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

PRETERM BEBEKLERDE KAFEİN TEDAVİSİNİN POSTNATAL GELİŞİM VE UYKU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. YAPRAK ECE YOLA ATALAH

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. PERRAN BORAN

İSTANBUL 2021

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

PRETERM BEBEKLERDE KAFEİN TEDAVİSİNİN POSTNATAL GELİŞİM VE UYKU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. YAPRAK ECE YOLA ATALAH
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: Prof. Dr. PERRAN BORAN

İSTANBUL 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmemiş bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

Dr. Yaprak Ece Yola Atalah

Eylül, 2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman anlayışı ve sabrıyla beni destekleyen tez danışmanım Prof. Dr. Perran Boran'a,

Hem uzmanlık eğitimim boyunca hem tez çalışmamda bilgisinden ve deneyimlerinden faydalandığım Prof. Dr. Eren Özek'e ve Prof. Dr. Ela Erdem Eralp'e, tezim süresince desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Kıvılcım Gücüyener'e, beni uzmanlık eğitimim boyunca destekleyen eğitim danışmanı hocam Prof. Dr. Huriye Nursel Elçioğlu'na,

Tez yazım sürecinde bana sabırla yardım eden Dr. Ezgi Barış'a ve Meltem Sabancı'ya,

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ihtisasım boyunca bana emeği geçen Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif Aydıner ve nezdinde tüm hocalarıma, tüm uzman abi ve ablalarıma,

Beni her zaman destekleyen, her zaman yanımda olan ve yol gösteren biricik babama ve anneme,

Her zaman bana destek olan, en zor anlarda bile gülümsememi sağlayan sevgili eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Yaprak Ece Yola Atalah

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

BEYAN ..... **i**
ÖNSÖZ ..... **ii**
İÇİNDEKİLER ..... **iii**
ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**
RESİMLER LİSTESİ ..... **vii**
TABLOLAR LİSTESİ ..... **viii**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **ix**
ÖZET ..... **xi**
ABSTRACT ..... **xii**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **2**
2.1. Uyku Fizyolojisi 2
2.1.1. Uyku ve sirkadyen sistem 2
2.1.2. Uyku ve uyanıklık homeostazı 2
2.1.3. Uyku evreleri 3
2.1.4. Uyku uyanıklık fizyolojisi 4
2.1.5. Fetal dönemde uyku 5
2.1.6. Prematüre bebeklerde uyku 6
2.1.7. Prematürite ve uykunun nörogelişimsel etkisi 6
2.1.8. Term bebeklerde uyku 7
2.1.9. Çocuklar için yaşa göre önerilen uyku süreleri 8
2.1.10. Uykunun etkileri 8
2.2. Uykunun Değerlendirilmesi 8
2.2.1. Aktigrafi 8
2.2.2. Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi (BISQ) 10
2.2.3. Polisomnografi 10
2.3. Kafein Tedavisi 13
2.3.1. Kafein tedavisi etki mekanizması 13

2.3.2. Kafein tedavisi süresi ... 15
2.3.3. Kafeinin preterm yenidoğanlarda apne ve solunum desteğine etkisi ... 16
2.3.4. Kafein ve bronkopulmoner displazi ... 17
2.3.5. Kafein ve prematüre retinopatisi ... 17
2.3.6. Kafein ve patent duktus arteriosus (PDA) ... 18
2.3.7. Kafein ve nekrotizan enterokolit ... 18
2.3.8. Kafein tedavisi yan etkileri ... 18
2.3.9. Kafein tedavisi düzey izlemi ... 18
2.4. Preterm Bebeklerde Kafein Tedavisi ve Uyku ... 19
2.5. Preterm Bebeklerde Gelişimin Değerlendirilmesi ... 20
2.5.1. Erken Gelişim Evreleri Envanteri ... 20
2.5.2. Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirme Testi ... 21
2.5.3. Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği III ... 22
3. GEREÇ VE YÖNTEM ... 24
3.1. Katılımcılar ... 24
3.2. Veri Toplama Araçları ... 27
3.2.1. Natal ve postnatal özellikler ... 27
3.2.2. Aktigrafi ... 28
3.2.3. Polisomnografi ... 29
3.2.4. Uyku günlükleri ... 30
3.2.5. Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi ... 30
3.2.6. Nörogelişimsel değerlendirme ... 31
3.2.7. Aktigrafi verisi validasyonu ... 31
4. BULGULAR ... 33
4.1. Sosyodemografik Özellikler ... 33
4.2. Uyku Verileri ... 38
4.2.1. Aktigrafi ... 38
4.2.2. Aktigrafi - polisomnografi karşılaştırması ... 40
4.2.3. Polisomnografi ... 43
4.3. Nörogelişimsel Değerlendirme İle İlgili Veriler ... 46

5. TARTIŞMA 49
6. SONUÇLAR 56
7. KAYNAKLAR 58
8. EKLER 65
Ek 1. Etik Kurul Onay Formu 65
Ek 2. Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu 66
Ek 3. Özgeçmiş 68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfalar

Şekil 1. Akış şeması..... 26

Şekil 2. Aktigrafi uyku-uyanıklık verilerinin farklı eşik değerlerde polisomnografi ile uyumunun Bland Altmann yöntemi ile değerlendirilmesi 42

RESİMLER LİSTESİ

Sayfalar

Resim 1. Çalışmamızda kullanılan aktigrafi cihazı 9
Resim 2. Örnek polisomnografi kaydı 11
Resim 3. Örnek polisomnografi kaydı görüntüsü ve hipnogram 13

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfalar

Tablo 1. Preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri 33

Tablo 2. Preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri- 2 34

Tablo 3. BISQ'e göre kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin karşılaştırılması 36

Tablo 4. BISQ'e göre kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin uyku-uyanıklık verilerinin karşılaştırılması 38

Tablo 5. Aktigrafide düşük-orta-yüksek ve otomatik eşik değerdeki uyku-uyanıklık verileri 39

Tablo 6. Kafein kümülatif dozuna göre farklı eşik değerlerde uyku parametrelerinin değerlendirilmesi 40

Tablo 7. Aktigrafi ve polisomnografiden elde edilen verilerin eşik değerlere göre duyarlılık, özgüllük, uyku ve uyanıklık için pozitif kestirim değeri ve uyum oranları 41

Tablo 8. Aktigrafi uyku-uyanıklık verisinin farklı eşik değerlerde polisomnografi ile uyumunun kappa uyum analizi ile değerlendirilmesi 41

Tablo 9. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin polisomnografi uyku parametrelerinin karşılaştırılması 43

Tablo 10. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin uyku apne sınıflaması ile karşılaştırılması 45

Tablo 11. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin nörogelişimlerinin karşılaştırılması 47

Tablo 12. Kafein kümülatif doza göre preterm bebeklerin nörogelişimlerinin karşılaştırılması 48

Tablo 13. Preterm bebeklerle yapılan aktigrafi- polisomnografi validasyon çalışmalarının çalışmamızla karşılaştırılması 52

Tablo 14. Preterm bebeklerle yapılan aktigrafi-direkt gözlem validasyon çalışmalarının çalışmamızla karşılaştırılması 53

Tablo 15. Postnatal 6. ayda (preterm bebekler için düzeltilmiş 6.ay) yayınlanmış aktigrafi çalışmalarının uyku parametrelerinin karşılaştırılması 54

SİMGELER VE KISALTMALAR

AASM	**:**	American Academy of Sleep Medicine (Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi)
AHİ	**:**	Apnea Hypopnea Index (Apne- Hipopne Indeksi)
ATP	**:**	Adenozintrifosfat
BIPAP	**:**	Bilevel Positive Airway Pressure (İki Seviye Pozitif Havayolu Basıncı)
BISQ	**:**	Brief Infant Sleep Questionnaire (Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi)
BISQ-R	**:**	Brief Infant Sleep Questionnaire-Revised (Yeniden Düzenlenmiş Genişletilmiş Bebek Uyku Anketi)
CAP-Trial	**:**	Caffeine for Apnea of Prematurity (Prematüre Apnesi için Kafein Çalışması)
CPAP	**:**	Continuous Positive Airway Pressure (Kontinü Pozitif Havayolu Basıncı)
EEG	**:**	Elektroensefalografi
EKG	**:**	Elektrokardiyografi
EMG	**:**	Elektromiyografi
EOG	**:**	Elektrookülografi
FVC	**:**	Forced Vital Capacity (Zorlu Vital Kapasite)
GABA	**:**	Gama-aminobütirik asit
GAU	**:**	Gündüz Aşırı Uykululuk
HINE	**:**	Hammersmith Neurological Examination (Hammersmith Infant Nörolojik Değerlendirmesi)
MCH	**:**	Melanin-concentrating Hormone (Melanin Konsantre Edici Hormon)
MNPO	**:**	Median Preoptic Nucleus (Medyan Preoptik Alan)
MRI	**:**	Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
NREM	**:**	Non-rapid Eye Movement (Hızlı Olmayan Göz Hareketi)
NTISS	**:**	Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System

OAHİ	**:**	Obstructive Apnea- Hypopnea Index (Obstruktif Apne Hipopne Indeksi)
ODİ	**:**	Oxygen Desaturation Index (Oksijen Desatürasyon Indeksi)
PDA	**:**	Patent Ductus Arteriosus
PLMD	**:**	Periodic Limb Movement Disorder (Uykuda Periyodik Hareket Bozukluğu)
REM	**:**	Rapid Eye Movement (Hızlı Göz Hareketi)
SAHİ	**:**	Central Apnea Index (Santral Apne Indeksi)
VLPO	**:**	Ventrolateral Preoptic Nucleus (Ventrolateral Preoptik Alan)
WASO	**:**	Wake After Sleep Onset (Uyku Başlangıcından Sonra Uyanık Kalınan Süre)

ÖZET

Amaç: Preterm bebeklerde kafein, prematüre apnesi profilaksisi ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak kafein tedavisinin erken dönemde uyku üzerine etkisi net bilinmemekte olup bu konuda çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada yenidoğan döneminde kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin düzeltilmiş 6. ayında uyku-uyanıklık örüntüleri arasındaki farkların incelenmesi hedeflendi. İkincil olarak ise, kafein tedavisi alan ve almayan bebeklerin nörogelişimsel farklılıklarının incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırma örneklemini Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, Mayıs 2020- Mayıs 2021 tarihleri arasında düzeltilmiş 6.ayında olan, 28-34 gestasyonel haftada doğmuş ve üçüncü düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde takip edilmiş 28 prematüre bebek oluşturdu. Yenidoğan döneminde kafein tedavisi alan 12 bebek çalışma grubunu oluştururken, tedavi almayan 16 bebek kontrol grubunu oluşturdu. Bebeklerin uyku örüntüsü düzeltilmiş 6. ayda 72 saatlik Respironics Mini-Mitter® Actiwatch-2 cihazıyla değerlendirildi ve ebeveynlere Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi (BISQ) uygulandı. Aktigrafi kaydının ilk gününde Uyku Laboratuvarı'nda 10:00-15:00 saatleri arasında aktigrafi ile eş zamanlı polisomnografi kaydı yapıldı. Düzeltilmiş 6. ayda preterm bebeklerin nörogelişimleri Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği-III, Erken Gelişim Evreleri Envanteri ve Hammersmith nörolojik muayenesi ile değerlendirildi. Polisomnografi uyku-uyanıklık verisi ikili sistemde 30 saniyelik epoklarla kodlanarak aktigrafi uyku-uyanıklık verisi ile eşleştirildi.

Bulgular: Kafein tedavisi alan ve almayan bebeklerin düzeltilmiş 6. ayında aktigrafi uyku parametreleri, BISQ uyku anketi ve nörogelişimsel değerlendirmelerinde anlamlı fark saptanmadı. Aktigrafi verileri altın standart polisomnografi yöntemiyle karşılaştırıldığında duyarlılık %91.07 ve uyum oranı %77.21 ile en yüksek otomatik eşik değerde bulundu. Kappa katsayısına göre ikinci yüksek uyum yüksek eşik değerde idi.

Sonuç: Çalışmamızda yenidoğan döneminde kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında düzeltilmiş 6. ayda uyku parametrelerinde ve nörogelişimsel değerlendirmelerde farklılık saptanmadı. Otomatik ve yüksek eşik değerde aktigrafinin uyku-uyanıklık örüntülerini tanımlamada düzeltilmiş 6. ayına gelmiş preterm bebeklerde kullanılabileceği sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Kelimeler: Kafein; uyku bozukluğu; aktigrafi; preterm; nörogelişim

ABSTRACT

Objectives: Neonatal caffeine therapy is commonly used for prophylaxis and treatment of apnea of prematurity. However, research on the early effects of caffeine therapy on sleep architecture have been limited with only a few studies. The aim of the present study was to determine the differences in sleep architecture of preterm infants who received caffeine therapy compared to those who did not receive caffeine therapy. Secondary aim of the present study was to assess neurodevelopmental differences.

Methods: The study population included 28 premature infants aged between 28-34 weeks admitted to the Marmara University Neonatal Intensive Care Unit between May 2020- May 2021. Twelve infants who received neonatal caffeine therapy formed the study group whereas 16 infants without therapy formed the control group. At 6 months corrected age, sleep was assessed by actigraphy for 72 hours with Respironics Mini-Mitter® Actiwatch-2 and infants' parents completed Brief Infant Sleep Questionnaire. On the first day of actigraphy, infants underwent simultaneous polysomnography between 10:00-15:00 in the Marmara University Sleep Unit. Neurodevelopment was evaluated using the Neurodevelopment Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III, the Ages & Stages Questionnaire and the Hammersmith Infant Neurological Examination. Sleep-wake data on polysomnography were coded in binary form in 30 seconds epochs and matched with actigraphy sleep-wake data.

