum eyleminin zamanı ve nedeni sıklıkla bilinmez. Sosyoekonomik, eğitim, kültür, sağlık hizmetlerinin etkinliği gibi çevresel etkenler ile anneye ve fetusa ait pek çok faktörün birlikte ele alınmasını gerektirir (37).

2. Antenatal steroid uygulanması: Steroid akciğer fibroblastlarından Fibroblast Pnömosit Faktör (FPF) salınımını artırır. FPF tip II pnömositlerden sürfaktan fosfolipidlerinin sentezini artırır. Steroid aynı zamanda SP-A, SP-B ve SP-C gen ekspresyonunu da uyararak sürfaktan proteinlerini de artırır (37). Gebeliğin 34. haftasından önce meydana gelen erken eylemlerde doğumdan 24-48 saat önce anneye yapılan steroid (24 mg betametazon) RDS sıklığını ve ağırlığını belirgin olarak azaltmaktadır (36, 37). Güncel derlemelerde, antenatal steroid tedavisinin

prematürelde neonatal mortalite ve morbiditeyi belirgin düzeyde azalttığı ortaya konmuş olup, yapılan bir meta analizde preterm doğum kaynaklı komplikasyonlar nedeniyle meydana gelen ölümleri yaklaşık % 50 azalttığı tespit edilmiştir (39).

3. Profilaktik surfaktan uygulanması: RDS açısından özellikle riskli olan gestasyon haftalarındaki prematür bebeklere doğumdan hemen sonra surfaktan tedavisi uygulanması insidansı belirgin olarak azaltmaktadır (36, 37).

4. Perinatal asfiksini önlenmesi: Asfiksini surfaktan döngüsünü bozarak RDS insidansını ve derecesini artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle düzenli antenatal bakım, fetal distres bulgularının yakın takibi önemlidir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde; asfiksini azaltılması için sezeryan doğumun tercih edilmesi gibi bir eğilim mevcuttur. Henüz kontrollü randomize bir çalışma olmadığından kesin endikasyon olmaksızın, sadece prematürelikle nedeniyle sezeryan önerisi tartışmalıdır (37). Doğumdan sonra da uygun resusitasyon, transport ve kardiovasküler desteğin verilmesi ve hipotermi önlenmesi asfiksi riskini azaltması açısından önemlidir.

5. İntrauterin enfeksiyonların önlenmesi: Bakteriyel vajinozis, üriner enfeksiyon ve korioamniyonit; hem erken doğumu başlatarak hem de enflamasyona bağlı sitokin yanıtı oluşturarak surfaktan yetersizliğine neden olur (40). Bu nedenle antenatal dönemde enfeksiyonların kontrolü, RDS'den korunmada yardımcıdır.

2.1.4.6 Bronkopulmoner displazi (BPD)

Bronkopulmoner displazi, postkonsepsiyonel 36. haftada oksijen bağımlılığı ile tanımlanan ve anatomik anormalliklere karşılık gelen; karakteristik, klinik ve radyografik bulgular eşliğinde yapılan klinik bir tanıdır (41). Yenidoğan akciğeri için % 40'dan yüksek oksijen konsantrasyonları toksiktir. Oksijen aracılı akciğer hasarı; membran lipitlerini bozan süperoksitlerin, hidrojen peroksitin ve oksijenden bağımsız radikallerin oluşumundan kaynaklanır. Yüksek basınçlı ventilasyon desteği barotravma oluşturur. Bu da yüksek düzeyde inspire edilen oksijen düzeylerinin zararlı etkilerine katkı sağlar. Çoğu hastada BPD; PDA veya pulmoner interstisyel amfizem ile de komplike olabilen RDS tedavisi için uygulanan ventilasyondan sonra gelişir (42). Uzun süren ventilasyondan kaynaklanan inflamasyonlar, tekrarlayan sistemik ve pulmoner enfeksiyonlar, 2 haftadan uzun süren ya da 36. haftanın sonunda devam eden

oksijen tedavisi RDS hastalarında BPD gelişimine yol açan karakteristik faktörlerdir. Solunum gücünü çektiği için mekanik ventilasyon ihtiyacı duyan 1000 gr altındaki yenidoğanlarda RDS oluşmadan da BPD gelişebilmektedir. Gestasyon yaşı 24-26 hafta olan yenidoğanların % 50'si düzeltilmiş 36 haftalık iken oksijene gereksinim duymaktadır (27). BPD'nin radyolojik görünümü, başlangıçta akciğerlerin opaklaşması sonrası atelektazi ve kist formasyonlarının gelişimi ile karakterizedir (43). BPD histopatolojisinde; interstisyel ödem, atelektazi, mukozal metaplazi, interstisyel fibroz, nekrotizan obliteratif bronşiolit ve aşırı genişlemiş alveoller bulunmaktadır. Oksijen bağımlılığı, kompensatuar metabolik alkalozla birlikte hiperkapni, pulmoner hipertansiyon, gelişimin zayıflaması ve sağ kalp yetmezliği gelişimi BPD'nin klinik tezahürleridir (44). Reaktif hava yolu bronkokonstrüksiyonu ile artan hava yolu direnci de ayrıca dikkate alınmalıdır ve bu durum bronkodilatör ajanlar ile tedavi edilmektedir. Şiddetli göğüs retraksiyonları, sıvıları interstisyel boşluğa çeken negatif interstisyel basınç üretir. Kor pulmonale ile bu göğüs retraksiyonları sıvı retansiyonuna ve diüretik ihtiyacı oluşturan sıvı tutulumuna neden olur. Ciddi BPD'li hastalarda aylarca mekanik ventilasyon ile tedavi gerekebilir. Subglottik stenoz riskini azaltmak için, trakeostomi endikasyonu oluşabilir. Oksijen toksisitesi ve barotravmayı azaltmak amacıyla ventilatör ayarları, RDS'nin akut fazındaki yenidoğanlara kıyasla, kan gazlarını PaO₂ hafifçe düşük (50 mm Hg) ve PaCO₂ hafifçe yüksek (50-75 mm Hg) olacak şekilde ayarlanmalıdır. Dekametazon tedavisi enflamasyonu azaltarak, solunum fonksiyonlarını iyileştirebilir ve ventilasyon desteğinin çekilmesini kolaylaştırabilirken; SP veya nöromotor gelişimsel gecikme riskini arttırabilmektedir (45, 46). Daha yaşlı BPD mağduru hastalarda hiperinflasyon, reaktif hava yolları ve gelişimsel gecikme gözlenmektedir. Bu hastalar şiddetli respiratuar sinsitiyal virüs pnomonisi riski altındadır ve bu virüse karşı profilaksi almalıdırlar (27).

2.1.4.7 Prematür Retinopatisi (ROP)

Prematür retinopatisi, prematür yenidoğan retinasında gelişmekte olan vasküler yapılar üzerinde oksijen toksisitesinin akut ve kronik etkilerine bağlı olarak gelişir. Term bebeklerde tamamen vaskülarize hale gelmiş olan retina ROP'a duyarlı değildir. ROP, ÇDDA bebeklerde körlüğün önde gelen bir nedenidir (47). Yüksek arteriyel oksijen basıncı olgunlaşmamış retina damarlarının vazokonstrüksiyonuna neden olur.

Hiperoksinin süresi uzadığında ve yaygınlığı arttığında ise vazokonstrüksiyon, vazobliterasyona dönüşür. Bu süreci takip eden proliferatif evreler, retinal fibrovasküler proliferasyon ve neovasküler “tuft” gelişimi ile karakterizedir. Hafif vakalarda, retina periferinde vazoproliferasyon dikkati çeker. Şiddetli vakalarda ise tüm retinayı kapsayan neovaskülarizasyon, retina dekolmanı, lökokori ve lensi öne kaydırarak glokoma yol açabilen sineşi ile seyredabilmektedir. Her iki göz genellikle birlikte etkilenir ancak hastalık şiddeti asimetrik olabilir. Oksijen tedavisi alan tüm hastalarda ROP insidansı arteryel kan gazların dikkatli takibi ile azaltılabilir. Kesin güvenli kabul edilen bir PaO₂ düzeyi bulunmasa da, prematür yeni doğanlarda arteryel oksijen seviyesini 50-70 mmHg düzeyleri arasında tutmak akılcı bir yaklaşımdır. Amerikan Pediatri Akademisi ve Amerikan Oftalmoloji Akademisinin 2013 önerilerine göre doğum ağırlığı ≤1500 gram veya gestasyon yaşı ≤30 hafta doğan tüm bebekler ile gestasyon yaşı 30 haftadan büyük, doğum ağırlığı 1500–2000 gram arasında ve klinik olarak problemleri olan, kardiyopulmoner destek gerektiren bebeklerin taranması önerilmektedir (48). Lazer terapisi ya da kriyoterapi, vitreus kanaması veya şiddetli, progresif vazoproliferasyon tedavisinde kullanılabilir. Retina dekolmanında cerrahi tedavi endikedir. Prematüre retinopatisinin daha az şiddetli aşamaları ise pek çok hastada herhangi bir görme bozukluğu yaratmadan spontan düzelebilmektedir (27).

2.1.4.8 Hiperbilirubinemi

Yenidoğanın hemolitik hastalığı, yenidoğan sarılığının sık görülen bir nedenidir (27). Bununla birlikte, bilirubin metabolizma yollarının olgunlaşmamış olmasından dolayı, hemolize dair kanıt bulunmayan birçok yenidoğan bebekte sarılık görülmektedir. Bilirubin, retiküloendotelyal sistemde hemoglobin katabolizması neticesinde oluşur. Hemdeki tetrapireol halkası, eşdeğer miktarda biliverdin ve karbon monoksit oluşturmak üzere hem oksijenaz ile parçalanır. Başka bir biyolojik karbon monoksit kaynağı bulunmadığından, bu gazın atılımı bilirubin üretimiyle stokiyometrik olarak aynıdır. Biliverdin, biliverdin redüktaz ile bilirubine dönüştürülür. Dolaşımdaki hemoglobin haricindeki bilirubin kaynakları bilirubin üretiminin % 20’sini karşılar. Bu kaynaklar arasında inefektif hemoglobin üretimi ve kemik iliğinde öncül hücrelerin lizisi bulunmaktadır. Erişkinlerle kıyaslandığında, yenidoğanlarda bilirubin üretim oranı 2-3 kat daha fazladır (Yenidoğan=6-10 mg/kg/24 saat, Erişkin=3 mg/kg/24 saat) (49). Bu üretim artışı kısmen yetişkinlerde

120 günlük eritrosit ömrü ile karşılaştırıldığında 70-90 günlük kısalmış bir eritrosit yaşam süresi ve artmış hematokrit nedeniyle olur (27).

Hemoglobin katabolizmasından sonra üretilen bilirubin lipide çözünür, unkonjügedir ve van den Bergh testinde indirekt olarak reaksiyona girer. Unkonjüge bilirubin merkezi sinir sistemi için toksiktir ve suda çözünmez. Bu durum atılımını sınırlandırır. Unkonjüge bilirubin, belirli bilirubin bağlanma bölgelerinde albümine bağlanır (50). Bağlanma bölgeleri doygun hale gelirse veya bölgeye rekabetçi bir bileşik bağlanırsa; bağlı bilirubinin yerini değiştirdiğinde serbest bilirubin merkezi sinir sistemine girmek için uygun hale gelir. Serbest yağ asitleri gibi organik asitler ve sülfizoksazol gibi ilaçlar, bilirubini albümin üzerindeki bağlanma yerinden ayırabilir (51). Bilirubin; hepatositte albüminden ayrışır, sitoplazmik protein Y'ye ve ligandine bağlanır ve hepatik konjugasyon ile bilirubin diglukuronid üretimi sağlanır. Glukuroniltransferaz enzimi, bilirubin konjugasyonunun hız sınırlayıcı basamağını temsil eder. Ligandin ve glukuroniltransferaz konsantrasyonları, prematür bebeklerde büyük çocuklardan daha düşüktür. Konjüge bilirubin van den Bergh testinde doğrudan reaksiyon verir. Konjüge bilirubinin çoğu safradan ince bağırsağa atılır ve dışkı ile elimine edilir. Ancak bazı bilirubin molekülleri, intestinal glukuronidaz ile unkonjüge fraksiyona tekrar hidrolize olabilir ve yeniden emilebilir (enterohepatik resirkülasyon). Ek olarak, yenidoğan bağırsaklarındaki bakteriler bilirubini ürobilinojen ve sterkobilinojene dönüştürür. Gecikmiş mekonyum pasajı, bilirubin de içerdiğinden, bilirubinin enterohepatik resirkülasyonuna katkıda bulunabilir (52). İndirekt, unkonjüge, yağda çözünür fetal bilirubin plasenta vasıtasıyla anneye aktarılır ve maternal hepatik enzimlerce konjüge edilir. Plasenta suda çözünür konjüge bilirubine geçirgen değildir. Fetal bilirubin seviyeleri şiddetli hemoliz varlığında sadece hafif bir yükseliş gösterebilir. Ancak hemoliz sonrası fetal hepatik safra stazı ve konjüge hiperbilirubinemi ortaya çıktığında kayda değer artabilir. Maternal indirekt hiperbilirubinemi de fetal bilirubin seviyesini arttırabilir (27).

İndirekt Hiperbilirubinemi

Fizyolojik sarılık, yenidoğanlarda hiperbilirubineminin sık görülen bir nedenidir. Bu durum hemoliz, enfeksiyon ve metabolik hastalıklar gibi sarılığın daha ciddi sebepleri dışlandıktan sonra konulan bir ekartasyon tanısıdır. Term

yenidoğanlarda fizyolojik sarılığın klinik paterni, indirekt bilirubin seviyesinin yaşamın 3. gününde 12 mg/dL'nin altında olmasıdır. Prematür yenidoğanlarda ise bu seviye daha yüksektir (15 mg/dL) ve daha geç (beşinci gün) ortaya çıkar. Fizyolojik sarılık sırasındaki indirekt bilirubinin pik seviyesi anne sütü ile beslenen bebeklerde formülle beslenen bebeklere göre daha yüksek olabilir (15-17 mg/dL'ye karşı 12 mg/dL) (53). Bu daha yüksek seviye kısmen anne sütü ile beslenen bebeklerde sıvı alımının azalmasının bir sonucu olabilir. Yaşamın ilk gününde oluşan, 0.5 mg/dL/saat'ten fazla artış gösteren, bilirubin seviyesi 13 mg/dL üzerinde seyreden term yenidoğanda, direkt bilirubin fraksiyonu 1.5 mg/dL'den fazla olan veya hepatosplenomegali ve anemi eşlik eden sarılık patolojik kabul edilmektedir (27).

Crigler-Najjar sendromu şiddetli indirekt hiperbilirubinemi ile seyreden ciddi, nadir, otozomal resesif geçişli, kalıcı glukuroniltransferaz enzim eksikliğidir. Bu hastalığın iki alt tipi bulunmaktadır. Tip II hastalıkta fenobarbital ile enzim indüksiyonuna cevap alınarak enzim aktivitesinde bir artış ve bilirubin seviyelerinde bir azalma gözlenir (54). Tip I hastalıkta fenobarbital tedavisine cevap alınamaz ve kalıcı indirekt hiperbilirubinemi nedeniyle sıklıkla kernikterus gelişir (27).

Gilbert hastalığı, glukuronil transferazın promotor bölgesinin mutasyonundan kaynaklanır ve hafif bir indirekt hiperbilirubinemi ile sonuçlanır. Başka bir ikterojenik faktör varlığında (hemoliz) daha ciddi sarılık gelişebilir (27).

Anne sütü sarılığı, yaşamın ilk ila ikinci haftasında hemolizin izlenmediği unkonjuge hiperbilirubinemi ile ilişkili olabilir. Bu sarılık tipinde bilirubin seviyeleri nadiren 20 mg/dL üzerine çıkar. Emzirmeye devam edilirse ciddi bir artış gözlenmez. Anne sütünün, içerisinde bulunan glukoronidaz enzim ile bilirubinin enterohepatik resirkülasyonunu arttırdığı düşünülmektedir (27).

Yaşamın ilk gününde görülen sarılık her zaman patolojiktir ve altta yatan nedenin saptanması için ivedi bir inceleme gerektirir. Erken başlangıç sıklıkla hemoliz, internal hemoraji (sefal hematoma, hepatik veya splenik hematoma) veya enfeksiyonun bir neticesidir (Tablo 4). Enfeksiyon da sıklıkla perinatal enfeksiyonlardan veya bakteriyel sepsisten kaynaklanan direkt bilirubinemi ile ilişkilidir (27).

Tablo 4: Konjuge olmayan hiperbilirubinemi etiyolojisi (27).

	Hemoliz var	Hemoliz yok
Sık	<ul style="list-style-type: none">• Kan grubu uyumsuzluğu:<ul style="list-style-type: none">-ABO-Rh• Subgrup uyumsuzluğu<ul style="list-style-type: none">-Kell-Duff• Enfeksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Fizyolojik sarılık• Anne sütü sarılığı• İnternal hemoraji• Polisitemi• Diyabetik anne bebeği
Nadir	<ul style="list-style-type: none">• Eritrosit enzim defekti:<ul style="list-style-type: none">-Glukoz 6-fosfat dehidrojenaz-Piruvat kinaz• Eritrosit hücre membran bozukluğu:<ul style="list-style-type: none">-Sferositoz-Ovalositoz• Hemoglobinopati:<ul style="list-style-type: none">-Talasemi	<ul style="list-style-type: none">• Glukroniltransferaz enzim mutasyonları<ul style="list-style-type: none">-Crigler-Najjar sendromu-Gilbert hastalığı• Pilor stenozu• Hipotiroidi• İmmün trombositopeni

Yenidoğanlarda bilirubin düzeyleri 5-10 mg/dL düzeylerine eriştiğinde sarılığın fiziksel etkileri gözlemlenebilir. Sarılık gözlemlendiğinde, yapılacak olan laboratuvar inceleme hiperbilirubineminin boyutunu belirlemek adına total bilirubin, indirekt ve direkt bilirubin düzey ölçümleri, kan grubu analizi, Coombs testi, tam kan sayımı, periferik yayma ve retikülosit sayısı ölçümü içermelidir. Hiperbilirubineminin fototerapi veya kan değişimi ile tedavisi öncesinde bu testlerin yapılması gerekmektedir. Hemoliz veya non-hemolitik indirekt hiperbilirubinemi yaratabilecek sık veya nadir durumların olmaması durumunda tanı fizyolojik ya da anne sütü sarılığıdır. Yaşamın ilk iki haftasından sonra ortaya çıkan veya artış gösteren sarılık direkt hiperbilirubinemiye düşündürür (27).