Results: There were no significant differences in actigraphy and BISQ sleep parameters, and neurodevelopmental scores between infants at 6 months corrected age who received caffeine therapy compared to those who did not receive caffeine therapy. Best sensitivity (91.07%) and best agreement rate (%77.21) were obtained with actigraphy at the automatic activity threshold compared to the gold standard polysomnography. According to the Kappa coefficient, the second highest agreement was at the high threshold.

Conclusion: Findings of this study suggest that sleep parameters and neurodevelopmental outcomes were no different in infants who received caffeine therapy compared to those who did not receive caffeine treatment. Actigraphy at the automatic and high threshold can be used in infants at 6 months corrected age for defining sleep architecture.

Keywords: caffeine; sleep disorder; actigraphy; preterm; neurodevelopment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde prematüre doğum yaklaşık %12 sıklıkla görülmektedir [1]. Gelişen teknoloji, yapılan çalışmalarla birlikte prematürelerin yaşam oranları artmakta, ancak uzun dönem yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takiplerini gerektirmekte ve morbiditeleri artmaktadır [2]. Morbiditenin azaltılması amacıyla çalışmalar yapılmakta, yenidoğana destek için kullanılan tedaviler ve bu tedavilerin uzun dönem etkileri incelenmektedir. Süt çocuklarının ilk 1 yılındaki uyku-uyanıklık döngülerinin gelişimi; santral sinir sistemi matürasyonu, nörodavranışsal organizasyonlarının, kognitif fonksiyonlarının gelişimi açısından kritik bir dönemdir [3].

Prematürelerde kafein apne profilaksisi ve tedavisinde, bronkopulmoner displazi, ciddi prematüre retinopatisi; mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltma ve nöroprotektif etkileri nedeniyle rutin olarak kullanılmaktadır [4, 5]. Ancak kafein kullanımının uyku ve gelişim üzerine erken ve geç dönem etkileri netlik kazanmamıştır. Prematürelerde kafein kullanımının uyku üzerine etkisi konusunda az sayıda çalışma yapılmış olup; bir kısmı kafein tedavisi devam ederken yapılan uyku çalışmalarını kapsarken, bir kısmı 5-12 yaş gibi geç dönem etkilerini inceleyen çalışmaları kapsamaktadır [6, 7]. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda düzeltilmiş 6. ayda kafein tedavisi almış ve almamış preterm bebeklerin aktigrafi, polisomnografi, ebeveyn anketleri ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda benzer haftalardaki prematürelerin kafein alan ve almayan gruplardaki uyku düzeni, uyku bölünmesi, uykuda geçirilen zaman kıyaslanarak kafein tedavisinin erken dönemdeki etkilerinin gözlemlenmesi ve saptanan sorunların erken tanısı ile ileriki dönemde oluşabilecek nörogelişimsel sorunların önlenmesi planlanmaktadır. İkincil amacımız olarak kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin nörogelişimsel farklılıkların objektif testlerle değerlendirilmesi ve erken tanıyla ileriki dönemde gelişebilecek sorunların önüne geçilmesi yer almaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uyku Fizyolojisi

2.1.1. Uyku ve sirkadyen sistem

Uyku, gelişmekte olan beynin primer eylemi olan aktif nörofizyolojik bir süreçtir. Uyku süresi, özellikleri ve yapısı 5 yaşına dek belirgin değişim gösterir [8, 9]. Uyku, fiziksel ve sosyal çevreden, beslenme şeklinden, uyku öncesi davranışlardan, kültürel özelliklerden, sosyodemografik özelliklerden, sosyal duygusal durumdan ve bebeğin sağlık durumundan etkilenir [10, 11].

Uyku, sirkadyen sistem ve uyku/uyanıklık homeostazı olarak iki ayrı sistem tarafından düzenlenir [12]. Sirkadyen sistem, eksojen faktörlerin de etkisiyle 24 saatlik endojen biyolojik ritmi düzenler. Uyku-uyanıklık homeostazı ise, vücudun nörofizyolojik ihtiyacına göre uyku ve uyanıklık dönemlerini dengeler [9, 13].

Sirkadyen sistem, ventral hipotalamustaki suprakiazmatik nukleus tarafından kontrol edilir. Sirkadyen sistemin düzenlenmesini endojen ve eksojen faktörler birlikte sağlar. Sirkadyen sistemin endojen ritm düzenleyicileri, melatonin ve kortizol salgı siklusu, 24 saatlik döngüde değişen vücut sıcaklığı ve tansiyon, uyku uyanıklık döngüsü gibi biyolojik düzenleyicilerdir [12, 14]. Sirkadyen sistem beslenme saatleri gibi ipuçları ile senkronize edilir. Eksojen çevredeki en güçlü ipucu olan ışık, retinadaki fotoreseptörleri aktive ederek pineal bezdeki melatonin hormonu salınımını baskılar [15, 16].

2.1.2. Uyku ve uyanıklık homeostazı

Uyku ve uyanıklık homeostazı, uyku ve uyanıklık arasındaki düzeni korumayı hedefleyen endojen dengedir. Santral sinir sisteminde uyanma saatinden itibaren biriken somnojenlerle uyku basıncı artarak uyku süreci tetiklenirken, uykuda somnojenlerin eliminasyonu ile uyku gerçekleşir [12, 13]. Örneğin, adenozin en kabul gören somnojenlerden biridir. Beyinde adenozin trifosfat (ATP) defosforilasyonu ile adenozin birikerek uykuya eğilimi arttırır. In vitro çalışmalarda adenozinin,

hipotalamik ventrolateral preoptik nukleustaki (VLPO) uyarılma merkezlerini inhibe eden nöronlara presinaptik bağlanıp, VLPO nöronlarını aktive ederek uykuyu desteklediği gösterilmiştir. In vivo çalışmalarda da hayvan modellerinde uyku merkezlerine enjekte edilen adenozinin uykuda artışa neden olduğu gösterilmiştir [17].

2.1.3. Uyku evreleri

Non-Rapid Eye Movement (NREM) düşük beyin aktivitesi görülen dinlendirici ve onarıcı uyku fazıdır. NREM uykusu uyanıklıktan uykuya geçiş fazı olan faz 1, gerçek uyku başlangıcı olan faz 2 ve derin uyku olarak görülen faz 3 olarak üç evreden oluşur. NREM Faz 1'de uyanıklıkla ilişkili alfa dalgalarından, uykuyla ilişkili düşük frekanslı teta dalgalarına geçiş görülür. NREM Faz 2'de dış uyaranlara farkındalık azalarak, kas aktivitesi azalır. NREM Faz 2'de görülen uyku iğcikleri (ani atımlı, yüksek frekanslı sigma dalgaları) ve K kompleksleri (yüksek negatif voltajlı akımı yüksek pozitif voltajlı atımın izlediği ani atımlar) karakteristiktir. K komplekslerin, uyaran sonrası kortikal uyarının bastırılması sonucu oluştuğu ve uykuda hafızanın pekiştirilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek amplitüdlü düşük frekanslı delta dalgalarının görüldüğü NREM Faz 3'de (derin uyku) birey dış uyaranlara en az duyarlıdır. Parasomniaların çoğu, gece terörü, uyurgezerlik, nokturnal enürezis çoğunlukla derin uyku- NREM Faz 3'te gerçekleşir [8].

Rapid Eye Movement (REM) fazının merkezi sinir sisteminin gelişiminde, anıları depolamada ve hafızayı bütünleştirmede, büyüme ve gelişmede önemli rolü olduğu düşünülmektedir. REM uykusu elektroensefalografide (EEG) düşük voltajlı, yüksek frekanslı, desenkronize kortikal aktivite olarak görülür. REM uykusu hızlı göz hareketleri, yüksek metabolik hız, değişken kalp hızı, periferik kas tonusunda azalma görülen uyku evresidir [8].

Uyku ilk 3-6 aylık postnatal dönemde sessiz uyku, aktif uyku ve geçiş uykusu olarak üç gruba ayrılmaktadır. Sessiz uyku; gözlerin kapalı olup, göz hareketlerinin olmadığı, vücut hareketlerinde azalma ve düzenli solunum ritminin olduğu, EEG'de ise yavaş dalga aktivitesi görülen uyku evresi olarak tanımlanır. Sessiz uyku, postnatal 3-4 haftada NREM uykusu karakteristik özelliklerini göstermeye başlar ve postnatal 6. ayda erişkinlerdekine benzer şekilde NREM dönemine dönüşür. Aktif uyku, REM

uykusunu içermekle birlikte; gözlerin kapalı olup, göz hareketlerinin olabildiği (REM uykusunda göz hareketleri varken, REM dışı aktif uykuda göz hareketleri olmayabilir), ekstremite hareketlerinin olduğu, EEG'de düşük voltajın görüldüğü ve düzensiz solunum şekli olan uyku döneminin genel adıdır. Erişkinde aktif uyku REM ile eşdeğerken çocukluk döneminde REM olmayan dönemler de mevcuttur. İlk 3-6 ayda aktif uyku erişkindekine benzer REM uykusuna dönüşmeye başlar. Üçüncü kategori ise geçiş uykusu olarak adlandırılan, hem aktif hem sessiz uykunun komponentlerini içerebilen fazdır. Uyanma ise gözlerin açık olduğu, düzensiz, aktif solunum ve göz, vücut hareketlerinin olduğu dönemdir [8].

Uyku nörogelişimin bir parçası olarak bebeklikten erişkin döneme dek gelişmektedir. Kesintisiz uyku süresi yaşla birlikte artmakta, sessiz uyku dönemi uzamakta, geçiş uykusu ve REM veya aktif uyku ise kısalmaktadır [18].

2.1.4. Uyku uyanıklık fizyolojisi

Uyanıklık, beyin sapı ve hipotalamustan serebral kortekse çıkan nöron sistemi ile kontrol edilir. Bu nöron sistemi, biri talamustan geçen, diğeri hipotalamus ve ön beyinden geçen iki ayrı yolaktan oluşur. Talamik dal, ön planda pedunkulopontin ve laterodorsal tegmental nukleustan temel alan talamik relay nukleusa ve talamusun retiküler nukleusuna bilgi sağlayan kolinerjik nöronlardan oluşur. Talamik dal, talamokortikal aktivasyonu sağlar. Hipotalamik/ön beyin dalı; beyin sapı, lokus ceruleus, dorsal raphe nukleus, tuberomamiller nukleustan temel alır ve kortikal-subkortikal aktivasyonu sağlar. Bu nukleuslar (lokus seruleusta norepinefrin, dorsal raphe nukleusta serotonin, tuberomamiller nukleusta histamin gibi) temel olarak monoaminerjik nöronlardan oluşur. Uyanıklık durumu, farklı nöronal yolak ve nörotransmitterlerden koordine aktivitasyon gerektirir [13, 15, 19].

VLPO alanındaki nöronlar monoaminler tarafından inhibe edilir. Uyku sırasında VLPO nöronlarının uyarılmasıyla kortikal aktivasyon gerçekleşir ve asendan uyanıklık sisteminin inhibisyonu yoluyla inhibe edilir. Asendan uyanıklık sisteminin inhibisyonu, lokal monoamin düzeylerini azaltarak, VLPO nöronlarının inhibisyonunu daha da azaltır ve VLPO aktivitesi daha da güçlenir.

Uyku, uyku yolaklarının aktivasyonunu ve uyanıklık gerektiren yolakların inhibisyonunu gerektirir. Uyku düzenleyici sistemde en iyi anlaşılmış alan VLPO ve medyan preoptik alandır (MNPO). VLPO/MNPO asendan uyanıklık sisteminin nukleuslarını innerve eder ve gama aminobütirik asit (GABA), galanin gibi uyanmayı inhibe eden nörotransmitterler salgılar [13, 19].

İnhibitör ve eksitatör nöronlar, uyku ve uyanıklık dışında uyku evrelerini de düzenler. Monoaminerjik nöronlar uyanıkken en aktif durumda olup, NREM fazlarda düşük derecede aktiftir ve REM uykusunda hiç aktivite göstermez [19]. REM uykusunda uyanma yolağının büyük kısmı inaktifken, talamik uyanma sistemindeki bazı kolinerjik nöronlar bu dönemde aktiftir. REM uykusundaki atoni uyanma sistemindeki kolinerjik ve monoaminerjik nöronlarca birlikte sağlanır[13]. Uyanıkken kas tonusunu sağlayan monoaminerjik eksitatör sinyaller REM uykusunda tamamen inhibe edilmiştir. Uyanıklık nukleuslarını hedefleyerek orexin/hipokretin salgılayan lateral hipotalamustaki nöronlar uyku sırasında inaktifken, lateral hipotalamustaki inhibitör MCH (melanin concentrating hormone) nöropeptidi salgılayan nöronlar REM uykusunda aktiflenir. Hem uyku uyanıklığı hem uyku fazlarını düzenleyen yolakların henüz bir kısmı anlaşılmıştır ve tam olarak anlaşılması için daha detaylı çalışmalar gerekmektedir [13, 20].

2.1.5. Fetal dönemde uyku

Fetüsün hareketleri postmenstrüel 7-8 haftada başlar. Fetüsün belirgin hareket şekilleri postmenstrüel 15. haftada fark edilebilir [18, 21]. Bu dönemde başlayan nefes alma benzeri hareketler, postnatal döneme fetal kasları alıştırma açısından önemlidir [18]. Bu hareketler fetal dönemde uykuda da görülebilmektedir.

Araştırmalar plasenta ve fetal beyinden salgılanan prostaglandin E2, adenozin, pregnanolone ve allopregnanolone ve uterusun sıcaklığı gibi faktörlerin etkisiyle prenatal dönemde uyanıklığın çoğunlukla baskılandığını göstermektedir [18]. Uyanık dönemlerin artmaya başladığı 20-28 haftalık gestasyonel dönemden itibaren uyanık dönemlerde ise, fetüste taşikardi ve yutkunma davranışı gözlenmektedir [22]. Fetüsün siklik ritmini plasentadan transfer edilen maternal melatonin hormonunun sağladığı düşünülmektedir [18].

2.1.6. Prematüre bebeklerde uyku

Yaş ilerledikçe azalmakla birlikte, prematüre bebekler zamanlarının %90'ını uyuyarak geçirebilir. Term bebekler ise, prematürelere kıyasla zamanlarının yaklaşık %70'ini uyuyarak geçirir [23, 24].

Preterm bebeklerde uykunun %80'ini aktif uyku oluşturmaktadır. Postnatal yaş arttıkça aktif uyku oranı ve geçiş uykusu süresi azalmaktadır [18, 25]. Bunun yanında aktif uykunun NREM süresi azalmaktayken, REM süresi artmakta ve erişkin dönemde ise aktif uyku sadece REM ile tanımlanır hale gelmektedir [26].

Uyku-uyanıklık döngüsünün %10'undan azını 35. gestasyonel haftada geçiş uykusu oluşturmaktadır [25]. Polisomnografik ölçümlere göre, 35 haftadan büyük gestasyonel haftadaki bir yenidoğanın bir uyku-uyanıklık döngüsü yaklaşık 50-60 dakika sürmektedir [27].

Prematüre doğan bebekler düzeltilmiş term yaşa geldiğinde, term doğan bebeklerle benzer uyku-uyanıklık döngüsüne sahip olur [18, 25]. Prematüre bebekler arasında doğum haftası daha küçük olan bebeklerde, term bebeklerden daha hızlı uyku-uyanıklık döngüsü gelişimi bile gözlenebilir [28]. İlk yılda prematüre bebekler ve term bebekler kıyaslandığında, prematüre bebeklerin gece ve gündüz daha uzun uyku süreleri olduğu ve prematüre bebeklerde gece uyanma sıklığında artış göze çarpmaktadır [18, 29]. Uykuya dalma süresi ise preterm bebekler arasında farklılıklar göstermektedir [18].

Preterm bebeklerin ebeveynleri ve term bebeklerin ebeveynleri anketlerle karşılaştırıldığında, preterm bebeklerin ebeveynleri, bebeklerinin sesli uyuduklarını ve uyku problemleri olduğunu daha sık ifade etmektedir. Tayvan'da 2014 yılında postnatal 6 aylık 191 prematüre ve 68 term bebeğin polisomnografi ile değerlendirildiği çalışmada preterm bebeklerde daha yüksek oranda apne-hipopne indeksleri saptanmıştır [29].

2.1.7. Prematürite ve uykunun nörogelişimsel etkisi

Yapılan çalışmalarda, 34. gestasyonel haftada preterm bebeklerin aEEG'leri değerlendirilerek, siklus haline dönüşen uyku-uyanıklık döngüsü evrelendirilmiş ve

henüz siklus halinde uyku-uyanıklık döngüsü başlamayan (elektrokortikal immatürasyon gözlenen) infantların düzeltilmiş 9. ayda daha düşük nörogelişimsel puanlara sahip olduğu ancak bu düşük puanların düzeltilmiş 18. aya dek sürmediği gözlemlenmiştir [30].

Bir diğer çalışmada, Bayley 2 nörogelişimsel test ile karşılaştırılan bebeklerde daha kısa REM uykusuna sahip bebeklerin daha uzun REM uykusu olan bebeklere kıyasla daha düşük nörogelişimsel puanlara sahip olduğu görülmüştür [31].

Yenidoğan döneminde yetersiz uyuyan bebeklerin, 18. ayda görsel tanıma bellek testinde bellek için daha uzun bakış süresine ihtiyaç duydukları ve bu bebeklerde daha sık dikkat dağınıklığı olduğu gözlenmiştir [32]. Ancak, az sayıda boylamsal çalışmada uzun dönemde term ve preterm bebeklerde uyku davranışları arasında fark görülmemiştir [18, 33].

2.1.8. Term bebeklerde uyku

Term yenidoğanlar; uykularının yarısını sessiz uykuda, diğer yarısını aktif uykuda geçirir [24, 34]. İnfantlar yaş aldıkça, uyku-uyanıklık döngüleri kısalır ve gündüz döngüleri de gece döngülerinden daha kısa olur [35]. Term bebeklerde de preterm bebekler gibi ilk 1 yılda aktif uyku süresi kısalıp, sessiz uyku süresi uzar [18].

Preterm bebeklerde ilk 1 yılda aktif uyku süresi kademeli olarak azalırken, term bebeklerin aktif uyku süresi 9 aya dek %50 oranında olup, sonrasında %40'a hızlı bir düşüş gösterir. Term bebekler bir yaşında, preterm bebekler ise düzeltilmiş 1 yaşında uykularının %40'ını aktif uykuda, %45'ini sessiz uykuda geçirir. Hem prematüre hem term bebeklerin uyanık geçirdikleri süre giderek artar [18].

Term bebeklerin zamanla uykuya dalma süreleri kısalır, daha hızlı uykuya dalarlar. Hem prematüre hem term bebekler 2 haftalıkken en fazla 4 saatlik bir uyku periyoduna sahipken; 5 aylıkken bu süre 7 saate dek uzayabilir ve genellikle uzun uyku periyotları geceleri görülmeye başlar [10, 36].

2.1.9. Çocuklar için yaşa göre önerilen uyku süreleri

Çocuklarda uyku süreleri oldukça değişken olmakla birlikte, son uzlaşı raporuna göre günlük en az uyku ihtiyacı için ilk 3 ay bir süre tanımlanmamakta, 4-12 ay arası süt çocukluğu döneminde günlük en az uyku ihtiyacı 12 saat, 1-2 yaş arası çocuklarda 11 saat, 3-5 yaş arası çocuklarda 10 saat, 6-12 yaş arası çocuklarda 9 saat, 13-18 yaş arası çocuklarda 8 saat kabul edilmektedir [11, 37].

2.1.10. Uykunun etkileri

Amerikan Uyku Tıbbı Akademisi (AASM) tarafından önerilen uyku aralıklarında bir uyku düzenine sahip olmanın dikkati, davranışları, öğrenmeyi, hafızayı, yaşam kalitesini, fiziksel ve ruhsal sağlığı iyileştirdiği gösterilmiştir [37].

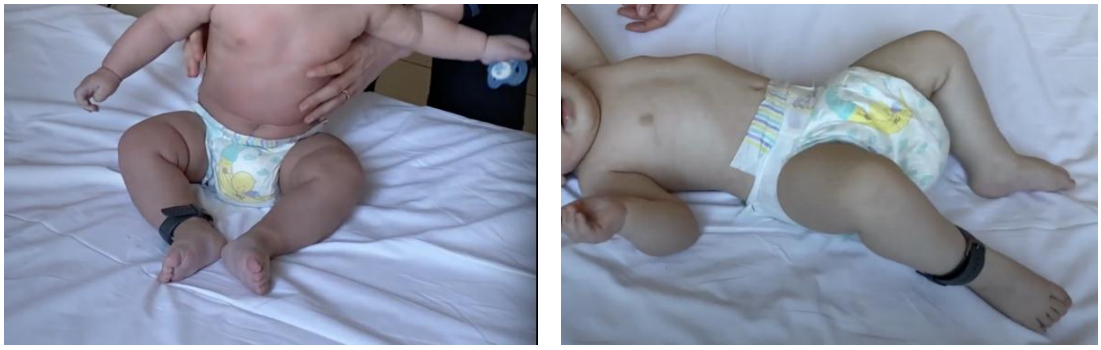
Yetersiz uyku; dikkat dağınıklığı, öğrenme ve davranış problemleri, kaza ve yaralanma riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur [37, 38]. Erken çocukluk döneminde uykunun öğrenilenlerin hafızaya aktarılmasında, dil öğreniminde, problem çözme yeteneğinde, erken dönem IQ (zeka katsayısı) puanlarında etkin rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca yetersiz uyku veya uyku sorunu yaşayan çocukların erken dönemde obeziteye, insülin direncine daha yatkın olduğu gösterilmiştir. Erken çocukluk dönemindeki uyku sorunları sonraki dönemlerde duygusal ve davranışsal sorunlara yatkınlık oluşturmaktadır [11, 39]. Ayrıca hem yetersiz uyku hem de önerilenden fazla uyku, hipertansiyon, diyabet, obezite ve psikolojik problemleri arttırmaktadır [37]. Erken çocukluk dönemi uyku sorunlarının çocuk üzerine etkileri dışında aile işlevselliğini bozarak, ebeveynlerin de ruh sağlığını olumsuz etkilediği ifade edilmektedir [11, 40].

2.2. Uykunun Değerlendirilmesi

2.2.1. Aktigrafi

Aktigrafi, aktivite temelli gözlem ile uyku-uyanıklık paternini değerlendiren objektif ve non-invaziv bir yöntemdir [41]. Aktigraf, kol saati benzeri bir cihaz olup (Resim 1); ekstremite hareketi ilişkili bilgiyi hafızasında depolar. Belirlenen zaman

aralığındaki (epok) toplam hareketi hesaplar ve uykuda hareketin azalacağı bilgisini esas alan çeşitli algoritmalar kullanarak, uyku ve uyanıklık dönemlerini birbirinden ayırır [42, 43].



Resim 1. Çalışmamızda kullanılan aktigrafi cihazı

Aktigrafi hareket ile ilişkili veriyi uyku tanımlamasında kullandığı için, yanlış verilerin giderilmesi amacıyla birlikte uyku günlüğü tutulması önerilmektedir. Örneğin, aktigrafinin duşta çıkarıldığı saatler uyku olarak, araba yolculuğu sırasında bir bebeğin uykusu uyanıklık olarak algılanabileceğinden uyku günlüğü tutulması, aktigrafi verilerinin korelasyonu için önemlidir [44].

Polisomnografi uyku değerlendirmesinde altın standart olsa da aktigraf, cihazlarının küçük cihazlar olması, uzun süre takılabilmesi, komplike kayıt cihazları ve özel eğitimli personel gerektirmemesi avantaj sağlamaktadır [42].

Aktigrafi ile elde edilebilen veriler:

- Yatakta geçirilen süre
- Uyku başlangıcı
- Uyku bitişi
- Toplam uyku süresi
- Wake After Sleep Onset (WASO) (uyku başlangıcından sonra uyanık kalınan süre)
- Uykuya geçiş süresi
- Uyku etkinliği
- Gece uyanma sıklığı
- Gece uyanıklık süresi

2.2.2. Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi (BISQ)

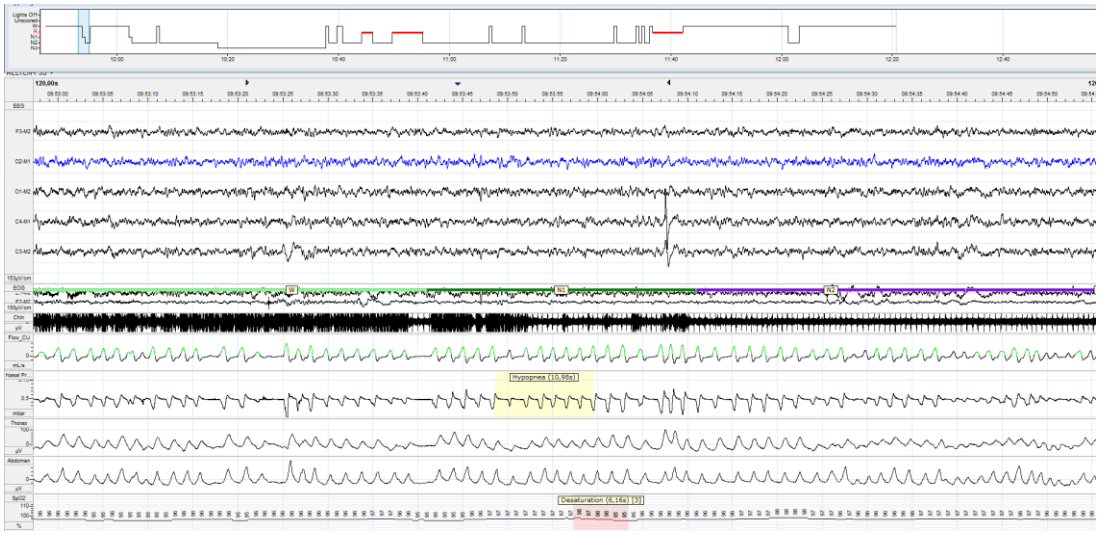
Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi (BISQ) 0-36 ay arası çocukluk döneminde kullanılan uyku paternleri, uyku ekolojisi ve ebeveynlerin çocuklarının uykusu hakkında izlemi hakkında bilgi veren Sadeh tarafından 2004 yılında geliştirilmiş bir ankettir [45].