Direkt Hiperbilirubinemi

Direkt hiperbilirubinemi (direk bilirubin seviyesinin >2 mg/dL veya total bilirubin %20'sinden fazla olması) asla fizyolojik değildir ve tanısız kategorilere göre ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir (Tablo 5). Direkt bilirubin yenidoğanda nörotoksik değildir ancak kolestaz veya hepatoselüler hasar gibi altta yatan ciddi bir bozukluğun göstergesidir. Direkt hiperbilirubinemili hastaların tanısında karaciğer

enzim düzeyleri (AST, ALT, ALP ve GGT), bakteri ve virüs kültürleri, metabolik tarama testleri, hepatik ultrason, terde klorür testi ve bazen de karaciğer biyopsisi kullanılmaktadır. Ayrıca yaşamın ikinci haftasından sonra sarılıkla birlikte koyu renkli idrar ve gri-beyaz (akolik) dışkı eşlik etmesi biliyer atreziyi kuvvetle akla getirir (27).

Tablo 5: Konjuge hiperbilirubinemi etiyojisi

Sık Nedenler	Nadir Nedenler
Hiperalbuminemi kolestazi	Hepatik enfarkt
CMV enfeksiyonu	Doğuştan metabolizma bozuklukları (galaktozemi, tirozinemi)
Diğer perinatal konjenital enfeksiyonlar (TORCH)	Kistik fibroz
Uzamış hemoliz kaynaklı yoğunlaşmış safra	Biliyer atrezi
Neonatal hepatit	Koledok kisti
Sepsis	α 1-antitripsin eksikliği
	Neonatal demir depo hastalığı (neonatal hemokromatoz)
	Allagile sendromu (arterio hepatik displazi)
	Byler hastalığı, progresif ailesel intrahepatik kolestaz tip 1, 2, 3

CMV=sitomegalovirüs, TORCH=toksoplazmozis, other (diğer), rubella, sitomegalovirüs, herpes simpleks

2.1.4.9 Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit, intestinal hasarla seyreden bir sendromdur ve YYBÜ'ne başvuran prematür bebeklerde en sık görülen intestinal acildir (55). Canlı doğumların 1000'de 1-3'ünde ve YYBÜ'ne başvuruların %1-8'inde görülür. Prematürite, neonatal NEK ile ilişkili en tutarlı ve en önemli faktördür (56). Hastalık doğumda <1.500 gr bebeklerin % 4-13'ünde görülür. Term bebeklerde NEK nadirdir (etkilenen yenidoğanların <%10'u). Nekrotizan enterokolit vakalarının çoğu 34. gebelik haftasından önce doğan ve enteral olarak beslenen prematürlerde görülür (27).

Prematürite; NEK patogenezinde önemli bir rol oynayan intestinal mukozal bariyerin bütünlüğünün bozulması, mukozal enzimlerin azalması, gastrointestinal hormonların bastırılması, intestinal konak savunma sisteminin baskılanması, intestinal hareketin koordinasyonunun azalması ve kan akışı otoregülasyonundaki farklılıklar da dâhil olmak üzere gastrointestinal sistemin olgunluğuyla ilişkilidir. Nekrotizan

enterokolit tanısı alan bebeklerin % 90'ından fazlası enteral olarak beslenmektedir. Ancak hiç beslenmemiş bebeklerde de NEK bildirilmiştir (27). Anne sütü ile beslenmenin, NEK insidansını azaltmakta faydalı bir rolü olduğu gösterilmiştir (57). Ek olarak probiyotikler, prematür yenidoğanlarda mukozal bariyer fonksiyonunu artırarak, beslenmeyi iyileştirerek, bağışıklık sistemini yeniden düzenleyerek ve potansiyel patojenlerin mukozal kolonizasyonunu azaltarak fayda sağlayabilir (58). Ayrıca bağırsak kan akımındaki bozulmaların NEK'e neden olduğu da iddia edilmektedir (27).

Nekrozitan enterokolitin erken klinik bulguları arasında abdominal distansiyon, beslenme intoleransı veya gastrik rezidü miktarında artış, emezis, rektal kanama ve ara sıra gelişen ishal bulunmaktadır. Hastalık ilerledikçe, belirgin abdominal distansiyon, safralı kusma, asit, karın duvarı eritemi, uyuşukluk, unstabil vücut sıcaklığı, apne veya bradikardi epizotlarında artış, disemine intravasküler koagülasyon ve şok gelişebilir. Abdominal perforasyon gelişmesi durumunda abdomende mavimsi renk değişikliği gözlenebilir (27). Lökosit artabilir ancak sıklıkla baskılanmıştır. Trombositopeni sık gelişir. Ek olarak yenidoğanlarda metabolik asidoz, elektrolit imbalansı, hipoglisemi ve hiperglisemi gibi metabolik düzensizliklerle birlikte koagülasyon anormallikleri görülebilmektedir. Nekrozitan enterokolit ile ilişkili özel bir enfeksiyöz ajan tanımlanmamıştır. Bakteriyolojik ve fungal kültürler faydalı olabilse de belirleyici değillerdir. Radyolojik görüntüleme NEK tanısında esastır (59). En erken radyolojik bulgu intestinal ileustur. Sıklıkla barsak ans duvar kalınlık artışı ve hava sıvı seviyeleri izlenir. Patognomonik radyolojik bulgu, barsak duvarlarının subserozal ve musküler tabakaları arasındaki pnömatozis intestinalis tablosudur. Radyolojik bulgular arasında persistan dilate bağırsak ansı, intrahepatik venlerde serbest hava ve bağırsak perforasyonu gelişmesi halinde izlenen pnömoperitonyum bulunmaktadır (27).

Nekrozitan enterokolit ayırıcı tanısında intestinal ileus veya volvulusla birlikte seyreden sepsis akla getirilmelidir (60). Her iki durum da sistemik sepsis abdominal distansiyon ile ortaya çıkabilir. Abdominal radyolojik görüntülerde pnömatozis tablosunun olmayışı NEK tanısını dışlamaz. Abdominal distansiyon ve perforasyonun (gastrik veya ileal perforasyon) diğer sebepleri de göz önünde bulundurulmalı ve araştırılmalıdır. Hirschsprung enterokoliti veya gastroenterit tanısı alan hastalarda da

pnömatozis intestinalis tespit edilebilmektedir. Nekrozitan enterokolit tedavisi; enteral beslemelerin kesilmesini, nazogastrik sonda ile gastrointestinal dekompresyonu, total parenteral beslenmeyi, sistemik geniş spektrumlu antibiyotikleri, sıvı ve elektrolit replasmanını içerir. Nekrozitan enterokolit tanısı konulduğunda çocuk cerrahisi ile konsültasyon yapılmalıdır. Agresif ve uygun tıbbi yönetimde bile NEK'li bebeklerin % 25-50'si cerrahi müdahale gerektirir (61). Abdominal radyografide pnömoperitonyum varlığı tespit edildiğinde cerrahi girişimin gerekliliği kesinleşir. Diğer cerrahi müdahale için çok açık olmayan endikasyonlar arasında medikal tedaviye rağmen klinik bozulma, pnömatozisin hızlı başlangıcı ve ilerlemesi, batın içi kitle ve intestinal obstrüksiyon bulunur. Tercih edilen cerrahi prosedür laparotomi ile nekrotik ve canlı olmayan bağırsakların çıkarılmasıdır. Aşırı derecede preterm yenidoğanların pek çoğu başlangıçta primer peritoneal drenajla yönetilir. Bebek stabil olduğunda ve laparotomi şartları oluştuğunda cerrahi müdahale yapılır (27).

2.1.4.10 Patent Duktus Arteriosus (PDA)

Duktus arteriozusun kapanması preterm bebeklerde gecikmektedir ve bu durum görülme riski gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artmaktadır. Preterm bebeklerde PDA riskindeki artış duktal tonus düzenleyici faktörlerin (örn. Oksijen) etkileriyle açıklanabilmektedir (62). Term yenidoğanlarda duktus doğumdan 24-48 saat sonra kapanır. Preterm bebeklerde ise duktus sıklıkla açık kalır ve kapanması için tıbbi ya da cerrahi müdahale gerektirir. Preterm bir bebekte duktus arteriosus vazokonstrüktif uyarılara daha az yanıt verir. Bu nedenle pulmoner ve sistemik dolaşım arasında bir şant yaratan kalıcı bir PDA gelişebilir (27). Preterm bebeklerde semptomatik PDA; pulmoner ödem, pulmoner hemoraji ve BPD riskini artırmaktadır. PDA'nın kapanması soldan sağa şant riskini ortadan kaldırarak pulmoner komplians ve ventilasyonu iyileştirir (62).

PDA'nın klinik belirtileri genellikle yaşamın 2-4. gününde ortaya çıkar. Soldan-sağa şant; akımı yüksek basınçtan düşük basınçlı dolaşıma yönlendirdiğinden nabız basıncı genişler. Daha önce inaktif olan prekordium da aktifleşir ve periferik nabızlar kolaylıkla palpe edilebilerek sıçrayıcı hale gelir. Üfürüm sistol ve diyastolde sürekli olur, ancak sistolik bileşen daha belirgin oskulte edilir. Kalp yetmezliği, pulmoner ödem gibi sebeplerle ral ve hepatomegali gelişir. Akciğer grafisinde kardiyomegali ve

pulmoner ödem; ekokardiyografide duktal açıklık gösterilebilir ve dopplerde ise duktus boyunca soldan sağa akımda artış tespit edilir. Tedavinin ilk basamağını sıvı kısıtlaması ve diüretik uygulaması oluşturur. 24-48 saat sonra iyileşme olmazsa, bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan indometasin veya ibuprofen uygulanır. Trombositopeniye bağlı (trombosit $<50000/mm^3$) kanama görülmesi, serum kreatinin değerinin 1.8 mg/dL üzerinde olması ve oligüri bulunması durumunda indometasin kullanımı kontraendikedir. Bebeklerin % 20-30'u başlangıçta indometasine cevap veremeyebilir ve bazı bebekler de PDA yeniden açılabilir. Bu sebeple indometasin tedavisinin tekrarı ya da cerrahi ligasyon gerekebilmektedir (27).

2.1.4.11 Neonatal Sepsis

Sepsis, pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Pretermeler hem erken başlangıçlı sepsis (<72 saat) hem de hastane kaynaklı sepsis için risklidirler. Erken başlangıçlı sepsis oranı 1000 canlı doğumda 1-4 arası değişirken, doğum ağırlığı $<1500g$ olanlarda % 1.5 oranında görülür (63). Erken başlangıçlı sepsise en sık GBS neden olurken son yıllarda GBS'ye yönelik intrapartum antibiyotik profilaksisi kullanılması gram negatif mikrororganizmaları ön plana çıkarmıştır. Erken başlangıçlı sepsis için yenidoğana ait risk faktörleri; prematürite, DDA ve erkek cinsiyettir.

Prematürite neonatal sepsis için en önemli risk faktörüdür:

- 1) Maternal genital enfeksiyonlar preterm doğumun önemli bir nedenidir ve yenidoğana vertikal geçiş riskini artırır.
- 2) İntraamniyotik enfeksiyon gestasyonel yaş ile ters orantılıdır.
- 3) Pretermeler endotrakeal entübasyon, intravenöz ve diğer invaziv girişimlere daha uzun süre maruz kalırlar.
- 4) Pretermeler immatür bağışıklık sistemi nedeniyle bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyona açıktır.

Pretermelerde kordon immünoglobülin G (IgG) düzeyi gestasyonel yaş ile doğru orantılıdır. Kompleman bileşenlerinin düzeyleri ve aktiviteleri pretermelerde düşüktür. Nötropeni pretermelerde sık gözlenir ve nötrofillerin kemotaksi, adhezyon, agregasyon

yetenekleri yetersizdir. Bu nedenle enfeksiyona yanıt gecikir ve sepsis riski artmaktadır. Sonuç olarak hem hümorale hem de hücresele immun yanıt yetersizdir (64).

Preterm ve DDA bebekler doğumdan hemen sonra enfeksiyon için taranmalı ve gerektiğinde kültür sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Erken başlangıçlı sepsis belirtileri doğumdan sonra ilk 24 saatte ortaya çıkar. Solunum sıkıntısı en sık görülen belirtidir. Genellikle fulminan seyirli çoklu sistem hastalığıdır. Kesin tanı pozitif kan kültürüdür. Kültürleri negatif olan buna rağmen uzun süreli (>5 gün) ampirik antibiyotik tedavisi alan ADDA bebeklerde NEK ve ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum, uzun antibiyotik kullanımının yenidoğanın intestinal kolonizasyonunu etkilemesiyle açıklanmıştır. İntestinal kolonizasyonun değişmesi dirençli bakteriyel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, NEK ve ölüm riskini arttırmaktadır. Lökositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, CRP yüksekliği, metabolik asidoz, PT, PTT uzunluğu sepsisi düşündüren bulgulardır (65).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis genellikle 1 haftadan sonra görülen enfeksiyondur. Term ve preterm olarak iki grupta incelenebilir. İkinci grup için doğumdan 72 saat sonra görülen enfeksiyon olarak tanımlanır ve genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Doğum ağırlığı <1000 g olan bebeklerin 1/3'ü en az bir kez geç sepsis tanısı almaktadır. Geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni kateterle ilişkili enfeksiyonlardır. Pnömoni ve menenjit diğer önemli enfeksiyonlardır (63, 66).

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerde sepsis olumsuz nörogelişimsel prognoz ve büyüme geriliği için risk faktörüdür (66). Serebral palsy, görme ve işitme kaybı, tekrarlayan enfeksiyonları olan pretermelerde daha sık görülmektedir. Kranial manyetik rezonans görüntülemeleriyle yapılan çalışmalar postnatal enfeksiyonların ilerleyici beyaz cevher hasarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (67, 68). Maternal koriyoamniyonitin kistik periventrikler lökomalazi (PVL) ve SP için risk faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (69). Neonatal menenjit, nozokomiyale sepsisin mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli bir komplikasyondur. Nöromotor ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, işitme kaybı ve hidrosefali riski yüksektir. Bu nedenle kültür pozitif olan fakat antimikrobiyal tedaviye rağmen genel durumu düzelmeyen bebeklerde lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir (70).

Sepsis, mortalite nedeni olması dışında hastanede kalış süresinin uzatarak bebeklerin uzun dönem prognozunu olumsuz etkiler. Bu nedenle YYBÜ’nde alınacak koruyucu önlemler büyük önem taşımaktadır. Korunmada en önemli faktör el temizliğidir. Sepsisten korunma için, mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması, kapalı sistem aspirasyon, total parenteral beslenme solüsyonlarının laminar akımda hazırlanması, anne sütüyle erken enteral beslenme, kan alma işlemlerinin en aza indirilmesi önerilmektedir (63). Dirençli mikroorganizmaların gelişimini önlemek için antibiyotik kullanımı sınırlandırılmalıdır.

2.1.4.12 Hipoksik İskemik Ensefalopati (HİE)

Uteroplasental kan akımını azalttığı veya spontan solunumla etkileşime girdiği bilinen durumlar perinatal hipoksi, laktik asidoz ve kardiyak outputu azaltabilecek veya kardiyak arreste neden olacak kadar şiddetli iskemiye yol açabilir. Hipoksi kaynaklı beyne yeterli oksijen sağlanamaması ve beyin kan akımının azalması veya durmasıyla, metabolizmaya aktarılan glukoz azalır. Bu durum lokal dokuda asidoza sebep olan laktat birikimine neden olur. Reperfüzyondan sonra, hipoksik-iskemik hasar hücre nekrozu ve vasküler endotel ödem ile komplike olarak ilgili damardan distale kan akışını azaltır (27).

Tipik olarak, term yenidoğanda HİE; beyin ödemi, kortikal nekroz ve bazal ganglia tutulumu ile; preterm yenidoğanlarda ise PVL ile karakterizedir (71). Her iki lezyon da kortikal atrofi, zihinsel gerilik ve spastik kuadripleji veya dipleji ile sonuçlanabilir. Hipoksik İskemik Ensefalopati’nin klinik bulguları ve karakteristik seyri hasarın ciddiyetine göre değişmektedir (Tablo 6). Şiddetli evre 3 HİE’li yenidoğanlar genellikle hipotoniktir. Ancak zaman zaman doğumda hipertonic ve hiperalert görünebilirler. Serebral ödem geliştikçe beyin fonksiyonları olumsuz yönde etkilenir. Kortikal depresyon komaya neden olur, beyin sapı depresyonu ve apne ile sonuçlanır. Serebral ödem ilerledikçe, doğumdan 12-24 saat sonra refrakter nöbetler başlar. Eş zamanlı olarak bebeğin spontan solunumu durur, bebek hipotonikleşir ve derin tendon refleksi azalarak kaybolur. Evre 3 HİE’den sağ kalanlarda nöbet geçirme insidansı yüksektir ve bu hastalar ciddi nörogelişimsel engelli hale gelirler (72). Ciddi asfiksi prognozu ayrıca diğer organ sistemlerinin hasarına da bağlıdır. Kötü prognozun bir başka göstergesi, Apgar skorudur. 10. dakika Apgar skoru 0-3 arasında

olan yenidoğanlarda mortalite % 20 düzeyindedir ve SP insidansı % 5 oranındadır. Skor 20 dakika boyunca bu düzeylerde düşük kalırsa, mortalite oranı % 60'a yükselir ve SP insidansı % 57'ye çıkar (27).

Tablo 6: Hipoksik-iskemik ensefalopati evreleri.

Bulgular	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Bilinç seviyesi	Hiperalert	Letarjik	Stüpor
Kas tonusu	Normal	Hipotonik	Gevşek
Tendon refleksi/klonus	Hiperaktif	Hiperaktif	Yok
Moro refleksi	Güçlü	Zayıf	Yok
Pupiller	Midriazis	Miyozis	Asimetrik, zayıf ışık refleksi
Nöbetler	Yok	Sık	Deserebre
Elektroensefalografi	Normal	Nöbet aktivitesine değişim gösteren düşük voltaj	İzoelektrik–burst supresyon
Süre	Eğer ilerliyorsa <24 saat, değilse normal kalabilir	24 saat–14 gün	Günler-haftalar

2.1.4.13 Periventriküler ve İntraventriküler Kanama

Periventriküler hemoraji ve intraventriküler kanama (IVK) ÇDDA yenidoğanlarda sık görülür ve gestasyonel yaş arttıkça risk azalır. 1500 gr altındaki yenidoğanların % 50'sinde intrakranial kanama (İKK) tespit edilmektedir. Bu hemorajilerin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak kanamanın ilk ortaya çıktığı bölge periventriküler germinal matriksteki zayıf damarlar olabilir. Bu bölgedeki damarlarda yapısal destek zayıftır. Bu damarlar, prematür yenidoğanlardaki kan basıncındaki değişkenlikler (otoregülasyonun sağlanamaması) sonucu rüptüre olabilir ve hemoraji gelişebilir (73). Bazı yenidoğanlarda, bu kan basıncı değişiklikleri tek tanımlanabilir etiyolojik faktördür. Diğerlerinde ise kan basıncındaki artış ve azalmalara veya venöz geri dönüşün engellenmesine (venöz staz) neden olan hastalıklar İKK riskini artırmaktadır. Bu hastalıklar arasında asfiksi, pnömotoraks, mekanik ventilasyon, hiperkapni, hipoksemi, uzun süren doğum, makat doğum, PDA, kalp yetmezliği sayılabilir ve sodyum bikarbonat gibi hipertonic solüsyonlarla tedavi de rol oynayan faktörler arasında olabilir (27).

İntrakranial kanamaların çoğu yaşamın ilk 3 gününde oluşur. Klinik belirtileri arasında nöbetler, apne, bradikardi, uyuşukluk, koma, hipotansiyon, metabolik asidoz, kan transfüzyonu ile düzeltilmemiş anemi, fontanel şişkinliği ve deride beneklenme bulunmaktadır (74). Küçük kanaması olan bebekler (Evre 1-2) asemptomatiktir; daha büyük kanamaları olan bebekler de (Evre 4) ise sıklıkla şok ve komaya ilerleyen yıkıcı bir olay vardır (27).

İntrakranial kanama tanısı anterior fontanel penceresinden yapılan ultrason muayenesi veya bilgisayarlı tomografi ile doğrulanır ve şiddeti derecelendirilir. Evre 1 İKK germinal matriks ile sınırlıdır; evre 2’de evre 1’e ek olarak ventriküllerde genişleme olmadan içlerinde kan izlenir; evre 3’te evre 2’ye ek olarak ventriküller dilatedir; evre 4’te ise dilate ventriküller içerisine kan birikmiştir ve serebral kortekste kanama bulguları vardır. Bu kanama ventrikül ile bağlantılı veya alakasız olabilir. Evre 4 hemorajinin prognozu kötüdür. Periventriküler, küçük, ekolüsankistik lezyonlar gelişir ve bunlara proensefalik kistler ile posthemorajik hidrosefali eşlik edebilir. Periventriküler kistler sıklıkla periventriküler ak maddedeki ekodans alanların rezolüsyonu sonrasında farkedilir. Kistler periventriküler lökomalazi gelişimiyle ilişkili olabilir ki bu durum SP’nin bir öncülü olabilir. Yaygın intraparakranial ekodansiteler hemorajik nekrozu temsil eder. Bunlar yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir ve sağ kalanlarda nörogelişimsel prognoz oldukça zayıftır (27).

Akut gelişen hemoraji de apne atakları için ventilasyon desteği, hemorajik şoklarda ise kan transfüzyonlarını da içeren destekleyici bakım gereklidir. Posthemorajik hidrosefali günlük lomber ponksiyon, eksternal ventrikülostomi tüpü veya kalıcı bir ventrikülo peritoneal şant ile yönetilebilir (27).

2.2 Çocukluk Döneminde Gelişimin İzlenmesi ve Nörogelişimsel Süreç

2.2.1 Tarihçe

Genel olarak, YYBÜ’lerinin yaygınlaşmadığı dönemlerde doğan DDA çocuklarda normal doğum ağırlığında olanlara göre daha sık gelişimsel ve sağlık problemlerine rastlanmaktadır. Bununla birlikte, bu DDA çocukların gelişimi, yüksek oranda nörosensöryal ve gelişimsel handikapı olan ÇDDA çocuklar dışarda tutulduğunda, normal aralıkta seyretmektedir (75). Yenidoğan yoğun bakım çağından

önce doğan DDA bebeklerin uzun dönem gelişimsel sonuçlarını değerlendirirken, bu zaman dilimindeki yenidoğan ölüm oranlarının daha yüksek olmasına dikkat edilmelidir. Bu manada hayatta kalanlar göreceli olarak olgun, sağlıklı bebeklerin seçilmiş bir popülasyonunu temsil etmektedir. Benton'un 1940'ta yaptığı bir çalışmada preterm doğan çocukların gelişimsel gerileme yaşadığı ve doğum ağırlığı azaldıkça bu gerileme oranının artış gösterdiğini ortaya koymuştur (76). Ayrıca, prematür çocukların daha yüksek şiddetli zihinsel kusur oranlarına sahip olduğu ve normal kabul edilen çocukların bile kötü uyku, yorgunluk, huzursuzluk, utangaçlık, korku hissi, duygusal patlama, unutkanlık, konsantrasyon ve dikkat bozuklukları dahil olmak üzere "kişisel sinirsel özelliklere" sahip olduğu sonucuna varmıştır. 1940 öncesi DDA bebeklerin bakımı çok az müdahale ile konservatif seyretmekteydi. 1940 ve 1960 arasında, bazıları daha sonraki gelişimsel süreç üzerinde yıkıcı etkileri olan çeşitli tedavi süreçleri başlatıldı (75). Bunlar arasında dehidratasyon ve hipoglisemiye neden olan geç beslenme; ROP ve körlük ile sonuçlanan liberal oksijen kullanımı; streptomisine bağlı antibiyotiklerle ilişkili sağırılık ve kükürtlü ilaçların kullanımıyla görülebilen kernikterus gelişimi bulunmaktadır. 1940 ile 1960 arasında yayınlanan derlemeler DDA çocukların gelişimsel sonuçları hakkında ek karamsar sonuçlar ortaya çıkarmıştır (77).

Çok düşük doğum ağırlıklı çocuklar ABD'de tüm doğumların sadece % 1'ini ve DDA doğumların % 15'inden azını oluşturur. Bununla birlikte, yenidoğan yoğun bakım uygulanmalarının yaygınlaşmasından sonra yapılan çalışmaların çoğu, bu DDA grup üzerine yoğunlaşmıştır (75). 1960'larda yenidoğan yoğun bakım yöntemlerinin uygulanmasını takiben ÇDDA bebeklerin sağkalımındaki iyileşme, SP ve nörogelişimsel handikap oranlarında belirgin bir düşüş sağlamıştır (78, 79). Obstetrik pratikte ve yenidoğan yoğun bakımda beyin hasarını önleyen çeşitli yenilikler, büyük olasılıkla bu bebek grubunda morbidite azalmasıyla ilişkilidir. Doğum odası bakımı ve resüsitasyonun iyileştirilmesi, gerektiğinde ventilasyon desteği verilmesi, hastaların oksijenasyonu izlemek, intravenöz sıvı tedavisi sağlamak ve sarılık tedavisinde kan değişim transfüzyonları için umbilikal artere kateter yerleştirilmesi uygulamada yapılan değişiklikler arasında yer almaktaydı. Fetal monitörizasyon; sezaryen doğumunun daha liberal kullanımı; kalp atım hızı, solunum ve kan basıncının yenidoğanda monitörizasyonu; intravenöz beslenme; sarılığı tedavi etmek için

fototerapi; prematür apnesi ve PDA için ilaç kullanımı gibi daha ileri teknolojik ve farmakolojik gelişimler 1970-1980’li yıllarda meydana gelmiştir (75).

Yenidoğan yoğun bakım hizmetlerindeki güncel gelişmelerle birlikte özellikle <1500 gram altındaki prematür bebeklerde mortalite ve morbidite oranları iyileşmeye devam etmektedir. Günümüzde YYBÜ’ne ulaşım kolaylaşmış, hemşirelik hizmetleri yaygınlaşmış ve bu anlamda deneyimli ve eğitimli personel sayısı artırılmıştır. Yoğun bakım ünitesindeki bebeklerin bakımında kullanılan küvöz gibi aletlerin tasarımı ve bu cihazlardaki teknolojik yeniliklerle birlikte enfeksiyon ve çevresel faktörlerle ilişkili komplikasyon riskleri azaltılmıştır. Riskli yenidoğanlar, özellikle de prematür bebekler günümüzde multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmekte, ilişkili konsültan birimlerin deneyim düzeyleri gün geçtikçe artmaktadır.

2.2.2 Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR)

Çocuk gelişiminin izlenmesi ve optimizasyonu amacıyla DSÖ önderliğinde uluslararası düzeyde bir çalışma yürütülmüştür (80). Uluslararası GİDR, doğumdan 3,5 yaşına kadar olan çocukları izlemek amacıyla tasarlanmıştır ve “anlatım dili, alıcı dil, ince ve kaba motor becerilerinin gelişimi, ilişki kurma, oyun oynama ve kendi kendine yardım” başlıkları altında 7 işlevsel alanı değerlendirmektedir. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi’nin Türk çocuklarında standardizasyon, güvenilirlik, geçerlilik araştırmaları 2008 yılında tamamlanmış, uluslararası literatürde yer almıştır. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi; bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişimin değerlendirilmesinde ailenin katılımını sağlayan, sağlık çalışanı tarafından öğrenilmesi ve uygulaması kolay olan, kısa süren, aileler tarafından kolay anlaşılabilen ve kabul gören bir aracın eksikliği nedeniyle Ertem ve ark. tarafından geliştirilmiş olan bir yöntemdir (81). Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi’nin geliştirilmesi ile ilgili çalışmalar ve araştırmalar 1996-2008 yılları arasında olup 12 yıl sürmüştür.

Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi formu, tek bir sayfanın her iki tarafında bulunan sorular ve yaşlara uygun yerleştirilmiş cevapların yer aldığı iki tablodan meydana gelmektedir (Ek 1). Cevaplar Denver II, Bayley II ve Ankara Gelişim Tarama Envanteri gibi testler değerlendirilerek, bu testlerin en az ikisinde en az % 90 çocuğun yapabildiği basamaklardan oluşturulmuştur. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi uygulaması ortalama 7-10 dakika sürmektedir. Test sırasında aile ve bakıcıya açıklı

uçlu sorular sorulur ve verilen cevaplar not edilir. Testin sonunda değerlendirme yapılır (80). Bu sorular;

1. Anlatım (ifade edici) dili: Çocuğunuz istediklerini size nasıl anlatır? Ne gibi sesler çıkarır, ne gibi mimikler ve sözcükler kullanır? (Dil ve bilişsel duyu)
2. Alıcı dil: Çocuğunuz onunla konuştuğunuzda anladığını nasıl gösterir? Örneğin “Bana nerede?”, “Top nerede?”, “Buraya gel!” dediğinizde ne yapar?. Örneğin “El Salla, bay bay yap! Bana ayakkabılarını getir” dediğinizde ne yapar? (Çocuk komutları anlıyorsa) (Bilişsel ve işitme duyusu)
3. Kaba hareket: Çocuğunuzun hareketleri, başını tutma, oturma, basma, adımlama ve yürümesi nasıldır? (Beden ve bacak hareketleri)
4. İnce hareket: Çocuğunuz ellerinin ve parmaklarını kullanarak neler yapar? Nesnelere nasıl tutar? (El ve parmak hareketleri)
5. İlişki: Çocuğunuz yakınları ve tanıdığı insanlar ile nasıl ilişki kurar? Onları tanıdığını, sevdiğini nasıl gösterir? Göz teması nasıldır? Yabancılara karşı nasıl davranır, onların yabancı olduğunu anladığını nasıl gösterir? (Tüm gelişim alanları, duygusal, bilişsel ve toplumsal gelişim)
6. Oyun: Çocuğunuz ne gibi oyunlar oynar? Sizinle, ayrıca nesnelere ya da oyuncaklarla oynadığı oyunları anlatır mısınız? (Tüm gelişim alanları, duygusal, bilişsel ve toplumsal gelişim)
7. Öz bakım: Çocuğunuz kendisi için neler yapar (kendisini besleme, giyinme ve tuvalet gibi)? (Tüm gelişim alanları) (82).

Prenatal dönemde tespit edilen risklere göre doğum ve doğum sonrası bakımın iyi yönetilmesi, taburculuktan sonra uygun aralıklarla ve gereçlerle bebeklerin uzun dönem izlemlerinin yapılması, morbitenin erken saptanmasına ve gerekli önlem ve tedavilerin planlanmasına olanak sağlar. Erken tanı ve destek ile çocuk, günlük yaşantısında bağımsız hale gelebilir, okul ve oyun döneminde kendi sorunları ile baş edebilmeyi öğrenerek, ikincil gelişen duygusal ve sosyal sorunlar önlenir veya düzeltilebilir.

2.2.3 Nörogelişimsel Süreç

Doğum öncesi dönem ve yaşamın ilk yılı, bir çocuğun yörüngesini belirleyen olağanüstü büyüme ve gelişme için bir platform sağlar. Temel dil araçlarının öğrenilmesi (fonoloji, kelime heceleme gibi) bebeklik döneminde ortaya çıkar. Yaşlı bireylerde konuşmanın tanımlanması ve oluşturulması gelişmiş bir nöron sistemi gerektirir. Bebek beynin de yetişkinlere benzer yapısal ve işlevsel bir organizasyon vardır. Bu da konuşmanın yapısal nörolojik işleminin bebeklerin ana dilinin özelliklerini keşfetmeleri için rehberlik edebileceğini düşündürmektedir (9).

Beyin gelişimi basamaklarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

- 1- Primer nöronal gelişim: Gebeliğin 3-4. haftaları
- 2- Prosensefalik gelişim: Gebeliğin 2-3. ayları
- 3- Nöronal çoğalma: Gebeliğin 3-4. ayları
- 4- Nöronal göç: Gebeliğin 3-5. ayları
- 5- Organizasyon: Gebeliğin 5. ayı ile doğumu izleyen yıllarda
- 6- Myelinizasyon: Doğumdan itibaren ilk 2 yıl

Beyin gelişimi özellikle 20-32. gebelik haftalarında çok hızlıdır. Prematür bebeğin beyinde en fazla zararı parlak ışık, yüksek ses, enfeksiyon, hipoksi ve İKK gibi etkenler oluşturmaktadır (83). Pretermilerin beyindeki olası zararlı etkileşimler sonucu klinikte major ve minör nörolojik sekeller karşımıza çıkmaktadır. Major nörolojik sekeller; SP, mental retardasyon, görme kaybı, işitme kaybı, posthemorajik hidrosefali ve epilepsidir. Minör nörolojik sekeller arasında ise değişik derecelerde öğrenme güçlükleri, algı, dikkat ve davranış bozuklukları, dil gelişiminde gerilik sayılmaktadır. Ayrıca bebeğin doğum ağırlığı ne kadar düşükse beyin o denli immatürdür ve nörogelişimsel sorunlar için daha fazla risk altındadır (84).

Korteksin miyelinlenmesi 7-8 aylıkken başlayarak ergenlik ve genç erişkinliğe kadar devam eder. Posterior'dan anterior segmente doğru ilerleyerek duyuşsal, motor ve son olarak ortak yolların olgunlaşmasına izin verir. Bebek tüm gelişim alanlarında yeni yetkinlikler kazanır. Gelişimsel yörüngeler kavramı, karmaşık becerilerin daha basit

becerilere dayandığı görüşünü benimser. Bu nedenle her bir alandaki gelişimin diğerlerinde de işleyişi nasıl etkilediğini anlamak da önemlidir. Tablo 7 ve Tablo 8 de gelişim basamaklarının anahtar noktaları özet olarak sunulmuştur (9).

Tablo 7: Yaşamın ilk 2 yılındaki gelişimsel basamaklar (9).

KABA MOTOR			BİLİŞSEL		
Gelişimsel Basamak	Ay	Gelişimsel Alan	Gelişimsel Basamak	Ay	Gelişimsel Alan
Otururken başını sabit tutar.	2	Daha fazla görsel etkileşime izin verir.	Nesnenin kaybolduğu yere geçici olarak bakar.	2	Nesne sürekliliği yoktur.
Oturur, başı dik durur.	3	Kas tonusu	Kendi eline bakar.	4	Kendini keşfeder, sebep-sonuç keşfeder.
Ellerinin orta hatta birleştirir.	3	Ellerini kendisi keşfeder.	2 küpü birbirine vurur.	8	Nesnelerin aktif karşılaştırılması
Asimetrik tonik refleksi kaybolur.	4	Ellerini orta hatta inceleyebilir.	Oyuncağı gizlendiği yerden çıkarır.	8	Nesne sürekliliği
Destek olmadan oturur.	6	Araştırma artar.	Egosantrik sembol oyun oynar.	12	Sembolik düşünce başlar.
Midesi üzerine döner.	6,5	Trunkal fleksiyon, düşme riski.	Oyuncağa ulaşmak için sopa kullanır.	17	Problem çözmek için eylemleri birleştirir.
Tek başına yürür.	12	Araştırma, ebeveynle mesafe kontrol eder.	Oyuncak ile oynamayı taklit eder.	17	Sembolik düşünce
Koşar.	16	Gözetim daha zordur.			
İNCE MOTOR			İLETİŞİM VE DİL		
Gelişimsel Basamak	Ay	Gelişimsel Alan	Gelişimsel Basamak	Ay	Gelişimsel Alan
Çingrağı tutar.	3,5	Nesne kullanır.	Yüzü gördüğünde ve sesi duyduğunda sevinir.	1,5	Daha aktif sosyal katılım
Nesneleri tutar.	4	Görsel motor koordinasyon	Tek heceli agulama	6	Ses ve dokunma duyusuyla deneme yapar.
Palmar tutma kaybolur.	4	İstemli bırakma	Dur denince durur.	7	Ses tonuna cevap verir.
Nesneyi bir elinden diğerine geçirir.	5,5	Nesnelerin karşılaştırılması	Jestlerle yapılan tek basamaklı komutlara uyar.	10	Sözel alıcı dil
Başparmak-parmak kavraması.	8	Küçük nesnelere araştırabilir.	Baba ya da anne der.	10	İfade edici dil
Kitabın sayfalarını çevirir.	12	Kitap okurken artan otonomi	Nesnelere işaret eder.	10	Etkileşimli iletişim
Karalama yapar.	13	Görsel motor koordinasyon	İlk gerçek kelimeyi konuşur.	12	Etiketleme başlar
2 küpten kule yapar.	15	Nesneleri bütün olarak kullanır.	4-6 kelime konuşur.	15	Nesne ve kişi isimlerini öğrenir.
6 küpten kule yapar.	22	Görsel, kaba ve ince motor koordinasyon	10-15 kelime konuşur.	18	Nesne ve kişi isimlerini öğrenir.
			2 kelimeli cümleler kullanır (ör. anne su).	19	Gramer kullanır. 50 kelime dağarcığı var.