BISQ anketin yapılmasından önceki haftayı temel alan ve ebeveyn veya bakıcı tarafından cevaplanması hedeflenen 12 genel sorudan oluşur [45]. Anketin cevaplanması yaklaşık 10 dakika sürmektedir. BISQ anketi 20'den fazla dile çevrilmiş ve 50'den fazla çalışmada kullanılmış, aktigrafi ve günlük uyku kayıtlarıyla duyarlılığı doğrulanmıştır [46]. BISQ Uyku Anketi 2014 yılında 'Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi' olarak Türkçe'ye çevrilmiş ve güvenilirliği gösterilmiştir [47].

Ankette gece uyku süresi (akşam 19.00 sabah 07.00 arası), gündüz uyku süresi (sabah 07.00 akşam 19.00 arası), gece uyanma sıklığı, gece uyanık kalma süresi, çocuğun gece uykuya dalma zamanı, uykuya dalma süresi, uyku pozisyonu ve uyku çevresi değerlendirilmektedir [45]. BISQ'e göre, gecede >3 kez uyanma, gece uyanık kalma süresinin >1 saat sürmesi ve 24 saat içinde <9 saat uyku süresini uyku sorunu olarak tanımlanmaktadır [45]. BISQ anketi çocuğun uyku düzenini anlamada ve uyku ilişkili sorunları belirlemede yaygın kullanılan, kullanımı kolay bir araçtır.

2.2.3. Polisomnografi

Polisomnografi, uykuda solunum problemleri ve uyku apnesi tanısında altın standart yöntemdir [48]. Polisomnografi, karakteristik olarak EEG, submental ve bilateral tibial elektromyogram (EMG), bilateral elektrookulogram, elektrokardiyogram (EKG), nazal basınç monitörü, oronasal akım monitörü, endtidal CO_2 (karbondioksit) monitörü, oksijen satürasyon monitörü, torakal ve abdominal hareket ve vücut pozisyonu monitörü, video kaydından oluşur [49] (Resim 2)



Resim 2. Örnek polisomnografi kaydı

Pediatrik polisomnografi endikasyonları [49]:

- Obstruktif uyku apne sendromu tanısı
- Santral apne, periyodik solunum ve santral hipoventilasyon sendromları tanısı
- Nöromuskuler hastalıklarda kardiyorespiratuar fonksiyon belirlenmesi
- Kronik akciğer hastalıklarında nokturnal hipoventilasyon ve hipoksemi tanısı
- Devamlı pozitif basınç ve ventilatör titrasyon çalışmaları (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP: Kontinü Pozitif Havayolu Basıncı), Bilevel Positive Airway Pressure (BIPAP:İki Seviye Pozitif Havayolu Basıncı), ev tipi mekanik ventilatörler)
- Trakeostomi dekanülasyon hazırlığı
- Parasomnia ayırıcı tanısı
- Huzursuz bacak sendromu ve uykuda periyodik hareket bozukluğu (PLMD)
- Gündüz Aşırı Uykululuğu ayrıcı tanısı (GAU).

EEG elektrotları yaygın kabul edilen 10-20 sistemi aralıklarıyla hayali bir şablon düşünülerek yerleştirilebileceği gibi, nöbet tanısı konmak isteniyorsa daha detaylı veya sadece EEG ve EOG verisi elde edilmesi için frontal, santral, oksipital ve göz bölgelerine elektrot yerleştirilebilir [16].

Elektrookülogram (EOG), rüya görme sırasında REM evresini tanımlamayı ve NREM evre 1'e geçişte yavaş göz hareketleri ile uyku başlangıcının tanımlanmasını sağlar. EEG, EOG ve EMG verileri birleştirilerek uyku; uyanıklık, N1, N2, N3 ve REM olmak üzere evrelere ayrılır [16].

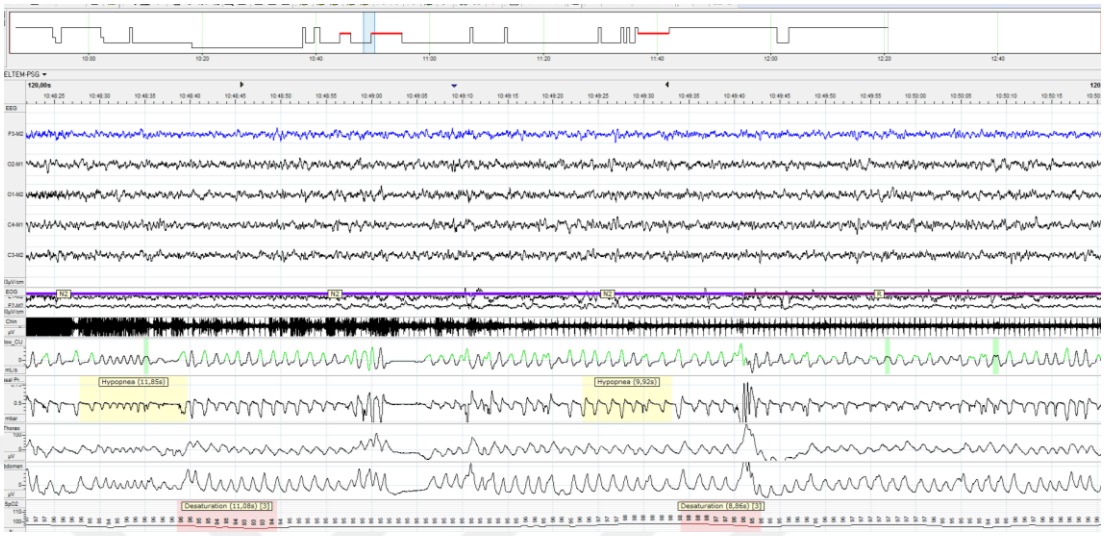
EEG değerlendirilirken dalgaların amplitüdü, frekansı ve özgül paternler esas alınır. Yüzeyel uykudan derin uykuya geçtikçe dalga amplitüdü artar ve frekansı azalır. REM evresinde ise uyanıklık benzeri düşük amplitüdlü ve değişken frekanslı EEG gözlenir [16].

Her evrenin kendine has özellikleri vardır (Şekil 2). Evrelerin karakteristik özelliklerini özetlemek gerekirse, uyanıklık esnasında göz kapalı olduğu halde göz hareketleri, çenede persistan EMG tonusu ve oksipital bölge elektrotlarında yaşa uygun dominant posterior ritm görülür [16].

Evre N1, yavaş göz hareketleri ve verteks keskin dalgaları ile tanımlanabilir. Uyku ilerledikçe evre N2'e geçilerek, uyku iğcikleri ve K kompleksleri görülür. Evre N3, uykunun en derin evresi olup, 0,5-2 Hz frekansta ve 75 μ amplitüddeki delta dalgalar ile betimlenir. REM evresinde ise fazik hızlı göz hareketleri, düşük EMG tonusu, değişken voltajlı- düşük frekanslı EEG görülür. REM evresinde testere dişi dalgalar da görülebilir [16] (Resim 3).

Polisomnografide obstruktif apne, ağızda ve burunda hava akımının bazal değere göre ≥%90 azalması, solunum siklusunda ≥2 solukta solunum duraklamasıyla eş zamanlı solunum eforu artışı veya solunum çabasının devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Santral apne, ağızda ve burunda hava akımının bazal değere göre ≥%90 azalması, ≥20 saniye uzun süre veya ≥2 soluk süresince solunum eforu olmaması ve bu duruma uyanma veya ≥%3 desatürasyon eşlik etmesi olarak tanımlanır. Hipopne, ağızda ve burunda hava akımının bazal değere göre ≥%50 azalması, ≥2 solukta solunum durması ve bu duruma uyanma veya ≥%3 desatürasyon eşlik etmesi olarak tanımlanır [50]. Bu tanımlamalara göre, AHİ, SAHİ, ODİ ve OAHİ oranları tanımlanmaktadır. AHİ oranı, toplam uyku boyunca saatlik miks, obstruktif ve santral apneler ve hipopnelerin toplamıdır. SAHİ oranı, saatlik santral apne sayısı ve ODİ oranı, saatlik oksijen desatürasyon sayısını ifade etmektedir. OAHİ oranı,

toplam uyku boyunca saatlik obstruktif apne ve hipopnelerin toplamını ifade etmektedir [51].



Resim 3. Örnek polisomnografi kaydı görüntüsü ve hipnogram

2.3. Kafein Tedavisi

Kafein tedavisi günümüzde prematüre apnesini azaltmada ve ekstübasyon başarısını artırmada ilk seçenektir. Bronkopulmoner displazi riskini azaltmanın yanı sıra, 2 yaşa dek prematüre bebeklerin bilişsel gelişiminde ve 11 yaşa dek pulmoner gelişiminde belirgin iyileşme sağlamıştır [52].

Kafein tedavisinin günümüzde standardize bir protokolü olmasa da sıklıkla 30 gestasyonel haftanın altında doğan preterm bebeklere ve 30 -34 gestasyonel haftada doğan ve postnatal 1 hafta içerisinde prematüre apnesi gözlemlenen preterm bebeklere ilk 24- 48 saat içerisinde 20 mg/kg yükleme dozu ardından 5-10 mg/kg idame tedavi dozu şeklinde uygulanmaktadır [52].

2.3.1. Kafein tedavisi etki mekanizması

Kafein adenozin benzeri yapısı nedeniyle beyin, akciğer ve kardiyovasküler sistemde de yer alan adenozin A2a ve A1 reseptörlerinde antagonist olarak görev alır [53-55]. Adenozinin A1, A2a, A2b ve A3 olmak üzere 4 adenozin reseptörü vardır. Akciğerde özellikle A2a ve A2b reseptörleri orta düzey konsantrasyonda bulunurken,

beyinde A1 ve A2a reseptörleri yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Beyinde yaygın olarak bulunan inhibitör adenozin A1 reseptörü en yoğun olarak, neokorteks ve hipokampüste bulunur [55].

Adenozin A1 reseptörlerini aktive edip, sinaptik aktiviteyi ve nörotransmitter salınımını baskılar. En çok striatumda bulunan eksitatör A2a reseptörleri, sinaptik plastisite ve nörodejenerasyonu kontrol eder. Kafein, adenozin inhibitör sinyallerini bloke ederek; norepinefrin, dopamin, asetilkolin, serotonin, glutamat, GABA gibi nörotransmitterlerin salınımını etkiler. Davranışsal ve bilişsel etkileri yanında, uyanıklık üzerine de belirgin etkileri mevcuttur. Düşük dozlarda kafein, adenozin A1, A2a ve A2b reseptörlerine antagonist etkiliyken; yüksek dozlarda hem etkisi artar hem de farklı mekanizmalarla farklı etkilere yol açabilir [55].

Kafein, ryanodin reseptör (RyR2) kanalları aktivasyonuyla; intrasellüler kalsiyumu endoplazmik retikulumdan mobilize eder. Kafein, RyR2 kanallarında kalsiyum aktivasyonu için eşik değeri düşürerek kalsiyum salınımını sağlar. RyR2 kanalı aktivasyonu kanal her iki yanında serbest kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkilidir. Sitozolik kalsiyum RyR2 kafein afinitesini arttırır. Düşük doz kafein, kalsiyum üzerinden RyR2 kanal açılış sıklığını artırır. Ryanodin reseptör kanal aktivasyonu uyarı-kasılma birlikteliğini stimüle eder, nöronların daha fazla nörotransmitter salınımına neden olarak; nöronal sağkalımı iyileştirir. İntrasellüler kalsiyum endotelyal nitrik oksit sentazı aktive ederek nitrik oksit üretimini arttırır [55].

Bir diğer etki yolunda ise non-selektif fosfodiesteraz inhibitörü olan kafein, adipoz doku ve kas dokusunda intrasellüler cAMP konsantrasyonunu arttırır. cAMP'deki yükselme kandaki katekolaminlerin artışını, lipaz aktivasyonuyla adipoz dokudan serbest yağ asitleri ve gliserol salınımını sağlar. Kafeinin fosfodiesteraz enzimi inhibisyonu, yüksek konsantrasyonlarda (10-1000 μM) gerçekleşirken adenozin reseptörleri ile etkileşimi düşük konsantrasyonlarda gerçekleşir (10-100 μM). Adenozin reseptör inhibisyonu, kalpteki β1 reseptör aktivitesini arttırarak, pozitif inotrop ve kronotrop etkiye neden olup taşikardi ve aritmiye yol açabilir [55].

Kafein hidroksil radikalleri (-OH) ile etkileşimiyle kafein-derive oksijen merkezli radikal oluşarak antikarsinojenik etki gösterir. Kafein lipid peroksidasyonunu ve oksidatif hasarı önler, proinflamatuar sitokinleri ve proapoptotik efektörleri azaltır.

Adenozin reseptörlerinin de rol oynadığı bu yolaklarda serbest radikalleri uzaklaştırarak, beyni korumada yer alır [55].

Yaşamın ilk haftalarında kafeinin temel eliminasyonu, böbrek atılımıyla olur [56]. Kafein atılımı, renal fonksiyonların immatüritesi nedeniyle erişkin ve çocuklara göre prematüre veya term yenidoğanda daha yavaştır [57]. Gestasyonel yaş, postkonsepsiyonel yaş, parenteral nutrisyon gibi etkenler kafein ekskresyon hızını etkiler [56, 58]. Kafeinin yarı ömrü erişkinlerde 3-6 saat arasında değişmesine [59] rağmen, yenidoğanlarda yaklaşık 101 saat kadar uzundur [60].