Tablo 8: 2-5 yaş arasındaki gelişimsel basamaklar

24 AY		36 AY	
Motor	Güzel koşar, merdivenlerden her adımda bir basamak çıkıp iner; kapıları açar, mobilyalara tırmanır, zıplar.	Motor	3 tekerlekli bisiklete biner. Kısa süreli tek ayak üstünde durur.
Adaptif	7 küpten kule yapar, çember şeklinde karalama yapar, yatay çizgiyi taklit eder, kâğıdı bir kez katlayabilir.	Adaptif	10 küple kule yapar. 3 küple köprü yapar. Artı çizebilir.
Dil	3 kelimeyi birlikte kullanır.	Dil	Yaş ve cinsiyetini bilir. 3 nesneyi sayar. 3 sayıyı ya da 6 heceli cümleyi taklit eder. Konuşmaların çoğu yabancılar tarafından anlaşılabilir.
Sosyal	Kaşığı tutabilir, sıklıkla anlık deneyimlerinden bahseder; soyunurken yardımcı olur; resimler gösterildiğinde öyküleri dinler.	Sosyal	Basit oyunları oynar. Giyinmeye yardımcı olur. Ellerini yıkar
30 AY		48 AY	
Motor	Merdivenleri ayak değiştirerek çıkabilir.	Motor	Tek ayak üzerinde zıplar, topu başının üzerinde fırlatır. Resimleri kesmek için makas kullanır. Tırmanabilir.
Adaptif	9 küpten kule yapar. Dikey ve yatay çizgiler çeker.	Adaptif	Bir modele bakarak köprü yapabilir. 5 küpten kapı yapar. Artı ve kare çizebilir. Baş dışında 2-4 kısmı olan insan çizer. 2 çizgiden uzun olanı tanır.
Dil	Kedisini ben zamiri ile tanımlar. Tam ismini bilir.	Dil	4 parayı doğru şekilde sayar, öykü anlatır.
Sosyal	Eşyaları kaldırmaya yardımcı olur. Oyunda taklit eder.	Sosyal	Sosyal iletişim kurar, bir çocukla oynar. Rol yapmaya başlar. Tek başına tuvalete gider.
60 AY			
Motor	Bir engel üzerinden atlar.	Dil	4 rengi tanır, 10 heceli cümleyi tekrarlar. 10 madeni parayı doğru şekilde sayar.
Adaptif	Bir üçgenin kopyasını çizer. 2 nesneden ağır olanı bulur.	Sosyal	Giyinir, soyunur. Kelimelerin anlamlarını sorar. Evcilik oynar.

2.2.4 Nörogelişimsel Sorunlar

Gestasyonel yaş azaldıkça riskin arttığı en sık bildirilen tıbbi sakatlıklar; SP, kognitif disfonksiyon, körlük, görmenin azalması, işitme kaybı, psikolojik gelişim, davranış ve duyu bozukluklarıdır (85).

Çok düşük doğum ağırlıklı pretermilerin mortalite oranlarının düşmesiyle nörogelişimsel sorunları olan bebeklerin sayısı artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakımın amacı tek başına sağkalımdan çok; ağır morbidite olmadan sağkalımı ve ağır nörogelişimsel bozukluğu olmayan çocukların sayısını arttırmak olmalıdır. Günümüzde pretermilerle ilgili yapılan çalışmalarda prognoz büyümeyle birlikte nörogelişimsel sonuçlarla ölçülmektedir. Nörogelişimsel sorunların okul çağı ve ergenlik döneminde de devam ettiği bildirilmiştir. En küçük ve en immatür olanlar ağır

nörogelişimsel prognoz için en riskli gruplardır. Ağır nörogelişimsel bozukluk genel de; SP, mental retardasyon, körlük, orta-ağır işitme kaybı olarak tanımlanır (86).

Başlangıçta, sonlanım çalışmalarındaki primer vurgu orta ya da şiddetli mental retardasyon, sensorinöral işitme kaybı ya da körlük, SP ve epilepsi gibi majör bozukluk insidansı üzerinedir. Bu tarz majör handikaplar doğum ağırlığı 1501-2500 gr olan yenidoğanlarda %6-8, 1001-1500 gr olanlarda % 14-17, <1000 gr olanlarda ise % 20-25 oranında bir insidansla görülmektedir. Bunlara kıyasla majör handikaplar term yenidoğanlarda %5 civarında meydana gelmektedir (87). Bu oranlar geçtiğimiz son 10 yılda göreceli olarak sabit kalmıştır. Ancak majör sakatlık tespit edilmeyen hastalarda ciddi problemlerin sıklıkla tespit edilmesi bozuklukların doğasının değiştiğini düşündürmektedir. Bu durum büyük ihtimalle sağ kalım oranlarının artması, daha iyileştirilmiş değerlendirme teknikleri ve daha uzun takip sürelerinin bir sonucudur. Sonuç olarak, bu yüksek prevalanslı ve düşük şiddetli disfonksiyonlar özellikle daha küçük, daha prematür yenidoğanlarda artış göstermektedir (69). Bu yüksek prevalanslı ve düşük şiddetli disfonksiyonların ÇDDA yenidoğanlarda % 50-70 oranında meydana geldiği tahmin edilmektedir. Bu durumun doğum ağırlığı ve prematürite ile ters ilişkili olduğu görülmüştür (87). Çok düşük doğum ağırlıklı çocukların yarısından fazlası özel eğitim servislerine; % 20'den fazlası öğrenme güçlüğü olan çocuklardan oluşturulmuş özel sınıflara ihtiyaç duymakta ve % 16-20'si ise en az bir kez sınıf tekrarı yapmaktadır (88).

2.2.4.1 Serebral Palsi (SP)

İntrakranial kanamaya neden olan hipoksi, iskemi, yetersiz beslenme, enfeksiyona bağlı beyin hasarı açısından özellikle ADDA pretermiler yüksek risk taşırlar. Parankimal kanama, İVK, ventriküler dilatasyon ve kistik PVL; SP için en önemli göstergelerdir (86).

Serebral palsi, immatür beyinde ilerleyici olmayan lezyonlara bağlı görülen hareket veya postür bozukluğudur (89). Farklı çalışmalarda SP görülme sıklığı % 5-30 arasında bildirilmiştir (86). Spastik, ataksik ve diskinetik tipleri vardır. Pretermelerde en sık, alt ekstremitelerin daha çok etkilendiği spastik dipleji görülür. Bunu dört ekstremitenin de etkilendiği spastik kuadripleji ve tek tarafın etkilendiği spastik hemipleji takip eder (86). Spastik diplejinin daha sık görülmesinin nedeni PVL

lezyonlarının alt ekstremitelerle ilgili inen motor yolları içeren beyaz cevherde olmasıdır (86). Serebral palsi sıklığı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerin sağkalım oranlarının artmasıyla ilk yıllarda SP sıklığı da artmıştır. 1990'lardan itibaren BPD tedavisinde steroid uygulamasının azaltılmasıyla sıklık da azalmaya başlamıştır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermelerde ise sıklık sabit kalmıştır ve önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. 26-34. gestasyonel haftalar arasında beyinde oluşan hasar PVL'ye neden olurken; 34-40 haftalarda oluşan hasar fokal veya multifokal lezyonlara neden olmaktadır. Fiziksel stres, beynin ve serebral damarların immatüritesi nedeniyle prematüritede SP için önemli bir risk faktörüdür.

Serebral palsi aynı zamanda gelişmekte olan beynin plastisitesini öğrenmek için bir model olmuştur. Tek taraflı lezyonlar sonrasında reorganizasyon olduğu bilinmektedir. Motor sistemde aynı taraftaki yollar reorganize olurken terme ulaştıkça bu özelliğin giderek kaybolduğu gösterilmiştir. Duyu sisteminde reorganizasyon için kanıt yoktur. Kompansatuar potansiyelin tanımlanmasında en iyi örnek dil işlevinin sol hemisfer lezyonlarında sağ hemisferde reorganize olmasıdır (90). Benzer morbiditeleri olan pretermeler arasında görülen nörolojik ve işlevsel farkların, beyin hasarı sonrasında bireye özgü gelişen bu modifikasyonlar ve yeniden uyuma bağlı olduğu düşünülmektedir (91). Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı pretermeleri değerlendirirken hem geçici hem de kalıcı nöromotor sorunların doğru tanımlanması ve takip edilmesi gerekir. Çok erken nörolojik bulgular geçici olabilir. Yüksek riskli olan bu bebeklerin % 40-80'inde ilk 9 ayda hipotoni veya tonusta artış ile karakterize geçici nörolojik sorunlar görülebilir. İzlem sırasında yapılacak olan nörolojik muayenede aktif kas tonusundaki progresif artış (baş kontrolü, gövde kontrolü, oturma, ayağa kalkma), pasif kas tonusundaki gerileme, görsel, işitsel yanıtlar değerlendirilmelidir. Şüpheli ve anormal bulunan bebekler çocuk nörolojisi polikliniklerine yönlendirilmelidir (92). Serebral palsili bebeklerde genellikle erken dönemde hipotoni vardır. Spastisite 6-18 ay arasında ortaya çıkar. Bu bebeklerde reflekslerde, kas tonusunda, postür ve hareketlerde anormallikler görülmeye başlar. Bu bulgulara motor gelişim basamaklarında gecikme eşlik eder. 3.-4. aylarda spastisite kötü prognoz göstergesidir. İlkel reflekslerin devam

etmesi SP erken işareti olabilir (93, 94). Erken dönemde tanımak, nörolog ve fizyoterapistle yönlendirmek önemlidir. Nörolojik defisitler ne kadar erken tanınıp rehabilite edilirse o kadar iyi klinik yanıt verir.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin nörolojik muayenelerinde 2 kat daha fazla minör bulgulara rastlanır. Bu bulgular konuşmada, denge ve koordinasyonda, yürüyüşte, kas tonusunda, ince motor ve görsel-motor becerilerde bozukluktur. Bu bulgular 6-11 yaşta düşük IQ, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve davranış sorunlarıyla ilişkili bulunmuştur (86).

2.2.4.2 Kognitif Fonksiyon

Preterm doğan çocuklar, okul çağında kognitif performans azalması açısından ciddi bir risk altındadırlar. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında DDA ve gestasyonel yaşın; kognitif test skorlarında düşüklük ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (5).

Aşırı düşük preterm bebekler arasında, kognitif ve nörolojik zayıflama okul çağında siktir. 26. gestasyon haftasından önce doğan çocuklarda yapılan bir kohort çalışmasında, aşırı düşük prematür çocukların % 21'inde kognitif zayıflık tespit edilmiştir (69).

Majör motor bozukluk olmadan görülen bilişsel sorunlar ÇDDA bebeklerde en sık görülen nörogelişimsel sekeldir (95). Mental retardasyon ADDA pretermelerde sık görülür ve bilişsel testlerde ortalamanın 2 standart sapma (SD) altında puan almak olarak tanımlanır. Erken dönemde yapılan bilişsel değerlendirme daha ileri yaşlardaki bilişsel fonksiyonlar için iyi bir gösterge olmayabilir. Bilişsel durum çocuğun motor, dil ve sosyal duygusal gelişimine bağlıdır. Hack ve ark. düzeltilmiş 20. ayda yapılan değerlendirmenin 8 yaştaki bilişsel durumu göstermediğini bildirmiştir (96). Normal olarak değerlendirilen çocuklarda da okul çağında çeşitli sorunlar görülebilmektedir.

Okul çağında ADDA çocukların IQ değerleri genellikle normal veya düşük normal sınırlarda olmaktadır. Ancak term AGA yaşlılarına göre anlamlı olarak düşüktür (0.5-1 SD) (86). Aşırı düşük doğum ağırlıklı çocuklar % 14-40 oranında ortalama değer 2 SD altında puan alırlar (97). IQ testlerinde azalan her gestasyon haftası için 1.5-2.5 puan düşük alındığı gösterilmiştir (98). Okul çağında yapılan bu ölçümler bilişsel fonksiyonlar için güvenilir bir değerlendirme olsa da ÇDDA

çocuklarda görülen öğrenme güçlüğüne tam açıklamamaktadır. Çok düşük doğum ağırlıklı çocukların % 50-70'inde hafif bozukluklar görülür, akademik sınavlarda daha düşük puan alırlar, hafızayla ilgili, görsel-motor, algısal-organizasyonel, yazılı ve sözel becerilerde sorunlar yaşarlar. Duyusal ve bilişsel sorunları olmayan ADDA çocuklarda bile özellikle matematikte öğrenme güçlüğü görülmektedir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı çocukların %50'den fazlası okulla birlikte özel eğitim desteğine ihtiyaç duymaktadır. Erkeklerin daha çok etkilendiği bildirilmiştir (8). Yapılan çalışmalarda ebeveynlerin IQ veya eğitim düzeyinin iyi bilişsel sonuçlar için anlamlı bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Bu durum çevresel faktörlerin ve biyolojik iyileşmenin önemli etkenler olduğunu göstermektedir (98).

2.2.4.3 Görme kaybı ve körlük

Prematüre retinopatisi, anormal kan damarları retina boyunca büyüyüp yayıldığında meydana gelen ve prematür bebeklerde körlüğün önde gelen nedeni olarak bilinen bir göz hastalığıdır (99). Singapur'da ÇDDA bebekler arasında ROP üzerine yapılan bir çalışmada % 29.2'lik bir insidans bulmuş ve hem immatürite hem de zayıflamış akciğer fonksiyonunun önemli etiyolojik faktörler olduğunu göstermiştir (100). Gelişmekte olan ülkelerde ROP insidansı konusunda az sayıda çalışma olsa da, Hindistan'da yapılan bir çalışmada, yüksek riskli erken doğmuş bebeklerde % 47 düzeyinde endişe verici bir oran bildirilmiştir (101). Bangladeş'te <33. gestasyon haftasındaki pretermelerde yapılan bir çalışmada ise 114 hastanın 5'inde (% 4.4) ROP geliştiği tespit edilmiştir (102).

Aşırı erken ve DDA bebekler için terapötik müdahaleler arasında sürfaktan uygulaması, mekanik ventilasyon, oksijen terapisi ve antenatal-postnatal kortikosteroid uygulaması bulunmaktadır ve ciddi ROP'un bu müdahalelerden bir veya daha fazlasına mı yoksa hastalığın ciddiyetine mi bağlı olduğu konusu tartışmalıdır. Michigan'da bir YYBÜ'de <1500 gr doğum ağırlığı olan prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada, postnatal hidrokortizonun uzun süreli kullanımının veya daha yüksek kümülatif dozlarının ROP risk artışı ile ilişkili olduğu bulundu. Ancak bu çalışmada postnatalsteroid tedavisinin risk faktörü mü yoksa altta yatan hastalık şiddetinin bir belirteci mi olduğu tespit edilememiştir (103).

2.2.4.4 İşitme Kaybı

Prematürite hem sensorinöral hem de iletim tipi işitme kaybı için risk faktörüdür. Bunun dışında ototoksik ilaçlar, enfeksiyonlar, hipoksik iskemi, hiperbilirubinemi, sensorinöral işitme kaybı görülme riskini artırır. Tüm pretermler hem taburculuktan önce hem de 1 yaşında değerlendirilmelidir. Daha kapsamlı olması nedeniyle ABR tercih edilmelidir. Hafif ve orta işitme kaybının, konuşmada gecikmeye ve öğrenme güçlüğüne neden olduğundan erken saptanması önemlidir (97).

Çok düşük doğum ağırlıklı ve ADDA bebeklerde işitme bozukluğu oranları genellikle %1-7 arasında bildirilir ve varyasyonlar temel olarak raporlama esnasındaki yaş ve tanımlama farklılıkları ile ilişkilidir (104, 105). Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin, basit konuşma seslerini ayırt etmelerini zorlaştıran ve işitsel hafıza süresini sınırlayan santral işitsel işleme bozukluklarına sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu bozukluklar; dil becerileri ve okulda öğrenme üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir (106).

2.2.4.5 Psikolojik Gelişim, Davranış ve Duygulanım

Preterm doğumlarda negatif davranışsal sekeller genişçe bildirilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda en sık dışsallaştırıcı veya içselleştirici davranışlar ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DHEB) bulunmaktadır. Dışsallaştırıcı davranışlar “harekete geçme” dürtüsünü içerir ve agresif, dürtüsel, zorlayıcı ve uyumlu olmayan davranışlar olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte içselleştirici davranışlar ise içine kapanık, yalnız, depresif ve anksiyöz olarak tanımlanabilir (107). Preterm doğan okul çağındaki çocuklarda davranışsal sonuçları inceleyen bir meta analizde DEHB gelişme riskinde 2.6 katlık bir risk artışı tespit edilmiştir (5).

Nörodavranışsal sonuçlara katkısı olan çok sayıda faktörden ötürü, sorunu tek bir nedene bağlamak zor bir süreçtir. Doğum ağırlığının davranışsal sonuçlar açısından güçlü bir gösterge olduğu tespit edilmiştir. Düşük doğum ağırlığının davranışsal problemler oluşturduğu ve doğum ağırlığı ile davranış arasında ters bir ilişki olduğu pek çok çalışmayla doğrulanmıştır (108).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında takip edilen 28-37 gestasyon haftaları arasında doğan prematüre olgular bilgisayar veri tabanından, Hastane ve poliklinik izlem formlarından elde edilen takip dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Ulaşılabilen ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 241 prematüre olgu hastanemize davet edilerek detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı.

Nörogelişimsel değerlendirmeleri Uluslararası GİDR ile uygulayıcı sertifikalı çocuk doktoru tarafından değerlendirildi. Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi formu, tek bir sayfanın her iki tarafında bulunan sorular ve yaşlara uygun yerleştirilmiş cevapların yer aldığı iki tablodan meydana gelmektedir (Ek 1). Uygulaması ortalama 7-10 dakika sürmektedir. Test sırasında aileye açık uçlu sorular sorulur ve verilen cevaplar not edilir. Testin sonunda değerlendirme yapılır. Toplam 10 sorunun bulunduğu testin nörogelişimsel basamakları değerlendiren soruları 2, 3, 4a, 4b, 5, 6 ve 7. sorulardır (Tablo 9). Bu sorular dışında kalan 1. soru ailenin kaygısını, 8. soru gelişimi desteklemeyi, 9. soru risk etmenlerini, 10. soru risklere yaklaşım konularını ele alır ve nörogelişimsel değerlendirmede kullanılmamıştır. Yaşlarına uygun kutulardaki maddelerin tümünü yapabilenler “GİDR Geçen”, bir maddeyi bile yapamayan olgular “GİDR Kalan” olmak üzere 2 sınıfa ayrıldı.

Tablo 9: Gelişimi İzleme ve Değerlendirme Rehberi

2.	Anlatım dili	Çocuğunuz istediklerini size nasıl anlatır? Ne gibi sesler çıkarır, ne gibi mimikler ve sözcükler kullanır?
3.	Alıcı dil	Çocuğunuz onunla konuştuğunuzda anladığını nasıl gösterir? Örneğin “Bana nerede?”, “Top nerede?”, “Buraya gel!” dediğinizde ne yapar?. Örneğin “El Salla, bay bay yap! Bana ayakkabılarını getir” dediğinizde ne yapar?
4a.	Kaba hareket	Çocuğunuzun hareketleri, başını tutma, oturma, basma, adımlama ve yürümesi nasıldır?
4b.	İnce hareket	Çocuğunuz ellerinin ve parmaklarını kullanarak neler yapar? Nesnelere nasıl tutar?
5.	İlişki	Çocuğunuz yakınları ve tanıdığı insanlar ile nasıl ilişki kurar? Onları tanıdığını, sevdiğini nasıl gösterir? Göz teması nasıldır? Yabancılara karşı nasıl davranır, onların yabancı olduğunu anladığını nasıl gösterir?
6.	Oyun	Çocuğunuz ne gibi oyunlar oynar? Sizinle, ayrıca nesnelere ya da oyuncaklarla oynadığı oyunları anlatır mısınız?
7.	Öz bakım	Çocuğunuz kendisi için neler yapar (kendisini besleme, giyinme ve tuvalet)?

Olguların genel demografik ve epidemiyolojik özellikleri (gestasyonel doğum haftası, doğum tartısı, cinsiyeti, doğum şekilleri, çoğul gebelik durumları), gebeliğe ait risk faktörleri (maternal yaş, erken membran rüptürü, preeklampsi, hipertansiyon, diabetes mellitus, idrar yolu enfeksiyonu ve annenin sigara alışkanlıkları); hastaların yoğun bakım takibinde görülen postnatal klinik özellikleri (RDS, yenidoğan geçici takipnesi, kardiyak anomalileri, İKK, BPD, NEK, ROP, sepsis, indirekt hiperbilirubinemi, apne, pnömoni, anemi, trombositopeni, konvulziyon, metabolik durumları (hipoglisemi ve hiperglisemi) ve sıvı-elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipernatremi, hiperkalemi, hipokalsemi ve hipotansiyon)), hastalara uygulanan ileri solunum destek tedavileri (mekanik ventilatör, nazal CPAP, küvöz içi ve hood içi oksijen uygulaması), doğum anında yapılan müdahaleler (pozitif basınçlı ventilasyon ve eksternal kalp masajı ihtiyacı), 1-5. dakika Apgar skorları ve YYBÜ de aldığı diğer ileri tedavi uygulamaları (venöz göbek katateri uygulaması, intratrakeal surfaktan, total parenteral beslenme ve intravenöz immunglobin) gruplandırıldı. Gruplar GİDR geçme ve kalma durumları açısından karşılaştırıldı.

Hipoksik İskemik Ensefalopati, ileri evre İKK (evre 3 ve 4) ve kromozomal anomalisi saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamız **Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik etik Kurulu**'ndan **15.10.2018 tarihli 2018/186 karar no** ile onay alınarak yapıldı.

Veriler SPSS 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Ölçümle belirlenen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama ve standart sapma şeklinde verildi. Verilerin öncelikle normal dağılıma uygunluk testleri (Shapiro-Wilk testi) yapıldı. Sonuçlar gestasyon doğum haftası, doğum ağırlığı, maternal yaş ve Apgar skorları için ortanca değer olarak verildi. P değeri <0,05 düzeyinde olanlar istatistiksel olarak Anlamlı Kabul edilirken $p>0,05$ olanlar Anlamlı Değil (AD) olarak gösterildi. Ayrıca anlamlı olan değişkenlerin nörogelişim üzerine etkilerinin ne kadar olduğu lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

4 BULGULAR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi YYBÜ'de Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında takip edilen 28-37. gestasyon hafta arası doğan ve çalışmaya dahil olmayı kabul eden 241 prematüre olgu GİDR ile değerlendirildi.

Bebeklerin ortalama doğum haftası $33,28 \pm 6,38$ idi. 28-32 hafta arası 24 (%10) (ortalama doğum haftası $30,35 \pm 7,8$), 32-37 hafta arası 217 (%90) (ortalama doğum haftası $34,32 \pm 7,8$) preterm yenidoğan mevcuttu. Her iki grup arasında GİDR geçme yönünden anlamlı fark saptanmaması (%90,4 vs %89,8) nedeni ile tüm preterm olgular birlikte değerlendirildi. Ancak GİDR'den kalan bebeklerin ortalama doğum haftasının daha düşük olduğu gözlemlendi (ortalama doğum haftası $32,25 \pm 4,32$) (Tablo 10).

Nörogelişimsel değerlendirme sonuçlarına göre 188 (%77,7) olgu GİDR geçer sonuç aldı. Bebeklerin doğum ağırlıkları, doğum şekli, annelerinin yaş ortalaması, çoğul gebelik durumu, maternal hipertansiyon, diabetes mellitus, preeklampsi ve erken membran rüptürü gelişmesinin GİDR geçme, kalma sonuçlarına göre karşılaştırılmasında anlamlı farklılık yoktu ($p > 0,05$). Hasalara ait genel bilgiler ve gebeliğe ait risk faktörleri ve bunların GİDR sonuçlarına göre karşılaştırılması Tablo 10'da özetlendi.

Tablo 10: Olguların genel demografik bilgileri ve gebeliğe ait risk faktörleri

			GİDR GEÇEN	GİDR KALAN	p
Genel Bilgiler	Gestasyonel Yaş (hafta)	33,28±6,38	34,21±5,84	32,25±4,32	0,001
	Doğum Ağırlığı (ort gr±SD)	2213,55±634,8	2238,23±596,65	2198,36±486,85	AD*
	Erkek (Sayı, %)	130 (53,9)	96 (51,3)	34 (63)	0,020
	Kız (Sayı, %)	111 (46,1)	91 (48,7)	20 (37)	AD
	C/S Doğum (Sayı, %)	207 (85,5)	159 (84,6)	48 (88,9)	AD
	Çoğul Gebelik (Sayı, %)	40 (16,6)	33 (17,6)	7 (13)	AD
Gebeğe ait Faktörler	Maternal Yaş (Yıl±SD)	29,42±5,79	27,36±3,69	30,28±4,21	AD
	EMR (Sayı, %)	41 (16,9)	32 (17)	9 (16,7)	AD
	Preeklampsi (Sayı, %)	61 (24,9)	45 (24,1)	16 (27,8)	AD
	Hipertansiyon (Sayı, %)	13 (5,4)	8 (4,3)	5 (9,3)	AD
	Diabetes Mellitus (Sayı, %)	30 (12,4)	21 (11,2)	9 (16,7)	AD
	İYE (Sayı, %)	29 (12)	21 (11,2)	8 (14,8)	AD
	Sigara İçme (Sayı, %)	27 (11,2)	20 (10,6)	7 (13)	AD

*GİDR: Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi, AD: Anlamı Değil, EMR: Erken Membran Ruptürü, İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

Student t test, ki-kare test, $p < 0,05$

Hastaların 1. ve 5. Dakika Apgar skorları, doğum anı müdahaleleri ve uygulanan solunum desteği, ileri destek tedavileri ve postpartum neonatal klinik özellikleri Tablo 11 ve Tablo 12’de gösterildi.

1. dakika ve 5. dakika Apgar skorunun GİDR kalanlarda daha düşük olduğu izlendi ($p < 0,05$). Solunum desteği olarak küvöz içi oksijen, hood içi oksijen kullanan ve nazal CPAP uygulanan bebeklerin anlamlı olarak daha fazla GİDR’den kaldıkları gözlemlendi ($p < 0,05$).

Bebeklerin 53 (%21,9) ünde RDS mevcuttu ve sürfaktan uygulaması yapıldı. RDS varlığının ve sürfaktan kullanımının anlamlı olarak GİDR kalmaya etkisi olduğu

gözlendi. Ayrıca bebeklerde BPD, İKK ve sepsis tanısı almanın GİDR kalmaya anlamlı etkisi olduğu gözlendi.

Tablo 11: Olguların Apgar skorları, doğum anı müdahaleleri ve uygulanan solunum desteği ve ileri destek tedavileri

			GİDR GEÇEN	GİDR KALAN	P
Doğum Anında	1. dk Apgar (ort±SD)	7,57±1,696	7,73±1,518	7,00±2,128	0,002
	5. dk Apgar (ort±SD)	9,03±1,331	9,15±1,198	8,59±1,654	0,001
	Pozitif Basıncılı Ventilasyon (Sayı, %)	58 (24)	42 (22,3)	16 (29,6)	AD*
	Eksternal Kalp Masajı (Sayı, %)	17 (7)	9 (4,8)	8 (14,8)	AD
Solunum Desteği	Mekanik Ventilasyon (Sayı, %)	86 (35,5)	65 (34,6)	21 (38,9)	AD
	Nazal CPAP (Sayı, %)	104 (43)	75 (39,9)	29 (53,7)	0,012
	Küvöz içi Oksijen (Sayı, %)	35 (14,5)	20 (10,6)	15 (27,8)	0,035
	Hood içi Oksijen (Sayı, %)	33 (13,6)	19 (10,1)	14 (25,9)	0,002
İleri Tedavi	Sümfaktan (Sayı, %)	53 (21,9)	37 (19,7)	16 (29,6)	0,041
	Total Parenteral Beslenme (Sayı, %)	96 (39,7)	72 (38,3)	24 (44,4)	AD
	Venöz Göbek Katateri (Sayı, %)	27 (11,2)	15 (8)	12 (22,2)	0,020
	IV İmmun Globin (Sayı, %)	9 (3,7)	7 (3,7)	2 (3,7)	AD

*AD: Anlamlı Değil, GİDR: Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi

student t test, ki kare test, p<0.05,

Tablo 12: Olguların postpartum neonatal klinik özellikleri

		GİDR GEÇEN	GİDR KALAN	p
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
Respiratuar Distres Sendromu	53 (21,9)	37 (19,7)	16 (29,6)	0,041
Yenidoğan Geçici Takipnesi	80 (33,2)	63 (33,5)	17 (32,1)	AD*
İndirekt Hiperbilirubinemi	128 (52,9)	93 (49,5)	35 (64,8)	0,021
Pnömoni	5 (2,1)	4 (2,1)	1 (1,9)	AD
Bronkopulmoner Displazi	8 (3,3)	2 (1,1)	6 (11,1)	0,001
Evre I-II İntrakranial Kanama	23 (9,5)	12 (6,4)	11 (20,4)	0,000
Sepsis	22 (9,1)	13 (6,9)	9 (16,7)	0,000
Apne	26 (10,7)	17 (9)	9 (16,7)	AD
Patent Duktus Arteriozus	6 (2,5)	2 (1,1)	4 (7,4)	AD
Atrial Septal Defekt	7 (2,9)	3 (1,6)	4 (7,4)	AD
Ventriküler Septal Defekt	1 (0,4)			AD
Nekrozitan Enterokolit	14 (5,8)	8 (4,3)	6 (11,1)	AD
Prematür Retinopatisi	3 (1,2)	1 (0,5)	2 (3,7)	AD
Pnömotoraks	6 (2,5)	5 (2,7)	1 (1,9)	AD
Anemi	24 (9,9)	14 (7,4)	10 (18,5)	AD
Trombositopeni	19 (7,9)	13 (6,9)	6 (11,1)	AD
Konvulziyon	8 (3,3)	5 (2,7)	3 (5,6)	AD
Hipoglisemi	41 (16,9)	31 (16,5)	10 (18,5)	AD
Hiperglisemi	11 (4,5)	5 (2,7)	6 (11,1)	AD
Hiponatremi	13 (5,4)	6 (3,2)	7 (13)	AD
Hipernatremi	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (1,9)	AD
Hiperkalemi	2 (0,8)	1 (0,5)	1 (1,9)	AD
Hipokalsemi	52 (21,5)	37 (19,7)	15 (27,8)	AD
Hipotansiyon	7 (2,9)	4 (2,1)	3 (5,6)	AD

student t test, ki kare test, $p < 0.05$; *AD: Anlamlı Değil, GİDR: Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi.

Anlamli çikan tüm değerlerin prematürlerde nörogelişimde GİDR testinde kalma üzerine etkisi lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde İKK yaklaşık 6 kat (6,326 %95 CI, 0,135-10,128); BPD 5 kat (5,123 %95 CI, 0,665-7,679); sepsis yaklaşık 4 kat (4,126 %95 CI,1,832-9,354); intratrakeal sürfaktan kullanımı (1,123 %95 CI, 0,990-1,861); nazal CPAP uygulanması (1,235 %95 CI, 1,121-1,954), küvöz içi oksijen (1,013 %95 CI, 0,990-1,653) ve hood içi oksijen (1,001 %95 CI, 0,865-1,678) kullanımı yaklaşık 1 kat GİDR'den kalma riski oluşturduğu gözlemlendi (Tablo 13).

Tablo 13: Olguların GİDR'den kalma Lojistik Regresyon analiz değerleri

	p	GİDR'den Kalma Riski Oranı OR-%95 CI
Evre I-II İntrakranial Kanama	0,0000	6,326 %95 CI, 0,135-10,128
Bronkopulmoner Displazi	0,0000	5,123 %95 CI, 0,665-7,679
Sepsis	0,0012	4,126 %95 CI,1,832-9,354
Respiratuar Distres Sendromu	0,045	1,123 %95 CI, 0,990-1,861
Sürfaktan kullanımı	0,045	1,123 %95 CI, 0,990-1,861
Nazal CPAP uygulanması	0,0001	1,235 %95 CI, 1,121-1,954
Küvöz içi oksijen alma	0,0021	1,013 %95 CI, 0,990-1,653
Hood içi oksijen alma	0,0010	1,001 %95 CI, 0,865-1,678

OR: Odds Ratio, CI: Coefficient Interval, P<0,05

5 TARTIŞMA

Dünya genelinde her yıl 15 milyon civarında preterm doğum olduğu tahmin edilmektedir (109). Preterm doğumlarda gelişen en önemli morbiditenin nörogelişimsel bozukluklar olduğu gösterilmiştir (110).

Günümüzde hem prenatal dönemde hem postnatal dönemde yapılan klinik çalışmalar gebelikte yaşanan veya doğum ve doğum sonrası oluşan komplikasyonların infantlarda oluşabilecek nörogelişimsel kusurlara odaklanmıştır (111, 112). Çalışmamızda 188 (% 77,7) olgunun GİDR testinden geçer puan aldığını saptadık. GİDR'den kalan 53 (% 22,8) olgunun demografik ve klinik özelliklerini incelediğimizde çıkan sonuçlara göre doğum haftasının daha erken olmasının anlamlı olarak nörogelişimsel gecikmeye yol açtığını gözlemledik (ortalama doğum haftası $34,21 \pm 5,84$ vs $32,25 \pm 4,32$). Preterm doğumlarda nörogelişimsel gecikmenin var olmasının yanı sıra doğum haftasının ne kadar erken olduğunun da nörogelişime etki yaptığı gösterilmiştir (113). Saigal ve ark. preterm doğan infantlarda gelişen morbiditede en önemli klinik durumun doğum haftası olduğunu belirtmiştir (88).

Her ne kadar gebelik haftasının nörogelişim üzerine etkisinin olduğunu beklemiş olsak da GİDR'den kalan bebeklerde doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık izlemedik ($2238,23 \pm 596,65$ vs $2198,36 \pm 486,85$). SGA'lı bebeklerin daha düşük kiloda olsa bile gebelik haftası yönünden daha olgunlaşmış olması preterm infantlarda düşük doğum ağırlığından ziyade gebelik haftasına odaklanılmasına neden olmuştur (114). Çalışmamızda doğum ağırlığı daha riskli olduğu kabul edilen ≤ 1000 gr olan olgu sayısı 5'dir (% 2,07). Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi'nden kalma ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmaması hem ÇDDA ile daha sık gözlenen SP olgularını dışlamamız hem de olgularımızın çoğunun >1000 gr doğum ağırlığına sahip bebeklerden oluşmasına bağlanabilir. Kromozomal anomaliler ve ileri evre İKK'nın nörogelişime olan ileri derece kötü etkisi olması nedeni ile biz çalışmamıza dahil etmedik.

Bebeklerin cinsiyet dağılımının GİDR'den geçme üzerine anlamlı etkisi olduğu görüldü ($p > 0,05$). Fetal erkek cinsiyetin hem gebelik komplikasyonları hem de preterm doğum sonrası gelişen morbidite ve mortaliteye daha çok maruz kaldığı

bildirilmiştir (115). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak erkek bebeklerde daha çok GİDR'den kalma oranı gözlemledik (%37 vs %63).

Preterm bebeklerin çoğunlukla sezeryan yol ile doğduğu bilinmektedir. Doğum şeklinin preterm gebeliklerde morbidite ve mortalite açısından bir etki oluşturmadığı gösterilmiştir (116). Çalışmamızda doğum şeklinin GİDR'den geçme üzerine anlamlı etkisi olmadığını gözlemledik (% 84,6 vs % 88,9).

Çoğul gebeliklerin daha çok preterm doğuma yol açtığı gösterilmiştir (117). Koryonisitenin çoğul gebelikten daha önemli olduğu ve monokoryonik ikizlerde oluşabilen plasental vasküler anastomoz ve bu nedenli gelişen komplikasyonlara bağlı nörogelişimde gecikme riski artmaktadır fakat dikoryonik ikizlerde preterm doğmasında çoğul gebeliğin ek olarak nörogelişimi olumsuz etkilediği gösterilmemiştir (118). Çalışmamızda çoğul gebelik olmasının GİDR'den kalma üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını gözlemledik.

Erken doğum önemli risk faktörleri olarak annede preeklampsi, maternal hipertansiyon, diabetes mellitus, erken membran rüptürü, idrar yolu enfeksiyonu ve sigara içme alışkanlığı olduğu gösterilmiştir (119). Sırası ile preterm doğuma neden olan maternal faktörleri değerlendirdik. Feridman ve ark. preeklampsi nedeni ile erken doğan bebeklerde gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli sebebinin preterm doğum olduğu ve bunun dışında ek bir risk faktörü oluşmadığını göstermiştir (120). Çalışmamızda annede kronik hipertansiyon veya preeklampsiye bağlı preterm doğumlarda nörogelişim açısından bir farklılık saptamadık.