Kafeinin intravenöz ve oral uygulamasında tam biyoyararlanım olduğundan veriliş şekli farmakokinetiğini etkilemez. Kafein sitratın hızlı ve tamamıyla gastrointestinal sistemden emilimi ve minimal presistemik eliminasyona uğraması nedeniyle, oral verilmesiyle 1 saatten kısa sürede maksimum kan düzeyine ulaşır [5, 61].

Kafein metabolizması karaciğerde temel olarak CYP1A2 enzimi üzerinden 1., 3. ve 7. pozisyonlarda N-demetilasyon ve 8.pozisyonda hidroksilasyon gerçekleşir. Prematürelerde kafein metabolizmasında görev alan enzimlerin matürasyonu henüz gerçekleşmediğinden, kafein sitratın %86'sı idrardan değişmeden atılır [62]. Karaciğer enzimlerinin matürasyonu doğum tartısı ve gestasyonel yaştan bağımsız olup, postnatal yaşla ilişkili bulunmuştur [62].

Prematürelerin metabolizmasındaki farklılıklar, yavaş renal atılım gibi nedenlerle prematüre yenidoğanlarda kafein yarılanma zamanı 40- 230 saat arasında değişmektedir [63].

2.3.2. Kafein tedavisi süresi

Prematüre doğan bebeklerde 34. gestasyon haftasından sonra prematüre apnesinin sık olmaması nedeniyle, kafein tedavisinin düzeltilmiş 34-36. haftaya dek devam edilmesi ve en az 8 gün apne görülmezse kesilmesi önerilmektedir [64].

2.3.3. Kafeinin preterm yenidoğanlarda apne ve solunum desteğine etkisi

Preterm yenidoğanlarda solunum paternlerindeki anormallikler, santral ve periferik kaynaklı olabilir. Santral nedenler arasında, santral sinir sistemi gelişimindeki gecikme, santral kemosensitivitedeki azalma, hipoksik solunumsal baskılanma ve hiperkapneik durumda yetersiz yanıt bulunmaktadır [65]. Periferik nedenler arasında ise, üst solunum yollarında hipotonisiteye sekonder obstrüksiyon, beslenmede ve yutmada zorlanmanın yol açtığı apne ve desatürasyon, periyodik solunuma sekonder glossofarengeal kontraksiyonda azalma sayılabilir [65]. Diğer nedenler arasında, uzun süreli entübasyon veya nazofarengeal/orofarengeal beslenmeye sekonder olarak, damak şekli değişikliği ve kronik akciğer hastalığı düşünülebilir [65].

Kafeinin solunum sistemine etkisi, CAP çalışması dışındaki çalışmalarda genellikle kafeinin kısa dönem etkilerine odaklıdır. Kafeinin solunum sistemine etkileri ile ilgili çalışmalar, çoğunlukla apne profilaksisi, apne tedavisi, ekstübasyon başarısı ve invaziv ventilasyon ihtiyacı gibi kafeinin kısa dönem etkileri üzerine yoğunlaşmıştır [4, 66, 67].

Prematüre bebeklerde 2013-2014 yıllarında yapılan tek merkezli çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde devamlı monitorizasyon ile izlenen bebekler arasında kafein alan gruptaki bebeklerde, apne insidansı ve apne şiddetinde belirgin azalma saptanmıştır. Bu çalışmada daha küçük gestasyon haftasına sahip bebeklerin, kafein tedavisinden diğer bebeklere göre daha fazla yarar sağladığı gösterilmiştir [68].

CAP çalışmasında postnatal ilk 10 günde apne tedavisi, apne profilaksisi ve ekstübasyon amacıyla başlanan kafein tedavisinin reentübasyon, pozitif basınçlı ventilasyon ve ek oksijen tedavisi ihtiyacında plaseboya oranla belirgin azalma sağladığı gösterilmiştir. Yine CAP çalışmasında; kafeinin pozitif basınçlı ventilasyon desteğinden erken dönemde kurtulmayı sağlamasının, 18-21. aylardaki prematüre bebeklerin nörolojik gelişimine katkıda esas faktör olduğu vurgulanmıştır [4].

Kafein tedavisi, apne oranlarını düşürmekte, invaziv ve noninvaziv mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltmakta, ekstübasyon başarısızlığını azaltmakta ve PDA ligasyon ihtiyacı sıklığını azaltmaktadır [52].

2.3.4. Kafein ve bronkopulmoner displazi

CAP çalışmasında, kafein tedavisinin postmenstrüel 36. haftada bronkopulmoner displazi oranlarında %36 düşüş sağladığı gösterilmiştir [4]. Ayrıca kafein tedavisinin hem düzeltilmiş 6. ayda erken dönemdeki etkileri hem de 11 yaşında yapılan değerlendirmede uzun dönem etkileri arasında kafeinin zorlu vital kapasitede (FVC) ve 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volümde iyileşme sağlayarak, akciğer fonksiyonlarını geliştirdiği gösterilmiştir [69, 70].

CAP çalışmasında değerlendirilen 11 yaşındaki hastalar arasında kafein tedavisi alan grupta plasebo alan gruba göre; wheezing ve diğer astım ilişkili semptomların daha nadir olduğu ve daha az tedavi ihtiyacı olduğu (son 1 yıl değerlendirilmiş) saptanmıştır [4, 71].

Kafeinin solunumun ekspiratuar fonksiyonlarına etkisi birkaç yol üzerinden olabilir. Hayvan deneylerinde kafeinin anti-inflamatuar etkisi [72], Hipoksi ile İndüklenen Faktör (HIF)-anjiogenez yolağı üzerine alveolarizasyona ve anjiogeneze olumlu etkisi [73] gösterilmiştir. Ayrıca hayvan deneylerinde, kafein tedavisinin endotelyal nitrik oksit sentetaz aktivitesini arttırarak, proinflamatuar ve apoptoz ilişkili mediatörleri baskılayarak, immatür akciğerlerde hiperoksi ilişkili hasarı azalttığı gösterilmiştir [74, 75]. Kafeinin akciğer fibroblastlarında antifibrotik etki sağladığı düşünülmektedir [76].

Kafein solunumun santral tetiklenmesine destek olarak prematüre apnesini azaltması sayesinde, entübasyon, ventilasyon desteği ve oksijen tedavisi ihtiyaçlarını azaltmaktadır [77]. Bu durum da dolaylı etkisiyle bronkopulmoner displazi sıklığının azalmasında etkili olmaktadır [71].

2.3.5. Kafein ve prematüre retinopatisi

CAP çalışmasında, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburculuk sırasında kafein alan ve almayan grup arasında prematüre retinopati evresi açısından fark görülmemiştir [4]. Ancak yine CAP çalışmasında, 18-21 ay arasında değerlendirilen prematürelerde kafeinin prematüre retinopatisinin her evresinde ve ciddi prematüre retinopatisinde azalma sağladığı saptanmıştır [78]. Prematüre retinopatisinin kafein

tedavisi ile azalmasında, kafein alan bebeklerin intermittan hipoksi sıklığında, mekanik ventilasyon ve oksijen desteği ihtiyacında azalmanın etkili olduğu düşünülmektedir [79-81].

2.3.6. Kafein ve patent duktus arteriosus (PDA)

CAP çalışmasında kafein tedavisi alan bebeklerde, PDA'nın farmakolojik veya cerrahi PDA ligasyonu ile kapatılma ihtiyacında azalma saptanmıştır [4].

2.3.7. Kafein ve nekrotizan enterokolit

Retrospektif çalışmalar kafein tedavisi ve nekrotizan enterokolit arasında çelişkili sonuçlar vermektedir. Retrospektif yapılan birkaç çalışma, vazopressor ilaç ve kafein tedavisinin nekrotizan enterokolit sıklığı arttırdığını gösterse de, CAP çalışmasında kafein alan ve almayan bebekler arasında nekrotizan enterokolit gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamıştır [4, 54, 82, 83].

2.3.8. Kafein tedavisi yan etkileri

Kafeinin birçok sistemde farklı yan etkileri olabilir. Yüksek doz kafein prematüre yenidoğanlarda taşikardi, takipne, irritabilite, tremor, hipertoni, hiperglisemi, metabolik asidoz ve nöbet aktivitesi ilişkili tonik klonik hareketlere neden olabilmektedir [84]. Ancak, CAP çalışması yenidoğan yoğun bakımda uygulanan kafein tedavisi ilişkili herhangi kısa ve uzun dönem yan etki göstermemiştir [4, 78].

2.3.9. Kafein tedavisi düzey izlemi

Kafein tedavisi verilen yenidoğanların çoğunda tavsiye edilen terapötik aralıkta plazma düzeyleri (5.5-23.7 mg/L) bulunduğundan, kafein standart dozlarda veriliyorsa kan ilaç düzey izlemi önerilmemektedir [85, 86]. Daha yüksek dozlar kullanılıyorsa veya toksisiteden şüphelenilirse, kan ilaç düzeyi bakılabilir [85].

2.4. Preterm Bebeklerde Kafein Tedavisi ve Uyku

Prematürelerde kafein kullanımının uyku üzerine etkisi konusunda az sayıda çalışma yapılmış olup; bir kısmı kafein tedavisinin devam ettiği dönemdeki uyku çalışmalarını kapsarken, bir kısmı 5-12 yaş gibi geç bir dönemi kapsamaktadır. Fransa'da kliniği stabil olan, oksijen ve ventilator desteği gerekmeyen 32-33 gestasyonel haftada 1600-2200 gram doğan, postmenstrüel 33-34. haftasındaki 15 bebek; kafeinin uyku üzerine erken dönem etkileri açısından değerlendirilmiştir. Kafein yükleme tedavisinin ardından idame tedavisinin 3. gününde olan 10 bebek ve tedavi almayan 5 bebek sabah 09:00-akşam 19:00 saatleri arasında polisomnografi ile toplam uyku süresi, aktif uyku, sessiz uyku, apne açısından değerlendirilmiş olup, kafein alan ve almayan bebekler arasında erken dönemde toplam uyku süreleri, aktif uyku süresi, sessiz uyku süreleri arasında fark bulunmamıştır [87].

Kafeinin uyku üzerine etkisini inceleyen hayvan deneylerinde 2009 yılında yapılan fizyoloji çalışmasında 8 denek fareye postnatal 8-12. günler arasında her gün oral kafein verilmiş ve 8 ayrı fareden de kontrol grubu oluşturulmuştur. Kafeinize farelerin kontrol grubuna göre daha uzun uyanık zaman geçirdikleri, toplam uyku sürelerinin azaldığı, non-REM uykuda daha az zaman geçirdikleri, uyanma sıklığının arttığı ve kısa uyku aralıklarıyla bölünmüş uykuları olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada kafeinin infant dönemde sayılabilecek hayvanlarda; uyku üzerinde toplam uyku süresinde azalma ve kesintili uyuma şeklinde olumsuz etkisi olduğu görülmüştür [88].

Kafein tedavisinin uyku üzerinde geç dönemde etkisini görmeyi amaçlayan 2014 yılında yapılan Kanada ve Avustralya'dan çok merkezli prospektif çalışmada, major konjenital anomalisi olmayan prematürelere neonatal dönemde ortalama 6 hafta boyunca kafein veya plasebo verilmiştir. Kafein tedavisi uygulanan 98 bebek, 5-12 yaş grubuna geldiğinde iki haftalık aktigrafi ve 1 gece evde ambulatuar polisomnografi (EEG, EOG, submental ve tibial EMG, nabızoksimetre) ile izlenmiştir. Eş zamanlı hasta grubunun ebeveynlerine uyku günlüğü tutturulmuş ve çocuklarının uyku davranışları ile ilgili anket uygulanmıştır. Aktigrafi sonuçlarına göre kafein alan ve plasebo alan gruplar arasında, uykuya dalmada gecikme ve uyku verimi arasında fark saptanmamıştır. Polisomnografi sonuçlarına göre ise, toplam uyku zamanı kafein alan grupta daha uzun bulunmuştur. Ancak bu çalışmada aktigrafi 2 haftalık uyku

dönemini, polisomnografi ise 1 gece uykusunu değerlendirdiği için çalışmada aktigrafi sonuçları temel alınmıştır. Yenidoğan döneminde kafein almış çocukların ebeveynleri anketlerde, çalışmanın objektif sonuçlarıyla doğrulanmasa da, çocuklarının daha çok uyku ihtiyacı olduğunu ve çocuklarının uyku problemi olduğunu ifade etmiştir [7, 89]. Hayvan deneylerinde kafein tedavisi uykuya dalmada gecikme, azalmış uyku zamanı, uyku bölünmesine neden olsa da bu çalışmada yenidoğan döneminde uygulanan kafein tedavisi, 5-12 yaşına gelen çocuklarda uykuda etkisiz bulunmuştur. Sonuç olarak kafein tedavisinin uyku üzerine etkileri konusunda çalışmalar sınırlı olup, çelişkili sonuçlar içermektedir.

2.5. Preterm Bebeklerde Gelişimin Değerlendirilmesi

2.5.1. Erken Gelişim Evreleri Envanteri

Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE) dünya çapında en yaygın kullanılan ebeveyn tarafından cevaplanan gelişimsel tarama testidir [90].