Diabetes mellitus önemli gebelik komplikasyonlarına yol açan bir sağlık sorunudur ve preterm doğum risk faktörlerinden biridir (121). Diyabetli gebeliklerde doğum sonrası nörogelişimin bozulmasına dair bir kanıt olmadığı gösterilmiştir (122). Çalışmamızda diabetes mellitus tanısı almış olan gebelerden doğan preterm bebeklerde ek nörogelişimsel gecikme olmadığını gözlemledik.

İdrar yolu enfeksiyonunun preterm riskini arttırdığı bilinmekle beraber preterm doğan bebeklerde ek bir nörogelişimsel risk oluşturmadığı gösterilmiştir (123). Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonu olan gebelerin preterm doğumlarında nörogelişim üzerine anlamlı bir farklılık oluşmadığını gözlemedik.

Maternal sigara kullanımının preterm doğum oranını arttırdığı bilinmekle beraber infantlarda nörogelişimde gecikme olmasına etkisi tartışmalıdır (124). Lee ve ark. hem sigara kullanımının hem de sigaraya maruz kalmanın nörogelişimde bozulma olabileceğini belirtmiştir (125). Cahill ve ark. 2016 da yaptığı bir cochrane derlemesinde ise sigara kullanımının net bir etkisi olduğunu gösterecek yeterli kohort çalışma olmadığını belirtmiştir (126). Çalışmamızda sigara kullanımı ile GİDR puanları üzerine anlamlı bir etki oluşmadığını gözlemledik.

Düşük Apgar skorunun infantlarda ileri dönem komplikasyonları öngörme değeri olduğu gösterilmiştir (127). Çalışmamızda 1 dakika ve 5. dakika düşük Apgar skorunun GİDR kalan bebeklerde daha yüksek oranda olduğunu gözlemledik.

Preterm doğumlarda beklenen artmış YYBÜ'nde yatış ve kalış süresi tabii ki artmış oranda solunum desteğini yanında getirecektir. Çalışmamızda mekanik ventilasyon kullanımında artma ile nörogelişimsel gecikme tespit etmedik fakat nazal CPAP uygulanması, hood içi oksijen ve küvöz içi oksijen kullanımı ile artmış oranda GİDR kalır puan alma tespit ettik. Wintermark ve ark. nazal CPAP tedavisinin RDS'li bebeklerde nörogelişimsel gecikme ile ilgili olduğunu göstermiştir (128). Yine benzer şekilde hood içi ve küvöz içi solunum desteğinin özellikle endikasyona bağlı olarak ki bunlar en sık RDS, BPD, DDA, erken ve çok erken preterm olma gibi durumlar dahil olarak daha yüksek oranda nörogelişimsel gecikme izlenmiştir (129).

Mekanik ventilasyonun yenidoğan akut nörolojik komplikasyonları ve uzun dönem nörogelişimsel patolojileri azalttığı gösterilmiştir (130). Çalışmamızda mekanik ventilasyonla nörogelişimsel gecikme arasında anlamlı ilişki saptamadık. 2016 yılında yayınlanan cochrane derlemesinde Mekanik ventilasyonun nörogelişime en önemli katkısı şüphesiz ki postnatal hipoksinin engellenmesi olduğu belirtilmiştir (131).

Preterm bebeklerde solunum problemleri önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak önemini korumaktadır. Geç preterm bebeklerde solunum problemleri termlere göre 9 kat daha fazla (% 28,9 ve % 4,2; OR:9.14 CI:2,9-37,8) olduğu gözlenmektedir (132). Çalışmamızda RDS tanısı konulan toplam 53 (% 21,9) yenidoğan mevcuttu. GİDR'den kalan 16 (% 29,6) bebekte anlamlı olarak daha yüksek RDS ve buna bağlı

aynı oranda sürfaktan kullanılması oranı mevcuttu. Respiratuar distres sendromu nedeni ile takip edilen yenidoğanların ileri dönem nörolojik komplikasyonlara daha açık olduğu gösterilmiştir (133, 134). Bu durum hem RDS'nin doğum haftası küçüldükçe artması hem de RDS ye neden olabilen ek maternal veya yenidoğana ait komplikasyonlardan oluşabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda RDS ve buna bağlı sürfaktan kullanımında literatür ile uyumlu olarak daha yüksek oranda nörogelişimsel gecikme olduğunu saptadık.

Bronkopulmoner displazinin infantlarda nörogelişimsel gecikmeye yol açtığı bilinmektedir (134). Short ve ark. yaptıkları uzun dönem izlem çalışmasında BPD'nin nörogelişimsel gecikmeye yol açtığını göstermiştir (135). Çalışmamızda 8 BPD vakası mevcuttu ve bu olguların 6'sı GİDR kalır puan almıştı. Bu bulgu literatürle uyumlu olarak BPD vakalarının önemli oranda nörogelişimsel gecikme yaşayabileceğini göstermektedir.

Solunum desteği duyan çocukların özellikle nedene bağlı olarak komplikasyonlara daha açık oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle biz de çalışmamızda solunum problemleri ve solunum desteğini genel olarak değerlendirdiğimizde özellikle RDS ve BPD'nin nörolojik gecikmeden esas sorumlu faktör olduğunu düşünmekteyiz.

Sepsis başlı başına olası morbidite ve mortalitenin en büyük nedenlerinden biri iken buna eklenmiş preterm sorunlarının nörolojik gelişmede oluşturacağı zararlar öngörülebilir. K. Linger ve ark. yenidoğan sepsisinin pretermelerde nörolojik bozukluklarda 3 kat artışa yol açtığını belirtmiştir (136). 1981 de yapılan bu çalışmanın henüz modern yenidoğan bakım ünitesi şartları oluşmadığı düşünüldüğünde izole olarak RDS ve diğer önemli solunum sorunlarının da eklenmesi sepsisin muhtemel etkisinin daha az olmasına neden olabilir. Ayrıca gelişen antibiyotik teknolojisi ve yenidoğan bakım teknolojisi ile sepsise bağlı ölümlerin azalarak ileri dönem komplikasyonların artması beklenmektedir (137). Çalışmamızda sepsisin GİDR kalan bebeklerde anlamlı olarak daha fazla olduğunu ve sepsis varlığının bu olumsuz etkiyi 4 kat arttırdığını gözlemledik. Sepsis enfeksiyon gelişim eksenini düşünüldüğünde venöz kataterin de bu etkiyi sağlaması beklenebilir ki çalışmamızda venöz göbek

kateteri kullanımın da anlamlı olarak GİDR kalma üzerine etkisi olduğunu gözlemledik (138).

İndirekt bilirubin artışının pretermden bağımsız olarak infantlarda nörolojik komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (139). Lucey ve ark. preterm doğumlarda oluşan hiperbilirubinemi kaynaklı nörolojik hasarın düzeltilmesinin nörogelişimi iyileştirdiğini göstermiştir. Çalışmamızda indirekt bilirubin artışının GİDR kalma üzerine anlamlı etkisi olduğunu gözlemledik (140).

Preterm doğumların en büyük komplikasyonlarından biri İKK'dır (141). Preterm olmaktan bağımsız olarak da herhangi bir İKK'nın nörolojik morbiditeye yol açtığı açıkken preterm bir yenidoğanda gelişebilecek olumsuz etkiler daha ağır olmaktadır (142). Tam ve ark. İKK'nın 5 kat daha fazla nörolojik komplikasyon riskine yol açtığını gözlemlemiştir (143). Parodi ve ark. ise Evre I ve II İKK olan pretermelerde, kanaması olmayan hastalara göre daha fazla nörogelişimsel gecikme olduğunu göstermiştir (144). Biz de çalışmamızda Evre I ve II İKK'nın preterm doğanlarda 6 kat daha fazla GİDR kalma olumsuzluğuna yol açtığını gözlemledik.

Çalışmamızda GİDR testini uluslararası geçerliliği olması nedeni ile tercih ettik. Preterm doğumların günümüzde üzerine en çok odaklanılan morbiditesi nörogelişimsel gecikmedir. Literatür ile uyumlu bulduğumuz gebelik haftasının küçük olması, Apgar skorunun 1. ve 5. dakikada düşük olması, erkek cinsiyet olmak, RDS, sepsis, İKK, BPD, indirekt hiperbilirubinemi varlığı, venöz kateter kullanımı, nazal CPAP uygulanması, hood içi oksijen ve küvöz içi oksijen kullanımını lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek bu faktörlerin hangi oranda nörogelişimsel geç kalma riski oluşturduğunu gösterdik.

Uluslararası GİDR'nin güvenilirliği ve geçerliliği 2008 yılında tamamlanmış olup 0-42 ay çocukların nörogelişim basamaklarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Özellikle prematüre bebeklerde SP, HİE, sepsis, RDS, ROP, İKK gibi birçok komplikasyon nörogelişimsel geriliğe yol açmaktadır ve bu bebeklerin GİDR uygulamayı bilen bir hekim tarafından değerlendirilmesi; tedavi ve takiplerinin çocuk sağlığı ve hastalıkları, çocuk nörolojisi, çocuk cerrahisi, çocuk psikiyatrisi, ortopedi, fizik tedavi ve rehabilitasyon, göz hastalıkları, beyin ve sinir cerrahisi branş

hekimlerini içeren bir ekip tarafından yapılması gerekmektedir. Bu nedenle ilgili tıbbi branşlarda hekim ve sağlık personellerinin eğitimi ve erken tanı konulması için de ailelerin bilinçlendirilmesi önem arz etmektedir.

Daha geniş ve randomize yapılacak çalışmalar hem ulusal prematüre yenidoğanların nörogelişim basamaklarının değerlendirilmesine hem de uluslararası literatüre katkı sağlayacaktır.



6 SONUÇLAR

1. Çalışmamızda preterm doğumlarda doğum haftası (gestasyon yaşı) küçüldükçe nörogelişimin olumsuz yönde etkilenme olasılığının arttığı görüldü.
2. Erkek bebeklerin prenatal komplikasyonlara ve postnatal gelişen morbidite ve mortaliteye daha çok maruz kaldığından cinsiyet dağılımının GİDR geçme üzerine anlamlı etkisi olduğu tespit edildi.
3. İntrakranial kanamanın preterm doğanlarda 6 kat daha fazla GİDR kalma olumsuzluğuna yol açtığı tespit edildi.
4. Çalışmamızda BPD olgularının 5 kat daha fazla GİDR kalma riski olduğu gözlemlendi.
5. Prematüre bebeklerde görülen sepsis varlığının nörogelişimsel gecikmeyi 4 kat arttırdığını görüldü.
6. Respiratuar distres sendromu tanısı konulan yenidoğanların ileri dönem nörogelişimsel geriliğe 1 kat daha fazla açık olduğu gösterildi.
7. Sürfaktan kullanımı, nazal CPAP uygulanması, küvöz içi oksijen ve hood içi oksijen almanın 1 kat GİDR'den kalma riski oluşturduğu gözlemlendi.
8. 1. ve 5. dakika düşük Apgar skorunun GİDR kalan bebeklerde daha yüksek oranda olduğu, düşük Apgar skorunun infantlarda ileri dönem komplikasyonları öngörme değeri olduğu gösterilmiştir.
9. Çalışmamızda indirekt bilirubin artışının GİDR'den geçen ve kalan pretermiler arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı.
10. Venöz göbek katateri kullanımının enfeksiyona zemin oluşturma ve devamında sepsis patogenezinde rol alabilme nedeniyle nörogelişim üzerine olumsuz etkisi olabileceği öngörüldü.

7 Kaynakça

1. Mandy, G. T. (2016). *Short-term complications of the preterm infant*. U: UpToDate, Weisman LE ur. UpToDate.[Internet]. UpToDate.
2. Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., ... & Lawn, J. E. (2012). *National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: s.1. : a systematic analysis and implications*. *The lancet*, 379(9832), 2162-2172.
3. Rees, S., & Inder, T. (2005). *Fetal and neonatal origins of altered brain development*. *Early human development*, 81(9), 753-761.
4. Jobe, A. H. (2011). *The new bronchopulmonary dysplasia*. *Current opinion in pediatrics*, 23(2), 167.
5. Bhutta, A. T., Cleves, M. A., Casey, P. H., Cradock, M. M., & Anand, K. J. S. (2002). *Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis*. *Jama*, 288(6), 728-737.
6. Aarnoudse-Moens, C. S. H., Weisglas-Kuperus, N., van Goudoever, J. B., & Oosterlaan, J. (2009). *Meta-analysis of neurobehavioral outcomes in very preterm and/or very low birth weight children*. *Pediatrics*, 124(2), 717-728.
7. Kliegman, R. M., Stanton, B. M., Geme, J. S., & Schor, N. F. (2015). *Nelson Textbook of Pediatrics, International Edition: 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.
8. MacDonald, M. G., & Seshia, M. M. (2015). *Avery's neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. Lippincott williams & wilkins.
9. Kliegman, R. & M. Geme, J. S. (2020). *Nelson Textbook of Pediatrics, 21th Edition, 2-Volume Set*. Elsevier Health Sciences.pp 655-1130.
10. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D., & Romero, R. (2008). *Epidemiology and causes of preterm birth*. *The lancet*, 371(9606), 75-84.

11. Lau, C., Ambalavanan, N., Chakraborty, H., Wingate, M. S., & Carlo, W. A. (2013). *Extremely low birth weight and infant mortality rates in the United States. Pediatrics, 131(5), 855-860.*
12. Carlo, W. A. (2011). *The high-risk infant. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 552.*
13. Anum, E. A., Hill, L. D., Pandya, A., & Strauss III, J. F. (2009). *Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. Placenta, 30(3), 207-215.*
14. Doyle, L. W. (2009). *Antenatal progesterone to prevent preterm birth. The Lancet, 373(9680), 2000-2002.*
15. Doyle, L. W., & Anderson, P. J. (2010). *Adult outcome of extremely preterm infants. Pediatrics, 126(2), 342-351.*
16. Moster, D., Lie, R. T., & Markestad, T. (2008). *Long-term medical and social consequences of preterm birth. New England Journal of Medicine, 359(3), 262-273.*
17. Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. (2012). *Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. The Lancet, 379(9814), 445-452.*
18. Maier, R. F., Sonntag, J., Walka, M. M., Liu, G., Metze, B. C., & Obladen, M. (2000). *Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. The Journal of pediatrics, 136(2), 220-224.*
19. Crowley, M., & Kirpalani, H. (2010). *A rational approach to red blood cell transfusion in the neonatal ICU. Current opinion in pediatrics, 22(2), 151-157.*
20. Alan S., Arsan S. (2014). *Prematüre anemisi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 57: 214-224,*
21. Martin, J. A., Hamilton, B. E., Sutton, P. D., Ventura, S. J., Menacker, F., & Munson, M. L. (2006). *Births: final data for 2004. National vital statistics reports, vol. 55, no. 1. National Center for Health Statistics: Hyattsville, MD, USA.*

22. Yurdakök, M. (2008). *Ülkemizde Yenidoğan Bebek Sağlığı Sorunu ve Öneriler. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*, 18, 5-9.
23. Widness, J. A. (2008). *Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. Neoreviews*, 9(11), e520-e525.
24. Strauss, R. G. (2010). *Anaemia of prematurity: pathophysiology and treatment. Blood reviews*, 24(6), 221-225.
25. Aher, S., Malwatkar, K., & Kadam, S. (2008, August). *Neonatal anemia. In Seminars in fetal and neonatal medicine (Vol. 13, No. 4, pp. 239-247). WB Saunders.*
26. Altaş, B., Arsan, S., Okulu, E., Akin, M. I., Atasay, B., Kemahli, S., & Turmen, T. (2010). *Evaluation of the Efficacy and Safety of Autologous Cord Blood Transfusions in Very Low-Birth-Weight Premature Newborns. Pediatric Research*, 68(S1), 152.
27. Marcadante, K., & Kliegman, R. M. (2018). *Nelson essentials of pediatrics. Elsevier Health Sciences. pp 643-716.*
28. Eichenwald, E. C. (2008). *Apnea of prematurity. Primary care of the premature infant. Brodsky D, Oullette MA. Pág, 19-26.*
29. Poets, C. F. (2010). *Apnea of prematurity: What can observational studies tell us about pathophysiology?. Sleep medicine*, 11(7), 701-707.
30. Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., ... & Tin, W. (2006). *Caffeine therapy for apnea of prematurity. New England Journal of Medicine*, 354(20), 2112-2121.
31. Pantalitschka, T., Sievers, J., Urschitz, M. S., Herberts, T., Reher, C., & Poets, C. F. (2009). *Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. s.l. : Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 94(4), F245-F248.

32. Stomnaroska-Damcevski, O., Petkovska, E., Jancevska, S., & Danilovski, D. (2015). Neonatal hypoglycemia: A continuing debate in definition and management. *prilozi*, 36(3), 91-97.
33. Vohra, S., Roberts, R. S., Zhang, B., Janes, M., & Schmidt, B. (2004). Heat Loss Prevention (HeLP) in the delivery room: a randomized controlled trial of polyethylene occlusive skin wrapping in very preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 145(6), 750-753.
34. Mance, M. J. (2008). Keeping infants warm: challenges of hypothermia. *Advances in neonatal care*, 8(1), 6-12.
35. Carter, B. W., & Schucany, W. G. (2008, July). Brown adipose tissue in a newborn. In *Baylor University Medical Center Proceedings* (Vol. 21, No. 3, pp. 328-330). Taylor & Francis.
36. Rodriguez, R. J. (2003). Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respiratory care*, 48(3), 279-287.
37. Greenough, A. (2003). *Neonatal respiratory disorders* (No. 438). CRC Press.
38. Ainsworth, S. B. (2005). Pathophysiology of neonatal respiratory distress syndrome. *Treatments in respiratory medicine*, 4(6), 423-437.
39. Mwansa-Kambafwile, J., Cousens, S., Hansen, T., & Lawn, J. E. (2010). Antenatal steroids in preterm labour for the prevention of neonatal deaths due to complications of preterm birth. *International journal of epidemiology*, 39(suppl_1), i122-i133.
40. Chaiworapongsa, T., Hong, J. S., Hull, W. M., Romero, R., & Whittsett, J. A. (2008). Amniotic fluid concentration of surfactant proteins in intra-amniotic infection. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 21(9), 663-670.
41. Ehrenkranz, R. A., Walsh, M. C., Vohr, B. R., Jobe, A. H., Wright, L. L., Fanaroff, A. A., ... & Poole, K. (2005). Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 116(6), 1353-1360.

42. Chess, P. R., D'Angio, C. T., Pryhuber, G. S., & Maniscalco, W. M. (2006, August). Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. In *Seminars in perinatology* (Vol. 30, No. 4, pp. 171-178). WB Saunders.
43. van Mastrigt, E., Logie, K., Ciet, P., Reiss, I. K., Duijts, L., Pijnenburg, M. W., & Tiddens, H. A. (2016). Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: a systematic review. *Pediatric pulmonology*, 51(9), 975-986.
44. Jobe, A. H., & Bancalari, E. (2001). Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 163(7), 1723-1729.
45. Doyle, L. W., Ehrenkranz, R. A., & Halliday, H. L. (2010). Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology*, 98(3), 217-224.
46. Karemaker, R., Heijnen, C. J., ... & Van Bel, F. (2006). Differences in behavioral outcome and motor development at school age after neonatal treatment for chronic lung disease with dexamethasone versus hydrocortisone. *Pediatric research*, 60(6), 745.
47. Chen, J., & Smith, L. E. (2007). Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis*, 10(2), 133-140.
48. Fierson, W. M. (2018). Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*.
49. Porter, M. L., & Dennis, B. L. (2002). Hyperbilirubinemia in the term newborn. *American family physician*, 65(4).
50. Ahlfors, C. E., & Wennberg, R. P. (2004, October). Bilirubin—albumin binding and neonatal jaundice. In *Seminars in perinatology* (Vol. 28, No. 5, pp. 334-339). WB Saunders.
51. Ahlfors, C. E. (2001). Bilirubin—albumin binding and free bilirubin. *Journal of perinatology*, 21(S1), S40.

52. Srinivasjois, R., Sharma, A., Shah, P., & Kava, M. (2011). *Effect of induction of meconium evacuation using per rectal laxatives on neonatal hyperbilirubinemia in term infants: a systematic review of randomized controlled trials. s.1. : Indian journal of medical sciences, 65(7).*
53. Hintz, S. R., Gaylord, T. D., Oh, W., Fanaroff, A. A., Mele, L., Stevenson, D. K., & NICHD, Neonatal Research Network. (2001). *Serum bilirubin levels at 72 hours by selected characteristics in breastfed and formula-fed term infants delivered by cesarean. s.1. : section. Acta Paediatrica, 90(7), 776-781.*
54. Cuperus, F. J. C., Hafkamp, A. M., Hulzebos, C. V., & Verkade, H. J. (2009). *Pharmacological therapies for unconjugated hyperbilirubinemia. Current pharmaceutical design, 15(25), 2927-2938.*
55. Lin, P. W., & Stoll, B. J. (2006). *Necrotising enterocolitis. The Lancet, 368(9543), 1271-1283.*
56. Llanos, A. R., Moss, M. E., Pinzòn, M. C., Dye, T., Sinkin, R. A., & Kendig, J. W. (2002). *Epidemiology of neonatal necrotising enterocolitis: a population-based study. Paediatric and perinatal epidemiology, 16(4), 342-349.*
57. Neu, J., & Walker, W. A. (2011). *Necrotizing enterocolitis. New England Journal of Medicine, 364(3), 255-264.*
58. Bin-Nun, A., Bromiker, R., Wilschanski, M., Kaplan, M., Rudensky, B., Caplan, M., & Hammerman, C. (2005). *Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. The Journal of pediatrics, 147(2), 192-196.*
59. Epelman, M., Daneman, A., Navarro, O. M., Morag, I., Moore, A. M., Kim, J. H., ... & Gerstle, J. T. (2007). *Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. Radiographics, 27(2), 285-305.*
60. Gordon, P. V., Swanson, J. R., Attridge, J. T., & Clark, R. (2007). *Emerging trends in acquired neonatal intestinal disease: is it time to abandon Bell's criteria?. Journal of perinatology, 27(11), 661.*

61. Pierro, A., & Hall, N. (2003, June). *Surgical treatment of infants with necrotizing enterocolitis*. In *Seminars in neonatology* (Vol. 8, No. 3, pp. 223-232). WB Saunders.

62. Philips III, J. B. (2018). *Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis*. UpToDate. . s.1. : <https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>. Son Erişim Tarihi: 06.04.2019.

63. Deshpande, G., Rao, S., Patole, S., & Bulsara, M. (2010). *Updated meta-analysis of probiotics for preventing necrotizing enterocolitis in preterm neonates*. *Pediatrics*, 125(5), 921-930.

64. Puopolo KM. (2008). *Bacterial and Fungal Infections*. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care 6th edition*. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, pp 274-300.

65. Çoban A. (2010). *Yenidoğan Enfeksiyonları*. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri 4. baskı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.pp 505-521.

66. Cotten, C. M., Taylor, S., Stoll, B., Goldberg, R. N., Hansen, N. I., Sánchez, P. J., ... & Benjamin Jr, D. K. (2009). *Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death. s.1. : for extremely low birth weight infants*. *Pediatrics*, 123(1), 58.

67. Henry, M. C., & Moss, R. L. (2008, May). *Neonatal necrotizing enterocolitis*. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 17, No. 2, pp. 98-109). WB Saunders.

68. Manzoni, P., Arisio, R., Mostert, M., Leonessa, M., Farina, D., Latino, M. A., & Gomirato, G. (2006). *Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, . s.1. : retrospective cohort study*. *Pediatrics*, 117(1), e22-32.

69. Marlow, N., Wolke, D., Bracewell, M. A., & Samara, M. (2005). *Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth*. *New England Journal of Medicine*, 352(1), 9-19.

70. Glass, H. C., Bonifacio, S. L., Chau, V., Glidden, D., Poskitt, K., Barkovich, A. J., ... & Miller, S. P. (2008). *Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants*. *Pediatrics*, 122(2), 299-305.

71. Menkes, J. H. (2007). *Neurological Complications of Perinatal Asphyxia*. URL: pdfs.semanticscholar.org. Son Erişim Tarihi: 06.04.2019.

72. Marlow, N., Rose, A. S., Rands, C. E., & Draper, E. S. (2005). *Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy*. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 90(5), F380-F387.

73. Ballabh, P. (2010). *Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease*. *Pediatric research*, 67(1), 1.

74. Inder, T. E., Perlman, J. M., & Volpe, J. J. (2018). *Preterm intraventricular hemorrhage/posthemorrhagic hydrocephalus*. In *Volpe's neurology of the newborn* (pp. 637-698). Elsevier.

75. Hack, M., Klein, N. K., & Taylor, H. G. (1995). *Long-term developmental outcomes of low birth weight infants*. *The future of children*, 176-196.

76. Benton, A. L. (1940). *Mental development of prematurely born children: A critical review of the literature*. *American Journal of Orthopsychiatry*, 10(4), 719.

77. Abramowicz, M., & Kass, E. H. (1966). *Pathogenesis and prognosis of prematurity*. *New England journal of medicine*, 275(16), 878-885.

78. Congress, U. S. (1987). *Neonatal intensive care for low birthweight infants: costs and effectiveness*. *Health technology case study*, (38).

79. Rawlings, G., Stewart, A., Reynolds, E. O. R., & Strang, L. B. (1971). *Changing prognosis for infants of very low birth weight. The Lancet*, 297(7698), 516-519.

80. Krishnamurthy, V., Srinivasan, R. & Ummeed Child Development Center (2011). *Childhood Disability Screening Tools: The South East Asian Perspective. World Health Organisation.*

81. Ertem, I. O., Dogan, D. G., Gok, C. G., Kizilates, S. U., Caliskan, A., Atay, G., ... & Cicchetti, D. V. (2008). *A guide for monitoring child development in low-and middle-income countries. Pediatrics*, 121(3), e581-e589.

82. Gümüş Doğan D., *Gelişimi izleme ve destekleme rehberi 0-2 yaş standartizasyon çalışması. Yüksek lisans Tezi, Ankara, 2006:22-34 .*

83. Şener EC (2004). *Prematüre Retinopatisi, "Neonatoloji" Ed. Yurdakök M. Erdem G., Türk Neonatoloji Derneği, Ankara, 871-875. .*

84. Cole, C., Binney, G., Casey, P., Fiascone, J., Hagadorn, J., Kim, C., ... & Miller, K. (2002). *Criteria for determining disability in infants and children: low birth weight. Evidence report/technology assessment (Summary), (70), 1.*

85. Sutton, P. S., & Darmstadt, G. L. (2013). *Preterm birth and neurodevelopment: a review of outcomes and recommendations for early identification and cost-effective interventions. Journal of tropical pediatrics*, 59(4), 258-265.

86. Stephens, B. E., & Vohr, B. R. (2009). *Neurodevelopmental outcome of the premature infant. Pediatric Clinics*, 56(3), 631-646.

87. Aylward, G. P. (2014). *Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 35(6), 394-407.

88. Saigal, S., den Ouden, L., Wolke, D., Hoult, L., Paneth, N., Streiner, D. L., ... & Pinto-Martin, J. (2003). *School-age outcomes in children who were extremely low birth weight from four international population-based cohorts. Pediatrics*, 112(4), 943-950.

89. Franz, A. R., Pohlandt, F., Bode, H., Mihatsch, W. A., Sander, S., Kron, M., & Steinmacher, J. (2009). Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal. s.l. : nutritional support. *Pediatrics*, 123(1), e101-9.

90. Tatlı, B., Özmen, M. (2010) *Statik Ensefalopatiler*. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1721-1730.

91. Krägeloh-Mann, I., & Cans, C. (2009). Cerebral palsy update. *Brain and development*, 31(7), 537-544.

92. Cloherty, J. P., Eichenwald, E. C., & Stark, A. R. (Eds.). (2008). *Manual of neonatal care*. Lippincott Williams & Wilkins.

93. Als H, Butler S. (2006) *Neurobehavioral Development of the Preterm Infant*. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and the Infant 8th edition*, Philadelphia: Mosby Elsevier.

94. Benett FC. (2005). *Developmental Outcome*. In: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn 6th edition*, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 3481-3518.

95. Khwaja, O., & Volpe, J. J. (2008). Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 93(2), F153-F161.

96. Hack, M., & Fanaroff, A. A. (1999). Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early human development*, 53(3), 193-218.

97. Hasanoğlu E., Düşünsel R., Bideci A. (2010). *Temel Pediatri*. Ankara: Güneş Kitabevi, 464-467.

98. Myers, E., & Ment, L. R. (2009). Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. *Clinics in perinatology*, 36(4), 773-789.

99. Yang, C. S., Chen, S. J., Lee, F. L., Hsu, W. M., & Liu, J. H. (2001). *Retinopathy of Prematurity: Screening, Incidence and Risk Factors Analysis*.
100. Shah, V. A., Yeo, C. L., Ling, Y. L., & Ho, L. Y. (2005). *Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore*. *Ann Acad Med Singapore*, 34(2), 169-78.
101. Charan, R., Dogra, M. R., Gupta, A., & Narang, A. (1995). *The incidence of retinopathy of prematurity in a neonatal care unit*. *Indian journal of ophthalmology*, 43(3), 123.
102. Ahmed, A. N. U., Muslima, H., Anwar, K. S., Khan, N. Z., Chowdhury, M. A., Saha, S. K., & Darmstadt, G. L. (2008). *Retinopathy of prematurity in Bangladeshi neonates*. *Journal of tropical pediatrics*, 54(5), 333-339.
103. Karna, P., Muttineni, J., Angell, L., & Karmaus, W. (2005). *Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study*. *BMC pediatrics*, 5(1), 18.
104. Hintz, S. R., Kendrick, D. E., Vohr, B. R., Poole, W. K., & Higgins, R. D. (2005). *Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993–1999*. *Pediatrics*, 115(6), 1645-1651.
105. Vohr, B. R., Wright, L. L., Poole, W. K., & McDonald, S. A. (2005). *Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants < 32 weeks' gestation between 1993 and 1998*. *Pediatrics*, 116(3), 635-643.
106. Davis, N. M., Doyle, L. W., Ford, G. W., Keir, E., Michael, J., Rickards, A. L., ... & Callanan, C. (2001). *Auditory function at 14 years of age of very-low-birthweight children*. *Developmental medicine and child neurology*, 43(3), 191-196.
107. Gresham, F. M., Lane, K. L., MacMillan, D. L., & Bocian, K. M. (1999). *Social and academic profiles of externalizing and internalizing groups: Risk factors for emotional and behavioral disorders*. *Behavioral Disorders*, 24(3), 231-245.

108. Conrad, A. L., Richman, L., Lindgren, S., & Nopoulos, P. (2010). Biological and environmental predictors of behavioral sequelae in children born preterm. *Pediatrics*, 125(1), e83-e89.

109. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO (2012). *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn. s.l. : World Health Organization. Geneva.

110. Georgieff, M. K., & Innis, S. M. (2005). Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatric research*, 57(5 Part 2), 99R.

111. Baschat, A. A. (2014). Neurodevelopment after fetal growth restriction. *Fetal diagnosis and therapy*, 36(2), 136-142.

112. Petrini, J. R., Dias, T., McCormick, M. C., Massolo, M. L., Green, N. S., & Escobar, G. J. (2009). Increased risk of adverse neurological development for late preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 154(2), 169-176.

113. Swaiman, K. F., & Phillips, J. (2017). Neurologic examination after the newborn period until 2 years of age. *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*, 39.

114. De Jesus, L. C., Pappas, A., Shankaran, S., Li, L., Das, A., Bell, E. F., ... & Newman, N. S. (2015). Eunice Kennedy Shriver National Institute of Health and Human Development Neonatal Research Network. . s.l. : Outcomes of small for gestational age infants born at, 27, 55-60.

115. Ingemarsson, Ingemar. "Gender aspects of preterm birth." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 110 (2003): 34-38.

116. Werner, E. F., Savitz, D. A., Janevic, T. M., Ehsanipoor, R. M., Thung, S. F., Funai, E. F., & Lipkind, H. S. (2012). Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstetrics and gynecology*, 120(3), 560.

117. Boghossian, Nansi S., et al. "Association of antenatal corticosteroids with mortality, morbidity, and neurodevelopmental outcomes in extremely preterm multiple gestation infants." *JAMA pediatrics* 170.6 (2016): 593-601.

118. Hecher, K., Gardiner, H. M., Diemert, A., & Bartmann, P. (2018). Long-term outcomes for monochorionic twins after laser therapy in twin-to-twin transfusion syndrome. *The Lancet Child & Adolescent Health*.

119. Stoll, B. J., Hansen, N. I., Bell, E. F., Shankaran, S., Laptook, A. R., Walsh, M. C., ... & Kennedy, K. A. (2010). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*, 126(3), 443-456.

120. Friedman, S. A., Schiff, E., Kao, L., & Sibai, B. M. (1995). Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. *American journal of obstetrics and gynecology*, 172(6), 1785-1792.

121. Frey, H. A., & Klebanoff, M. A. (2016, April). The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth. In *Seminars in fetal and neonatal medicine* (Vol. 21, No. 2, pp. 68-73). WB Saunders.

122. Bellamy, L., Casas, J. P., Hingorani, A. D., & Williams, D. (2009). Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 373(9677), 1773-1779.

123. Sangkomkamhang, U. S., Lumbiganon, P., Prasertcharoensuk, W., & Laopaiboon, M. (2015). Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane database of systematic reviews*, (2).

124. Ion, R., & Bernal, A. L. (2015). Smoking and preterm birth. *Reproductive Sciences*, 22(8), 918-926.

125. Lee, Myeongjee, et al. "Exposure to prenatal secondhand smoke and early neurodevelopment: Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) study." *Environmental Health* 18.1 (2019): 22.

126. Cahill, Kate, et al. "Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation." *Cochrane database of systematic reviews* 5 (2016).

127. Ehrenstein, V., Pedersen, L., Grijota, M., Nielsen, G. L., Rothman, K. J., & Sørensen, H. T. (2009). Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts. . s.l. : *BMC Pregnancy and childbirth*, 9(1), 14.

128. Wintermark, P., Tolsa, J. F., Van Melle, G., Forcada-Guex, M., & Moessinger, A. C. (2007). Long-term outcome of preterm infants treated with nasal continuous positive airway pressure. *European journal of pediatrics*, 166(5), 473-483.

129. Meneses, J., Bhandari, V., & Alves, J. G. (2012). Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. s.l. : *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 166(4), 372-376.

130. Lindroth, M., Svenningsen, N. W., Ahlström, H., & Jonson, B. (1980). Evaluation of mechanical ventilation in newborn infants: I. Techniques and survival rates. *Acta Paediatrica*, 69(2), 143-149.

131. Greenough, A., Rossor, T. E., Sundaresan, A., Murthy, V., & Milner, A. D. (2016). Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9).

132. Wang, M. L., Dorer, D. J., Fleming, M. P., & Catlin, E. A. (2004). Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*, 114(2), 372-376.

133. Noble, Y., & Boyd, R. (2012). Neonatal assessments for the preterm infant up to 4 months corrected age: a systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 54(2), 129-139.

134. Meisels, S. J., Plunkett, J. W., Roloff, D. W., Pasick, P. L., & Stiefel, G. S. (1986). Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*, 77(3), 345-352.

135. Short, E. J., Klein, N. K., Lewis, B. A., Fulton, S., Eisengart, S., Kerckmar, C., ... & Singer, L. T. (2003). Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *s.1. : Pediatrics*, 112(5), e359-e359.

136. Klinger, G., Levy, I., Sirota, L., Boyko, V., Lerner-Geva, L., Reichman, B., & Israel Neonatal Network. (2010). Outcome of early-onset sepsis in a national cohort of very low birth weight infants. *Pediatrics*, 125(4), e736-e740.

137. Carcillo, J. A. (2005). Reducing the global burden of sepsis in infants and children: a clinical practice research agenda. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(3), S157-S164.

138. McGuire, W., Clerihew, L., & Fowlie, P. W. (2004). Infection in the preterm infant. *Bmj*, 329(7477), 1277-1280.

139. Shapiro, S. M. (2005). Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *Journal of perinatology*, 25(1), 54.

140. Lucey, J., Ferreiro, M., & Hewitt, J. (1968). Prevention of hyperbilirubinemia of prematurity by phototherapy. *Pediatrics*, 41(6), 1047-1054.

141. Fenichel, G. M., Webster, D. L., & Wong, W. K. (1984). Intracranial hemorrhage in the term newborn. *Archives of neurology*, 41(1), 30-34.

142. Spinillo, A., Montanari, L., Gardella, B., Roccio, M., Stronati, M., & Fazzi, E. (2009). Infant sex, obstetric risk factors, and 2-year neurodevelopmental outcome among preterm infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(7), 518-525.

143. Tam, E. W., Rosenbluth, G., Rogers, E. E., Ferriero, D. M., Glidden, D., Goldstein, R. B., ... & Barkovich, A. J. (2011). Cerebellar hemorrhage on magnetic resonance imaging in preterm newborns associated with abnormal neurologic outcome. *s.1. : The Journal of pediatrics*, 158(2), 245-250.

144. Parodi, A., Morana, G., Severino, M. S., Malova, M., Natalizia, A. R., Sannia, A., ... & Ramenghi, L. A. (2015). Low-grade intraventricular hemorrhage: is

ultrasound good enough?. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 28(sup1), 2261-2264.