Erken Gelişim Evreleri Envanterinde;

1. İletişim
2. Kaba Motor
3. İnce Motor
4. Problem Çözme
5. Kişisel Sosyal başlıklarında gelişim noktaları ile ilgili her yaşa özgül sorular mevcuttur [90].

Her soru evet (10 puan), bazen (5 puan), henüz değil (0 puan) olarak 3 ayrı şekilde cevaplanabilir [90]. Her gelişim grubunda çocuğun yaşına göre, bulunması gereken puan aralığı önceden belirli olup; gelişim aralığının gerisinde olan çocukların ilgili uzmana yönlendirilmesi ve çocuğun gelişiminin objektif izlemi amaçlanmaktadır. Erken Gelişim Evreleri Envanteri'nin ikinci baskısının 2008 yılında Türkçe'ye çevrilmiş hali kullanılmaktadır [91].

2.5.2. Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirme Testi

Hammersmith İnfant Nörolojik Değerlendirmesi (HINE), tüm klinisyenlerce kolaylıkla uygulanabilen ve puanlandırılabilen, 2-24 ay arası çocuklar için standardize edilmiş bir nörolojik değerlendirme yöntemidir. Az deneyimi olan klinisyenler için bile 5-10 dakikada yapılabilen güvenilir bir testtir [92, 93].

HINE, serebral palsi riski olan hem term hem preterm çocukları saptamak için güvenilir bir test olmasının yanında, gelişim basamakları veya dönüm noktalarına zamanında ulaşamayacak, spesifik rehabilitasyon ihtiyacı olabilecek çocukları belirlemede prognostik değeri olan bir testtir [93].

HINE her değerlendirme kriteri için optimal ve sınır puanları belirlenmiş bir test olup, süt çocuğunun motor nörolojik gelişiminin düzeyi hakkında yol gösterici bilgi sağlamaktadır [92]. HINE kranial sinir fonksiyonu, postür, hareketlerin niteliğini ve niceliğini, kas tonusunu, refleks ve reaksiyonlarını belirlemek için 26 grup değerlendirme içerir. Her değerlendirme bireysel olarak (0, 1, 2 ve 3) puanlanır ve her birim toplanıp toplam puan 0-78 puan aralığında değerlendirilir [92]. Tipik olarak süt çocuklarının %90'ından fazlasında bulunan nörolojik değerlendirmeler optimal olarak nitelendirilmiş olup, süt çocukları bu optimal ve sınır puanlara göre değerlendirilir [92].

Hammersmith nörolojik değerlendirmesinde, toplam puanın 3. ayda ≥ 67 puan, 6.ayda ≥70 puan ve 9-12. ay arasında ≥73 puan olması optimal sınırlar olarak kabul edilmiştir [93]. Belli zaman aralıklarında aynı süt çocuğu için yapılan HINE serebral palsinin ve diğer nöromotor rahatsızlıkların erken bulgularını tanımaya olanak sağlar [92].

Term ve preterm doğan bebekler için, ilk 1 yıllık nörolojik değerlendirmede spesifik sınır değerler belirlenmiştir. Hammersmith nörolojik değerlendirme testi, 3 aylıkken toplam punları ≤56 puan olan ve 12 aylıkken ≤65 puan olan çocuklarda serebral palsi riskini tanımlamada yüksek duyarlılık(~%90) ve özgüllüğe sahiptir. Toplam puanın ≤40 puan olması ise ciddi serebral palsi ile ilişkili bulunmuştur [93].

HINE için yanlış pozitif sonuçlar çok az sayıda vakada gösterilmiştir. 6 aylıkken aksiyal hipotonisite ve anormal hareketler nedeniyle düşük HINE puanları

olan az sayıdaki hastada; serebral palsi gelişmemiş olup, bu düşük puanlar minör nörolojik sorunlar ve düşük psikomotor gelişim ile ilişkili bulunmuştur. Yanlış negatif sonuçlar (optimal HINE puanları olup serebral palsi gelişen hastalar) ise çok nadir olarak diffüz beyaz cevher lezyonu olup, bazal ganglionları etkilenmemiş hastalarda saptanmıştır. Hemiplejik hastalar da ilk 1 yılda normal aralığa yakın sonuçlarla gelebileceği için, tanımlanmasının güç olabileceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenlerle Hammersmith nörolojik değerlendirmesinin kranial MRI için bir alternatif olmadığı, ancak çocuğun tanısında, prognozunda, klinik takibinde ve rehabilitasyon değerlendirmesinde önemli bir yol gösterici olduğu göz önünde bulundurulmalıdır [93].

2.5.3. Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği III

Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği-Ⅱ, 2006 yılında yenilenmiş, bebeklik dönemine yönelik becerileri daha kapsamlı değerlendirebilmek amacıyla ‘bilişsel ölçek’, ‘dil ölçeği’ ve ‘hareket ölçeği’ olmak üzere genişletilmiştir. ‘Dil Ölçeği’, alıcı ve ifade edici dil olarak, ‘Hareket Ölçeği’ de ince ve kaba hareket olmak üzere iki alt testten oluşmaktadır. Ayrıca, anne-baba ya da bakım veren kişiler tarafından doldurulan ‘Sosyal-Duygusal Becerilerin Değerlendirilmesi Ölçeği’ ve ‘Uyum Davranış Anketi’ bulunmaktadır.

Bayley gelişim testi ile 0-42 ay arası çocuklar 30-90 dakika arası sürede değerlendirilebilmektedir. Çocuğun başarabildiği gelişim basamakları ‘1’, başaramadığı gelişim basamakları ‘0’ ile işaretlenerek puanlar toplanır. Ardışık beş maddeden ‘0’puan alması ile o bölümün puanlaması sonlandırılır. Bazal alınan puanlar kronolojik veya (preterm bebek değerlendiriliyorsa) düzeltilmiş yaşa göre bileşik puanlara çevrilerek değerlendirme yapılır [94]. Puanlama sisteminde ham puanlar, değerlendirilme zamanına göre standardize tabloları kullanılarak ölçeklendirilmiş puanlara dönüştürülmekte, bunların da bileşik puan karşılıkları bulunmaktadır. Bu puanlar yorumlanırken, evrensel olarak önerilen kesme noktaları kullanılmaktadır. Standardize ortalamanın 2 standart sapma altında alınan puanlar (69 ve altı) ‘extremely

low’ performans düzeyine karşılık gelmekte ve ciddi gecikme olduğuna işaret etmektedir [94].

Bayley gelişim testi sonucuna göre >85 normal gelişim olarak kabul edilirken, herhangi bir kompozit ölçekte <-1 SD olarak kabul edilen <85 puan hafif risk, herhangi kompozit ölçekte <-2 SD olan <70 puan yüksek risk olarak değerlendirilmektedir [95].

Bayley gelişim testi ile izlemde nörogelişimsel risk altında olan çocukların gelişimi izlenebilmekte ve bu çocuklara doğru destek tedavisi ile erken dönemde müdahale edilebilmesi amaçlanmaktadır [95].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Katılımcılar

Araştırma örneklemini Mayıs 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında düzeltilmiş 6. ayına ulaşan, T.C Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde 28-34 gestasyon haftasında doğmuş ve 3. Düzey Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde(YYBÜ) takip edilmiş prematüre bebekler oluşturdu.

Major konjenital anomalisi olan, sepsis geçirmiş bebekler, sedatif ya da antikonvülzan ilaç kullanan, perinatal asfiksi hikayesi olan, majör serebral hasarı olan, evre III-IV intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ya da venöz enfarktları olan, evre III-IV prematüre retinopatisi olan, exchange sınırında hiperbilirubinemisi olan, aile onamı vermeyen bebekler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma akış şeması şekil 2'de verilmiştir.

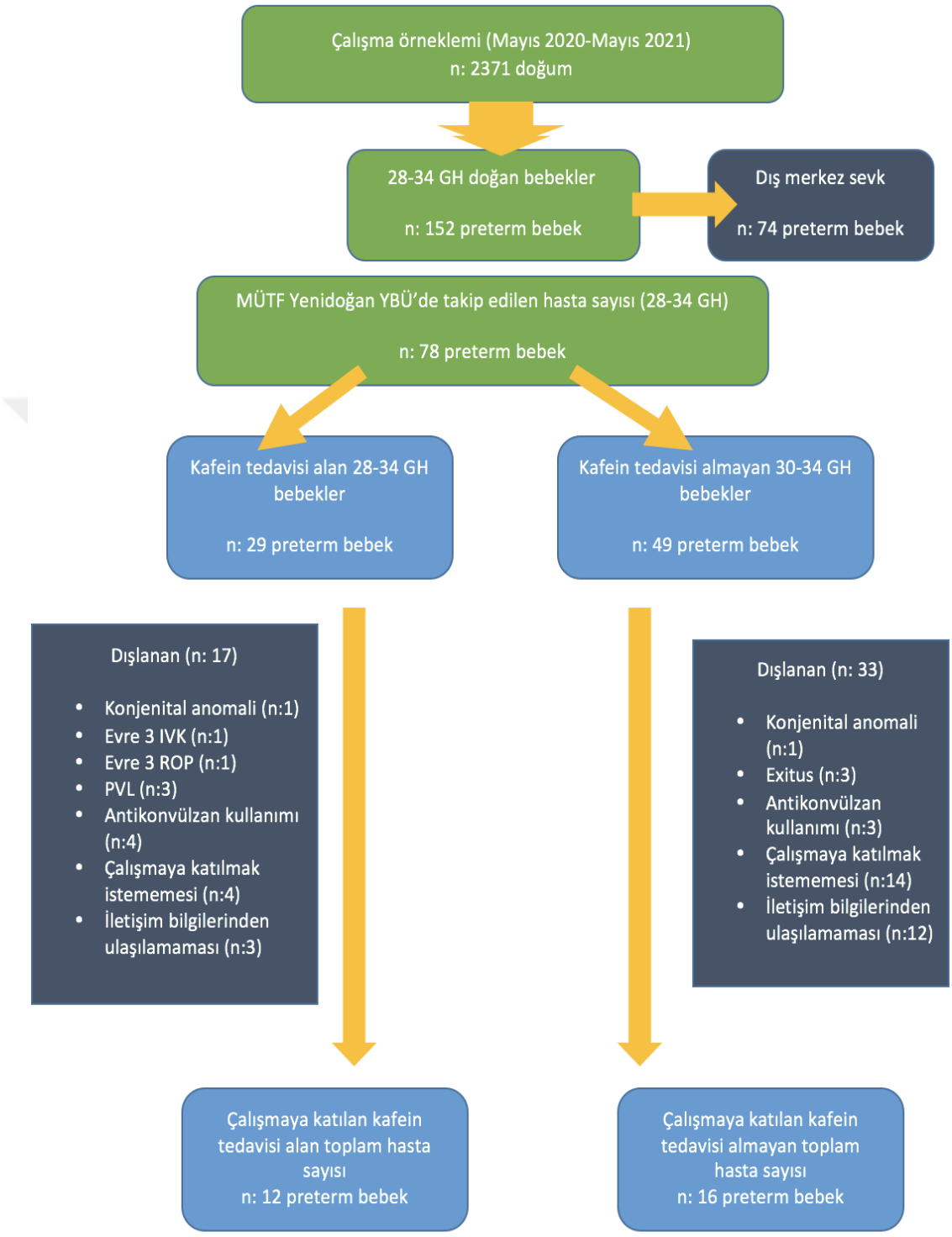
Çalışmaya dahil edilme kriterlerini taşıyan 28-34 gestasyonel haftada doğan, kafein tedavisi alan bebekler hasta grubu; 30-34 gestasyonel haftada doğan, kafein tedavisi almamış bebekler ise kontrol grubu olmak üzere 2 grupta incelendi. Değerlendirme düzeltilmiş 6. ayda (kronolojik yaş (hafta) – (40- gestasyonel hafta)) yapıldı.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi 12'si 3. düzey olmak üzere 28 yataklı 4. seviye bir merkezdir. Hastanemiz YYBÜ kafein tedavisi protokolüne göre, 30 gestasyonel haftanın altında doğan preterm bebeklere kafen tedavisi ilk 24- 48 saat içerisinde 20 mg/kg yükleme dozu ardından 5-10 mg/kg idame tedavi dozunda uygulanmaktadır [52]. Ayrıca 30-34 gestasyonel haftada doğan ve postnatal 1 hafta içerisinde prematüre apnesi saptanan preterm bebeklere 20 mg/kg yükleme dozu ardından 5-10 mg/kg idame tedavi dozunda kafein tedavisi uygulanmaktadır. Prematüre doğan bebeklerde 34. gestasyon haftasından sonra prematüre apnesinin sık olmaması nedeniyle, kafein tedavisi düzeltilmiş 34-36. haftaya dek devam edilmekte ve en az 8 gün apne görülmezse kesilmektedir [64].

Mayıs 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında düzeltilmiş 6. ayına ulaşan prematüre bebekler arasında, 28-34 gestasyonel haftada hastanemizde doğan 152 preterm bebekten 78 bebek hastanemiz YYBÜ'nde takip edildi. 78 preterm bebek arasında 29 preterm bebek kafein tedavisi aldı ve kafein tedavisi alan 12 preterm bebek çalışmaya dahil edildi. Kafein tedavisi alan bebeklerden, major konjenital anomalisi olan (n:1), evre 3 intraventriküler kanaması olan (n:1), evre 3 prematüre retinopatisi olan (n:1), periventriküler lökomalazi saptanan (n:3), antikonvülzan ilaç kullanan (n:4), COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmaya katılmak istemeyen (n:4), iletişim bilgilerinden ulaşılamayan (n:3) bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Kafein tedavisi almayan 49 preterm bebek arasında 16 preterm bebek çalışmaya dahil edildi. Konjenital anomalisi olan (n:1), YYBÜ yatışı sırasında exitus olan (n:3), antikonvülzan ilaç kullanan (n:3), COVID-19 pandemisi nedeniyle çalışmaya katılmak istemeyen (n:14), iletişim bilgilerinden ulaşılamayan (n:12) bebekler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma öncesi her bebeğin ebeveyninden çalışmaya katılmak istediğine dair yazılı onam alındı.

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.11.2019 tarihi 09.2019.950 numarası ile onaylandı. Çalışma Clinical Trials'a 06.05.2020 tarihinde NCT04376749 numarası ile kaydedildi.



Şekil 1. Akış şeması

3.2. Veri Toplama Araçları

Çalışmaya dahil edilen bebekler düzeltilmiş 6. ayında aktigrafi, polisomnografi, uyku günlüğü, BISQ uyku anketi, nörolojik muayene, Erken Gelişim Envanteri ve Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirildi.

3.2.1. Natal ve postnatal özellikler

Dahil edilen bebeklerin bilgileri, yenidoğan yoğun bakım yatışı sırasındaki klinik seyirleri, tedavi tabelaları ve yoğun bakım gözlem kağıtları kullanılarak elde edildi.

Hastaların değerlendirilen verileri, gestasyonel hafta, doğum tarihi, cinsiyet, doğum şekli, doğum tartısı, doğum tartısı z skoru [96], doğum boyu, doğum boyu z-skoru [96], doğum baş çevresi, doğum baş çevresi z skoru [96], 1. dakikada ve 5. dakikadaki APGAR skorları, YYBÜ yatışı sırasında entübasyon süresi, CPAP desteği aldığı gün sayısı, NIPPV desteği aldığı gün sayısı, HFNC desteği aldığı gün sayısı, noninvaziv mekanik ventilasyon desteği aldığı gün sayısı, toplam fototerapi süresi (saat), yoğun bakım ünitesinde yatış süresi (gün), intravenöz steroid tedavisi alıp almadığı, taburculukta oksijen desteği alıp almadığı, yenidoğan yoğun bakım yatışı sırasında inotrop ihtiyacı olup olmadığı, YYBÜ yatışı taburculuğunda anne sütü veya formula desteği ile taburcu olduğu, yatış boyunca NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System) puanları [97, 98] belirlendi.

NTISS punlaması, kaynak kullanımı üzerinden mortalite risk hesaplamasında kullanılan bir puanlama sistemidir. NTISS puanlamasında solunumsal destek, monitorizasyon, kardiyovasküler destek, damaryolu ihtiyacı, metabolik/beslenme desteği, transfüzyon, invaziv işlemler, medikal tedavi olmak üzere 8 ana başlık mevcuttur. Her alt başlık 1-4 puan aralığında noninvazivden en invaziv işleme doğru artacak şekilde puanlanmıştır. Yüksek puan yüksek hastalık ciddiyeti olarak tanımlanmaktadır. Her bebek NTISS puanlamasında günlük değerlendirilerek, her preterm bebek için toplam puan hesaplandı [97, 98].

Gestasyonel hafta olarak annenin son adet döneminin ilk gününden başlayarak bebeğin doğum haftası hesaplandı. Düzeltilmiş yaş olarak, kronolojik yaş (hafta) – (40-gestasyonel yaş (hafta)) hesaplandı. Kronolojik yaş olarak doğumdan itibaren geçen zaman (hafta) olarak tanımlandı.

Kafein tedavisi alan bebeklerin kafein tedavisi başlanma zamanı, kafein tedavisini toplam aldığı gün sayısı, kafein tedavisi kümülatif dozu (günlük aldığı kafein dozu/günlük tartı günlük toplanarak elde edilen veri mg/kg olarak hesaplandı), kafein tedavisini 10 mg/kg olarak aldığı toplam gün sayısı belirlendi.

Hastaların polisomnografi ve aktigrafi değerlendirmesi sırasında (düzeltilmiş 6. ayda) tartı, boy ve baş çevresi ölçülerek z skorları hesaplandı ve değerlendirmeye dahil edildi [99].

3.2.2. Aktigrafi

Bebeklerin uyku/uyanıklık örüntüsü infantlarda validasyonu yapılmış olan Philips Respironics Mini-Mitter Actiwatch-2 aktigrafi cihazı ve cihaza ait Actiware 6.0.8 yazılımı ile değerlendirildi. Actiwatch cihazı duyarlılığı 0.025 G, örnekleme frekansı 32 Hz, hafızası 1 MB olup şarj edilerek çalışmaktadır. 16 gram ağırlığındaki aktigrafi cihazı her bebeğin sağ ayak bileğine takıldı. Aktigrafi kaydında 30 saniyelik epok kullanıldı. Aktigrafi cihazı düzeltilmiş 6. ayına ulaşmış bebeklerde en az 72 saat takılı kalarak değerlendirildi.

Aktigrafi değerlendirmesinde; yatakta geçirilen süre, toplam uyku süresi, gece uyku süresi, gündüz uyku süresi, uykuya dalma süresi, uyku etkililiği, WASO, uyanma sıklığı belirlendi. Uyku etkinliği; toplam uyku süresi/ (toplam uyku+ toplam uyanıklık süresi) *100 olarak tanımlandı. WASO, uyku başlangıcı ve uyku bitimi arasında uyanık geçirilen süre olarak tanımlandı. Uyku parametreleri dört ayrı eşik değerde hesaplandı.

Cihaz yazılımına göre düşük aktivite eşik değeri 20, orta aktivite eşik değeri 40, yüksek aktivite eşik değeri 80, otomatik aktivite eşik değeri: (aktif periyottaki eşik değer x 0.888/ epok uzunluğu) olarak kabul edildi. Aktigrafi tarafından eşik değere eşit veya daha düşük olan değerler uyku olarak kabul edildi.

Aktigrafi verisi ebeveynlerin tuttuğu eş zamanlı uyku günlükleri ile kontrol edilerek değerlendirildi. Bebeğin eşik değer üstünde hareket etmediği en 5 dakikalık süre olan dönem uyku olarak tanımlanırken, eşik değer üzerinde hareket ettiği en az 5 dakikalık dönem ise uyanıklık olarak tanımlandı.

Gündüz uykusu hesaplanması amacıyla ailenin tuttuğu uyku günlüğü temel alınarak gündüz uykusu periyotları belirlendi. Bu gündüz uykusu periyotlarını esas alarak Actiware yazılımı ile toplam uyku süresi ve gündüz uykusu hesaplandı.

Aktigrafi veri validasyonu polisomnografi ile yapılmış olup, tüm eşik değerlerde kafein tedavisi alan ve almayan bebeklerin verileri karşılaştırıldı.

3.2.3. Polisomnografi

Çalışmaya dahil edilen bebekler; düzeltilmiş 6. ayda Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pediatrik Uyku Laboratuvarı'nda So ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde gündüz uykusu sırasında saat 10:00-15:00 arasında değerlendirilmesi planlandı, ancak bebeklerin uyumaması kaynaklı ortalama 1.8 saat kayıt yapıldı. Polisomnografi ile eş zamanlı aktigrafi kaydı yapıldı. Çalışmamızda, So ve ark., Rioulen ve ark., Yang ve ark. yayımladığı çalışmalar temel alınarak her preterm bebek için ortalama 1.8 saatlik gündüz uykusu polisomnografi kaydı yapıldı [43, 100, 101]. 11 kanal EEG, 2 kanal çene EMG, 4 kanal bacak EMG, 3 kanal EKG, torakal ve abdominal solunum eforu kaydı, termistor ve pediatrik nazal flow kanülünün eş zamanlı kayıtlarıyla uyku evreleri belirlendi.

Polisomnografi kaydı Embla Systems N7000 cihazı ve Embla RemLogic (32 bit) yazılımı ile değerlendirildi. Polisomnografi verileri yorumlanması AASM - 2017 protokolü doğrultusunda yapıldı [51].

Polisomnografi verisi ve aktigrafi verisi, hastanın kafein tedavisi konusunda bilgisi olmayan iki ayrı uzman tarafından değerlendirildi. Polisomnografi verisi, aktigrafi verisinin validasyonu için altın standart olarak kabul edildi.

Polisomnografi verisi olarak toplam kayıt süresi (dakika), uyku periyodu (dakika), WASO(dakika), toplam uyuma süresi (dakika), uyku başlangıcı (dakika), uyku etkinliği (%), uyanma sıklığı (sayı), apne sınıflandırması (normal, hafif uyku

apne sendromu, orta uyku apne sendromu, ağır uyku apne sendromu), OUSAS kriterlerine göre sınıflandırma (normal, hafif OUSAS, orta OUSAS, ağır OUSAS), santral apne sendromu varlığı, AHİ oranı, SAHİ oranı, ODİ oranı, OAHİ oranı, ortalama satürasyon, en düşük satürasyon, NREM 1, NREM 2, NREM 3, REM süreleri ve oranları belirlendi [51].

AHİ oranı, tüm uyku boyunca saatlik mikst, obstruktif ve santral apneler ve hipopnelerin toplamı olarak tanımlandı. SAHİ oranı, saatlik santral apne sayısı ve ODİ oranı, saatlik oksijen desatürasyon sayısı olarak tanımlandı. OAHİ indeksi, uyku boyunca saatlik obstruksif apne ve hipopnelerin toplamı olarak tanımlandı [51].

Uyku Apne Sendromu tanımlaması için AHİ oranı temel alındı. AHİ oranı<1 normal, AHİ oranı 1-5 hafif, AHİ oranı 5-10 orta, AHİ oranı>10 ağır uyku apne sendromu olarak gruplandı [102]. Santral apne varlığı SAHİ>5 olarak tanımlandı. SAHİ<5 olan preterm bebekler normal olarak gruplandı [103]. Obstruktif Uyku Apne Sendromu (OUSAS) tanımlaması için OAHİ oranı temel alındı. OAHİ oranı<1 olan bebekler normal, OAHİ oranı 1-5 hafif, OAHİ oranı 5-10 orta, OAHİ oranı>10 ağır obstruktif uyku apne sendromu olarak gruplandı [50].

3.2.4. Uyku günlükleri

Ailelere verilen uyku günlükleri ile 72 saatlik kayıt not edilerek; her uyku döneminin başlangıç saati, uyanma saati, aktigrafinin çıkarıldığı banyo saati ve tekrar takıldığı saatin not edilmesi istendi. Uyku günlüğü, çalışmamızda aktigrafi verisinin doğruluğunun değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı.

3.2.5. Genişletilmiş Bebek Kısa Uyku Anketi

BISQ ile gece uyku süresi (akşam 19.00 sabah 07.00 arası), gündüz uyku süresi (sabah 07.00 akşam 19.00 arası), gece uyanma sıklığı, WASO (akşam 22.00 sabah 06.00 arası), gece uyku başlangıç zamanı (çocuğun gece uykuya dalma zamanı), uykuya dalma süresi (uykuya geçiş latansı), uykuya dalma metodu, uyuma yeri, uyku pozisyonu uyku bileşenlerini kapsayan sorular soruldu [45]. Bu anket yardımıyla ebeveynlerin bebeklerinin uykusu hakkında görüşü ve kafein tedavisi alan ve almayan

bebekler arasında ebeveyn görüşü açısından fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmamızda genişletilmiş 'Bebek Kısa Uyku Anketi'nin Türkçe çevirisi kullanıldı [47].

BISQ sonuçlarına göre, gecede >3 kez uyanma, gece uyanık kalma süresinin >1 saat sürmesi veya 24 saat içinde <9 saat uyku süresi uyku sorunu olarak tanımlandı [45].

3.2.6. Nörogelişimsel değerlendirme

Hastalar düzeltilmiş 6.ayda polisomnografi değerlendirmesine geldiği gün, ebeveynlere 'EGE Envanteri' uygulanarak hastaların kaba motor, ince motor, iletişim, problem çözme ve kişisel sosyal puanı hesaplandı. EGE anketinde puanlamada her alan için kesim puanları 3 grupta değerlendirildi [91]. Çalışmamızda herhangi bir gelişim alanında yüksek risk grubunda olan bebek yüksek riskli, hafif risk grubunda olan bebek hafif riskli, tüm alanlarda normal aralıkta puan alan bebekler normal olarak gruplandırıldı.

Hastalar düzeltilmiş 6.ayda Hammersmith puanlaması yapılarak toplam puan hesaplandı. Hammersmith puanlamasında ≥70 puan normal, 60-70 puan hafif risk, 40-60 puan orta risk, ≤40 puan ciddi risk olarak belirlendi [104, 105].

Düzeltilmiş 6.ayda hastalar çocuk gelişim uzmanı tarafından Bayley-3 Gelişimsel Tarama Ölçeği ile değerlendirildi. Dil, bilişsel ve hareket kompozit alanlarında düzeltilmiş yaşa göre puanlar esas alınarak; değerlendirme sonucuna göre ≥85 puan normal, 70-85 puan hafif riskli, ≤70 puan alan bebekler ise yüksek riskli olarak gruplandı [95].