8 EKLER

EK 1:

ULUSLARARASI GELİŞİMİ İZLEME DESTEKLEME REHBERİ								
TAMAMLANAN YAŞ (AY)	1-2 AY	3-4 AY	5-6 AY	7-8 AY	9-11 AY	12-14 AY	Ek Destek	
<p>ACIK UÇLU SORULAR</p> <p>"Çocuğunuzun beslenmesinin, büyümesinin izlenmesi, aşlarının yapılması gibi gelişiminin izlenmesi de sağlık izleniminin önemli bir parçası. Beşin gelişimi, öğrenme, yaşamın ilk yıllarında en hızlı olmakta. Gelişimi izlememiz ve ek olarak desteklemeye gereken alanlar varsa erken fark etmemiz çok önemlidir. Çocuğunuzun en iyi siz tanıyorsunuz. Sizine onun gelişimi ile ilgili 5-10 dakika süren bir görüşme yapmak istiyorum. Gelişim süreciyle ilgili çocuğunuzun beynin gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını, anlaşmasını, kişiler ile ilişki kurmasını, hareket etmesini, ellerini ve parmaklarını kullanmasını, işitmesini ve görmesini kast ediyorum.</p> <p>1. Öncelikle bu söylediklerimizden çocuğunuzun gelişimi ile ilgili herhangi bir kaygınız var mı?" <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet Alenlin kaygıları:</p> <p><i>Alenlin kaygılarını dinleyin. Kaygı varsa çocuğunuzun gelişimi ile ilgili kaygılara dönencesini söyleyin.</i></p> <p>"Şimdi çocuğunuzun gelişim alanları ile ilgili sorular soracağım. Sorularını yanıtlarken çocuğunuzun günlük yaşamından örnekler verin. Böylece onu daha iyi tanıyabilirsiniz."</p>	<p>2. Anlatım dili "Çocuğunuzun istediklerini size nasıl anlatır? Ne gibi sesler çıkarır, ne gibi mimikleri, sözcükler kullanır?"</p> <p><input type="checkbox"/> Kucaklandığında rahatsız <input type="checkbox"/> Müdürlük, huzursuzluk, açık durumunda farklı sesler çıkarır</p> <p><input type="checkbox"/> Sesli harfler çıkarır ("aa, uu" sesleri)</p>	<p>3. Alıcı dili "Çocuğunuz onunla konuşduğunuzda anladığını nasıl gösterir? Örneğin onu kucakınıza alacağınız, ona yemek getireceğinizi, onu dışarı çıkaracağınızı söylediğinizde neler yapar?"</p> <p><input type="checkbox"/> Kucaklandığında rahatsız hareketlerini yavaşlatarak, tepki verir, dihter <input type="checkbox"/> Konuşanın yüzüne bakarak dinlediğini gösterir</p>	<p>4a. Kaba hareket "Çocuğunuzun hareketleri, başını tutma, oturma, basma, adımlama, yürümesi nasıldır?"</p> <p><input type="checkbox"/> Yüzüstünde başını kaldırır <input type="checkbox"/> Yüzüstü yataktan başını çevirir <input type="checkbox"/> Her iki kolunu, bacağına eşit oynatır</p>	<p>4b. İnce hareket "Çocuğunuz ellerini ve parmaklarını kullanarak neler yapar? Nesnelere nasıl tutar?"</p> <p><input type="checkbox"/> Elleri bazen açık tutar (yumruk değil) <input type="checkbox"/> Karşıyıldırımın yüzüne bakar, izler <input type="checkbox"/> Alesinin oyunlarına gülmüseyerek karşılık verir</p>	<p>5. İlişki "Çocuğunuz yekünhan, tanıdığı insanlarla ne nasıl ilişki kurar? Onları tanıdığını, sevdiğini nasıl gösterir? Göz teması nasıldır?"</p> <p><i>Alle yanılacakten sonra ayrıca sorun:</i> "Yabancılarla karşı nasıl davranır, onların yabancılara olduğunu anladığını nasıl gösterir?"</p> <p><input type="checkbox"/> Sevilir ve sezsiz harfleri birleştirir (ga, de, gib) <input type="checkbox"/> Beiden dilini kullanır (istemediğinde kallasını çevirir, kucaklanmak istediğinde kollarıyla uzanır)</p>	<p>6. Oyun "Çocuğunuz ne gibi oyunlar oynar? Sizlele ayrıca nesnelere ya da oyuncaklara oynadığı oyunların anlattır mısınız?"</p> <p><input type="checkbox"/> Sesi güller <input type="checkbox"/> Çocuk 4 aylıkken bir önceki sütündeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır <input type="checkbox"/> Başını dik ve sabit tutar <input type="checkbox"/> Elleri orta heatta birleştirir <input type="checkbox"/> Uzun süreli, anlamlı göz teması kurar <input type="checkbox"/> Karşıyıldırımın yüzüne bakar, izler <input type="checkbox"/> Alesinin oyunlarına gülmüseyerek karşılık verir</p>	<p>7. Öz bakım "Çocuğunuz kendisi için neler yapar (kendini besleme, giyinme, tuvalete gibi)?"</p> <p><input type="checkbox"/> Seali ve sezsiz harfleri birleştirir (ga, de, gib) <input type="checkbox"/> Beiden dilini kullanır (istemediğinde kallasını çevirir, kucaklanmak istediğinde kollarıyla uzanır)</p>	<p>8. Gelişimi destekleme "Siz ve aleniz günlük yaşamınızda çocuğunuzun gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını desteklemek için neler yapıyorsunuz?"</p> <p>9. Risk etmenleri "Bazen aleninin yaşamında güçlükler olabilir ve bu nedenle çocuğunuzun gelişimini desteklemekte zorlanabilirsiniz. Örneğin, alle zaman ayrılmayı, anne-baba ya da bakım veren kişi yorgun, bitkin, depresyonda olabilir, allede hastalık, maddi güçlükler, kardes doğumu, bakıcı değişikliği, babanın askere gitmesi gibi durumlar varsa anlatır mısınız?"</p> <p>10. Risklere yaklaşım "Bu zorluklar için bulduğunuz çözümler nelerdir?"</p> <p><i>Çabaları, çözümleri, planları kullanın, destekleyin. Alle çözüm bulamadıysa çözümler hakkında görüşün.</i></p> <p>GİDR sonucunun paylaşılması, Çocuk, alle ve çevrenin güçlü yönlerini vurgulayarak başayın. Sonra alenlin kaygılarında başlayarak çocuğunuzun gelişim durumunu, itibi ve psikososyal riskleri ele alın. Gerekiirse "GİDR-Gelişimi Destekleme Bölümü" ya da "Seni ile Gelişimi" kitabını; gelişimsel zorluklar varsa "GİDR-ERKEN GİRİŞİM BÖLÜMÜ"nü kullanın. Gelişimi desteklemek için alenlin yapabileceklerini, gereki dâvasınlar, ek hizmetleri ve izlemi alle ile birlikte planlayın.</p> <p>*Yalnızca gelişimi desteklemek için kullanınız.</p>

TAMAMLANAN YAŞ (AY)	15-17 AY	18-21 AY	22-25 AY	26-29 AY	30-35 AY	36-42 AY	Ek Destek
<p>Açık uçlu sorular</p> <p>"Cocuğunuz beslenmesini, büyümesini izlemesi, aşılarının yapılmasını izlemesi de sağlık izlemesinin önemli bir parçası. Beyin gelişimi, öğrenme, yaşamın ilk yıllarında en hızlı olmakta. Gelişimi izlememiz ve ek olarak desteklenmesi gereken alanlar varsa erken fark etmemiz çok önemli. Cocuğunuzun en iyi siz tanıyorusunuz. Sizinle onun gelişimi ile ilgili 5-10 dakika süren bir görüşme yapmak istiyorum. Gelişim süreciyle ilgili cocuğunuzun beyin gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını, anlamasını, kişiler ile ilişki kurmasını, hareket etmesini, ellerini ve parmaklarını kullanmasını, işitmesini ve görmesini kast ediyorum.</p> <p>1. Öncelikle bu söylediğim alanlarda cocuğunuzun gelişimi ile ilgili herhangi bir kaygınız var mı? <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/> Evet Alenin kaygıları:</p> <p><i>Alenin kaygılarını dinleyin. Kaygı varsa cocuğunuzun gelişimini aile ile birlikte değerlendirilirdikten sonra kaygılara dönüştürünceye kadar söyleyin.</i></p> <p>"Sizim cocuğunuzun gelişim alanları ile ilgili sorular soracağım. Sorularını yanıtlarken cocuğunuzun günlük yaşamından örnekler verin. Böylesi onu daha iyi tanıyabilirim."</p> <p>2. Anladım dili. "Cocuğunuz istediklerini size nasıl anlatır? Ne gibi sesler çıkarır, ne gibi mimikler, sözcükler kullanır?"</p> <p><input type="checkbox"/> İki anlamlı sözcük söyler</p> <p><input type="checkbox"/> İstediklerini göstermek için işaret parmağını kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının bir kısmını anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> Bir basit komutu anlar ("ayakkabılarını getir")</p> <p><input type="checkbox"/> Komutlara yanıt olarak el sallar ya da sık tekrarlanan başka hareketleri kullanır</p> <p>3. Alıcı dili. "Cocuğunuz onunla konuştuğunuzda anladığını nasıl gösterir? Örneğin onu kucacıma alacağımı, ona yemek getireceğimi, onu dışarı çıkaracağımı söyledinizde neler yapar?"</p> <p><input type="checkbox"/> İki basit komutu anlar ("ayakkabılarını getir")</p> <p><input type="checkbox"/> Bir basit komutu anlar (tarafını getir, topu al)</p> <p><input type="checkbox"/> Bir den fazla basit komutu anlar (tarafını getir, topu al)</p> <p><input type="checkbox"/> Bir den fazla basit komutu anlar (Anne evde mi? Evet)</p> <p><input type="checkbox"/> Üç den fazla nesnenin ismini anlar</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi kısa bir öyküyü ya da bildiği bir olayı anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi kısa bir öyküyü ya da bildiği bir olayı anlatır (alışverişe, konuşmaya gitmek gibi)*</p>	<p><input type="checkbox"/> 4 sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Geçmiş zaman kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Kısa bir öykü ya da başından geçen bir olay anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının hepsini anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> 3 sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Zamir kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının çoğunu anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> "İçinde" sözcüğünden başka yer bildiren bir sözcüğü anlar ("aldım" ya da "üstünde")</p> <p><input type="checkbox"/> İki basamaklı komutları anlar ("mutfağa git, tabağını bana getir", "odana git, topunu getir")</p>	<p><input type="checkbox"/> "Su ver", "anne gel" gibi iki sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Basit sorulara yanıt verir (Anne evde mi? Evet)</p> <p><input type="checkbox"/> Üç den fazla nesnenin ismini anlar</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi kısa bir öyküyü ya da bildiği bir olayı anlatır (alışverişe, konuşmaya gitmek gibi)*</p>	<p><input type="checkbox"/> Altı anlamlı sözcüğü kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> İstediğini anlatırken sözcük ve işaretleri birlikte kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Yabancılar anlattıklarının bir kısmını anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> Bir den fazla basit komutu anlar (tarafını getir, topu al)</p> <p><input type="checkbox"/> Bir basit komutu anlar ("ayakkabılarını getir")</p> <p><input type="checkbox"/> Bir basit komutu anlar (tarafını getir, topu al)</p> <p><input type="checkbox"/> Bir den fazla basit komutu anlar (Anne evde mi? Evet)</p> <p><input type="checkbox"/> Üç den fazla nesnenin ismini anlar</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi kısa bir öyküyü ya da bildiği bir olayı anlatır (alışverişe, konuşmaya gitmek gibi)*</p>	<p><input type="checkbox"/> "Su ver", "anne gel" gibi iki sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Basit sorulara yanıt verir (Anne evde mi? Evet)</p> <p><input type="checkbox"/> Üç den fazla nesnenin ismini anlar</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi kısa bir öyküyü ya da bildiği bir olayı anlatır (alışverişe, konuşmaya gitmek gibi)*</p>	<p><input type="checkbox"/> 3 sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Zamir kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının çoğunu anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> "İçinde" sözcüğünden başka yer bildiren bir sözcüğü anlar ("aldım" ya da "üstünde")</p> <p><input type="checkbox"/> İki basamaklı komutları anlar ("mutfağa git, tabağını bana getir", "odana git, topunu getir")</p>	<p><input type="checkbox"/> 4 sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Geçmiş zaman kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Kısa bir öykü ya da başından geçen bir olay anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının hepsini anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> 3 sözcüklü cümle kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Zamir kullanır</p> <p><input type="checkbox"/> Ailesi anlattıklarının çoğunu anlatır</p> <p><input type="checkbox"/> "İçinde" sözcüğünden başka yer bildiren bir sözcüğü anlar ("aldım" ya da "üstünde")</p> <p><input type="checkbox"/> İki basamaklı komutları anlar ("mutfağa git, tabağını bana getir", "odana git, topunu getir")</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>4a. Kaba hareket. "Cocuğunuzun hareketleri, basım tutma, oturma, basma, adımlama, yürütmesi nasıldır?"</p> <p><input type="checkbox"/> Topa ya da diğer nesnelere tekme atar</p> <p><input type="checkbox"/> Yarımsız yürür</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem ya da çubuğu tutar (herhangi bir şekilde) ve kağıt ya da zemini karalar</p> <p><input type="checkbox"/> Başkalarının davranışlarını taklit eder (taklit ile el sallama, karalama, ellerini yıkama, yedirme)</p>	<p><input type="checkbox"/> Basit hayali oyunlar oynar (bebek ya da başka nesneyle, araba sürme, ata binme)</p> <p><input type="checkbox"/> Başkalarını oyunlarına dahil eder</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>4b. İnce hareket. "Cocuğunuz ellerini ve parmaklarını kullanarak neler yapar? Nesnelere nasıl tutar?"</p> <p><input type="checkbox"/> Kalem ya da çubuğu tutar (herhangi bir şekilde) ve kağıt ya da zemini karalar</p> <p><input type="checkbox"/> Başkalarının davranışlarını taklit eder (taklit ile el sallama, karalama, ellerini yıkama, yedirme)</p>	<p><input type="checkbox"/> Basit hayali oyunlar oynar (bebek ya da başka nesneyle, araba sürme, ata binme)</p> <p><input type="checkbox"/> Başkalarını oyunlarına dahil eder</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 25 aylıkken bir önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>5. İlişkî. "Cocuğunuz yakınları, tanıdığı insanlar ile nasıl ilişki kurar? Onları tanıdığını, sevdiğini nasıl gösterir? Göz teması nasıldır?"</p> <p><i>Aile yanıltıktan sonra ayrıca sorun:</i></p> <p>"Yabancılarla karşı nasıl davranır, onların yabancı olduğunu anladığını nasıl gösterir?"</p>	<p><input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl yaklaşacağını inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, uskların nasıl açıldığını)</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>6. Oyun. "Cocuğunuz ne gibi oyunlar oynar? Sizinle, ayrıca nesnelere ya da oyuncaklarla oynadığı oyunları anlatır mısınız?"</p>	<p><input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl yaklaşacağını inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, uskların nasıl açıldığını)</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>7. Öz bakım. "Cocuğunuz kendisi için neler yapar (kendini besleme, giyinme, tuvalet gibi)?"</p>	<p><input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl yaklaşacağını inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, uskların nasıl açıldığını)</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>8. Gelişimi destekleme. "Siz ve aileniz günlük yaşamınızda cocuğunuzun gelişimini, öğrenmesini, iletişim kurmasını desteklemek için neler yapıyorsunuz?"</p> <p><i>Anlatılanları dinleyin. Tüm çabaları kutlayın, destekleyin.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl yaklaşacağını inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, uskların nasıl açıldığını)</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>9. Risk etmenleri. "Bazen ailelerin yaşamında güçlükler olabilir ve bu nedenle çocukların gelişimini desteklemekte zorlanabilirler. Örneğin, aile zaman ayıramayabilir, anne-baba ya da bakım veren kişi yorgun, bitkin, depresyonda olabilir, ailede hastalık, maddi güçlükler, kardeş doğumu, bakıcı değişikliği, babanın askere gitmesi gibi durumlar varsa anlatır mısınız?"</p> <p><i>Dikkat ve empati ile etkin dinleyin, riskleri belirtin. Yaşantılarında güçlükler yoksa olduğu durumda sizle görüşebileceklerini söyleyin.</i></p>	<p><input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl yaklaşacağını inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, uskların nasıl açıldığını)</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>
<p>10. Risklere yaklaşım. "Bu zorluklar için bulduğunuz çözümler neler?"</p> <p><i>Çabaları, çözümleri, planları kutlayın, destekleyin. Aile çözüm bulamadıysa çözümler hakkında görüşün. Ailenin kaygılarını dinleyin. Kaygı varsa cocuğunuzun gelişimini aile ile birlikte değerlendirilirdikten sonra kaygılara dönüştürünceye kadar söyleyin.</i></p> <p>GDR-ERKEN GİRİŞİM BÖLÜMÜ nu kullanın. Gelişimi desteklemek için ailenin yapabileceklerini, gerekli danışmanları, ek hizmetleri ve izlemi aile ile birlikte planlayın.</p> <p>*Yalnızca gelişimi desteklemek için kullanınız.</p>	<p><input type="checkbox"/> Oyuncak/nesnelere nasıl yaklaşacağını inceler (tekerleğin nasıl döndüğü, oyuncak bebeğin nasıl hareket ettiği, zilin nasıl çaldığı, uskların nasıl açıldığını)</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p> <p><input type="checkbox"/> Çocuk 14 aylıkken önceki sitedeki tüm gelişim basamaklarını tamamlamış olmalıdır</p>	<p><input type="checkbox"/> Bir gıysısını çıkarır (yelek, çorap)</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>	<p><input type="checkbox"/> Kalem çubuğu parmakları ile ortasından ya da üst ucundan tutar</p> <p><input type="checkbox"/> Sevdiği yanlarında olmadığında onlarla ilgili konuşur ("dedem nerede?", "anneanneme gülelim")</p> <p><input type="checkbox"/> İki ya da daha fazla düşünceli içeren karmaşık hayali oyunları tek başına ya da başkaları ile oynar (yemek pişirtir oyuncak bebeği beslemek, araba sürüp benzini doldurmak gibi)</p> <p><input type="checkbox"/> Gündüz tuvalet eğitimi vardır</p> <p><input type="checkbox"/> Yardımla dışlarını yıkar</p>