3.2.7. Aktigrafi verisi validasyonu

Aktigrafi verisi validasyon amacıyla 30 saniyelik epok aralığı ile 0: uyku 1: uyanıklık olacak şekilde, polisomnografi verisi de hipnogram üzerinden 0: uyku 1: uyanıklık olacak şekilde eş zamanlı kodlandı. Polisomnografi verisi altın standart olarak kabul edildi. Aktigrafi verisi düşük, orta, yüksek ve otomatik eşik değerlere göre polisomnografi verisi ile karşılaştırıldı. Tüm eşik değerlerde uyum oranı,

duyarlılık, özgüllük, uyku için pozitif kestirim değeri, uyanıklık için pozitif kestirim değeri belirlendi. Aktigrafi değerlendirmesinde düzeltilmiş 6. aydaki preterm bebekler için en uyumlu eşik değer belirlendi.

Aktigrafinin 'uyku' olarak doğru şekilde belirlediği epok sayısı/polisomnografide uyku olarak belirlenen toplam epok sayısı duyarlılık olarak hesaplandı. Aktigrafinin 'uyanıklık' olarak doğru şekilde belirlediği epok sayısı/ polisomnografide uyku olarak belirlenen toplam epok sayısı özgüllük olarak hesaplandı. Uyum oranı olarak, hem polisomnografinin hem aktigrafinin uyku olarak değerlendirdiği ve hem polisomnografinin hem aktigrafinin uyanıklık olarak değerlendirdiği verinin tüm veriye oranı kabul edildi. Uyku için pozitif kestirim değeri, aktigrafinin uyku olarak tanımladığı değerlendirmelerin polisomnografi altın standartına göre doğru bulunma oranı olarak belirlendi. Uyanıklık için pozitif kestirim değeri, aktigrafinin uyanıklık olarak tanımladığı değerlendirmelerin polisomnografi altın standartına göre doğru bulunma oranı olarak belirlendi.

Toplam olarak 3049 dakikalık kayıt süresi, 30 saniyelik 6098 sayıda epok validasyon için değerlendirildi. İstatistiksel analizler SPSS Statistics for Windows, Version 17.0. Chicago:SPSS Inc programı ile gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi kullanıldı. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanıldı. Polisomnografi ve aktigrafi arasındaki uyuma Kappa analizi ile bakıldı. Kappa uyum analizine göre $0.21 \leq k \leq 0.4$ ortanın altında uyum olarak, $0.41 \leq k \leq 0.6$ aralığı orta düzeyde uyum olarak tanımlandı. Bland Altman grafikleri MedCalc Version 20.011 programı ile oluşturuldu. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Sosyodemografik Özellikler

Çalışmaya MÜTF YYBÜ 3. düzeyde takip edilen 28-34 GH arasında doğmuş 16 kafein tedavisi almamış, 12 kafein tedavisi almış 28 preterm bebek dahil edilerek, değerlendirmeler düzeltilmiş 6. ayda yapıldı. Çalışmaya katılan bebeklerin tanımlayıcı özellikleri Tablo 1 ve 2'de özetlendi.

Tablo 1. Preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri

	Kafein tedavisi almamış (n=16)	**Kafein tedavisi almış (n=12)**	***p****
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	8 (%50)	7 (%58.3)	0.662
Kız	8 (%50)	5 (%41.7)	
Doğum sırası, n (%)			0.961
En küçük	9 (%56.3)	7 (%58.3)	
İkiz veya üçüz	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
Tek çocuk	6 (%37.5)	4 (%33.3)	
Doğumda gestasyon yaşı (hafta)	32.8 ± 1.5 33.3 [31.3-34.1]	29.4 ± 1.4 29.5 [28-30.8]	<0.001
APGAR puanı			
1.dakika	7.1 ± 1.6 7.5 [6-8]	5.2 ± 1.2 5 [5-5.5]	0.003
5.dakika	8.3 ± 1.5 8.5 [7.5-9.5]	6.6 ± 1.3 7 [6-7]	0.005
NTISS puanı	5.1 ± 0.9 4.9 [4.5-5.9]	6.3 ± 0.6 6.3 [6.1-6.7]	<0.001
Doğum şekli, n (%)			
NSD	4 (%25)	3 (%25)	1
Sezeryan	12 (%75)	9 (%75)	
Doğum ölçümleri			
Tartı (gram)	2099.1 ± 563.1 2050 [1755- 2452.5]	1263.8 ± 214.4 1207.5 [1095- 1462.5]	<0.001
Boy (cm)	44.5 ± 3.3 45 [42.5- 46.5]	38.5 ± 2.9 39 [36.3- 41]	<0.001
Baş çevresi (cm)	31.3 ± 2.5 31.6 [30- 32.8]	26.9 ± 1.8 27 [25.8- 28.3]	<0.001

*Mann Whitney U Testi
Sürekli veriler ortalama± standart sapma ve ortanca köşeli parantez çeyrekler arası aralık olarak ifade edilmiştir.
NTISS: Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System

Tablo 2. Preterm bebeklerin demografik ve klinik özellikleri- 2

	Kafein tedavisi almamış (n=16)	**Kafein tedavisi almış (n=12)**	***p****
Doğum ölçümü Z skorları			
Tartı	0.4 ± 0.9	0.2 ± 1.1	
	0.5 [0.3-0.9]	0.2 [-0.3-0.9]	0.444
Boy	0.6 ±1.1	-0.02 ± 0.8	
	0.6 [0.3-1.4]	-0.04 [-0.7-0.4]	0.037
Baş çevresi	0.8 ± 1	0.1 ± 1	
	0.9 [0.3-1.1]	0.3 [-0.9-0.9]	0.202
Çalışma sırasında düzeltilmiş yaş	27.9 ± 3.2	27.6 ± 4.1	
	27 [26-30]	26.5 [26-29]	0.812
Çalışma sırasında ölçümleri			
Tartı (gram)	7933.8 ± 1438	7590.8 ± 980	
	8175 [6625 - 8965]	7475 [6850 -8200]	0.341
Boy (cm)	68.3 ± 4.8	67.8 ± 2.5	
	68 [65 -72]	67.5 [66 -70]	0.726
Baş çevresi (cm)	43.3 ± 1.8	42.4 ± 1.7	
	43.8 [42 – 44.8]	42 [41 - 43.8]	0.118
Çalışma sırasında Z skorları			
Tartı	0.03 ± 1.4	-0.4 ± 0.9	
	-0.03 [-1.2-1.3]	-0.3 [-0.9- (-0.02)]	0.307
Boy	0.3 ± 1.4	0.1 ± 1	
	0.3 [-0.7-1.7]	-0.1 [-0.4- 0.9]	0.516
Baş çevresi	-0.1 ± 1.2	-0.9 ± 1.4	
	0.1 [-0.5-0.5]	-1 [-2.1-0.3]	0.104
Anne yaşı, n (%)			*0.751*
<21 yaş	2 (%12.5)	1 (%8.3)	
25-29 yaş	1 (%6.3)	-	
30-34 yaş	4 (%25)	5 (%41.7)	
35-39 yaş	3 (%18.8)	1 (%8.3)	
40-44 yaş	5 (%31.3)	3 (%25)	
45-49 yaş	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
>50 yaş	-	1 (%8.3)	
Anne eğitim durumu, n (%)			*0.365*
Lise mezunu değil	8 (%50)	3 (%25)	
Lise mezunu	5 (%31.3)	4 (%33.3)	
Üniversite mezunu	2 (%12.5)	4 (%33.3)	
Cevaplanmadı	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
Anne çalışma durumu, n (%)			*0.470*
Kısmi zamanlı çalışan	1 (%6.3)	2 (%16.6)	
Doğum izninde	1 (%6.3)	3 (%25)	
Ev hanımı	14 (%87.6)	7 (%58.3)	

*Mann Whitney U Testi

Sürekli veriler ortalama± standart sapma ve ortanca köşeli parantez çeyrekler arası aralık olarak ifade edilmiştir.

Kafein tedavisi alan bebeklerin gestasyon haftası (29.1±1.8) kafein tedavisi almayanlardan (32.8±1.5) anlamlı olarak daha düşük olma sebebi hastanemiz YYBÜ'nde <30 GH doğan preterm bebeklerin tamamına kafein tedavisi uygulanmasıdır. Bu nedenle kontrol grubu olarak kafein tedavisi alan gruba gestasyonel hafta olarak en yakın grup olan 30-34 GH'da doğan preterm bebekler seçilmiştir.

Kafein tedavisi alan preterm bebeklerin gestasyon haftası nedeniyle uzun YYBÜ yatışı, uzun antibiyoterapi süresi ve uzun mekanik ventilasyon desteği ihtiyacı nedeniyle NTISS puanlarının kafein tedavisi almayan bebeklere göre anlamlı daha yüksek olduğu görüldü.

Doğumda preterm bebeklerin tartı, boy, baş çevresi değerleri arasında gestasyon haftasına bağlı anlamlı fark varken, çalışma sırasında (düzeltilmiş 6.ayda) değerlendirilen kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin tartı, boy ve baş çevresi değerleri ve bu değerlerin z skorları arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 1).

Tablo 3. BISQ'e göre kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin karşılaştırılması

	Kafein tedavisi almamış (n=16) n (%)	**Kafein tedavisi almış (n=12) n (%)**	***p****
Çocuğunuz uyku sırasında horlar mı?			
Hiçbir zaman	11 (%68.8)	7 (%58.3)	
Bazen	5 (%31.3)	4 (%33.4)	
Her zaman	-	1 (%8.3)	
Çocuğunuz çoğu zaman nerede uyur?			
Ebeveyn odasında	16 (%100)	11 (%91.7)	
Kendi odasında	-	1 (%8.3)	
Çocuğunuz çoğu zaman hangisinde uyur?			
Beşik	11 (%68.8)	11 (%91.7)	
Kendi yatağı	4 (%25)	-	
Ebeveyn yatağı	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
Çocuğunuz çoğu zaman hangi pozisyonda uyur?			
Yüz üstü	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
Yan	5 (%31.3)	3 (%25)	
Sırt üstü	10 (%62.5)	8 (%66.7)	
Çocuğunuz hangi sıklıkla tamı tamına aynı yatma rutinine sahiptir?			
Haftada 1-2 gece	1 (%6.3)	-	
Haftada 3-4 gece	3 (%18.8)	-	
Haftada 5-6 gece	8 (%50)	6 (%50)	
Her gece	4 (%25)	6 (%50)	
Çocuğunuzun uyuması ne kadar uzun sürer?			
5 dakikadan az	-	2 (%16.7)	
5-15 dakika	13 (%81.3)	7 (%58.3)	
16-30 dakika	2 (%12.5)	3 (%25)	
>1 saatten fazla	1 (%6.3)	-	
Yatma zamanı çocuğunuz için ne kadar zordur?			
Çok kolay	8 (%50)	6 (%50)	
Bir dereceye kadar kolay	5 (%31.3)	5 (%41.7)	
Ne kolay ne zor	2 (%12.5)	-	
Bir dereceye kadar zor	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
Gece uykuya dalmasında zorlanma ne sıklıkla olur?			
Haftada 3-4 gece	3 (%18.8)	-	
Haftada 1-2 gece	4 (%25)	2 (%16.7)	
Ayda 1-3 gece	5 (%31.3)	3 (%25)	
Ayda <1 kere	2 (%12.5)	4 (%33.3)	
Hiçbir zaman	2 (%12.5)	3 (%25)	
	-		

Tablo 3. BISQ'e göre kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin karşılaştırılması (devam)

	Kafein tedavisi almamış (n=16) n (%)	**Kafein tedavisi almış (n=12) n (%)**	***p****
Çocuğunuz gece boyunca ne kadar sıklıkla uyanır?			
Her gece	6 (%37.5)	3 (%25)	
Haftada 5-6 gece	7 (%43.8)	5 (%41.7)	
Haftada 3-4 gece	-	2 (%16.7)	
Haftada 1-2 gece	-	1 (%8.3)	
Ayda <1 kere	1 (%6.3)	-	
Hiçbir zaman	2 (%12.5)	1 (%8.3)	
Gece ne kadar iyi uyur?			
Çok iyi	5 (%31.3)	6 (%50)	
İyi	7 (%43.8)	6 (%50)	
Oldukça iyi	4 (%25)	-	
Çocuğunuzun uykusunu problem olarak görüyor musunuz?			
Küçük bir sorun	3 (%18.8)	1 (%8.3)	
Hiç sorun değil	13 (%81.3)	11 (%91.7)	
BISQ[1] kriterlerine göre uyku sorunu			0.662*
Uyku sorunu (+)	5 (%31.2)	2 (%16.7)	
Uyku sorunu (-)	11 (%68.8)	10 (%83.3)	

BISQ'e göre sadece 1 hastanın ebeveyni uyku sırasında bebeğinin horlaması olduğu ifade ederken bu hastanın AHİ oranı <1 olarak saptandı ve hastada uyku apne sendromu saptanmadı. Preterm doğan kafein tedavisi almayan bebeklerin tamamı, kafein tedavisi alan bebeklerin %91.7'si ebeveyn odasında, sadece 1 preterm bebeğin kendi odasında (%8.3) uyuduğu saptandı (Tablo 3). Preterm bebeklerin çoğunluğunun kendi beşiği veya kendi yatağında uyuduğu saptandı. Ankete göre ebeveynler, kafein tedavisi almayan bebeklerin %62.5'inin, kafein tedavisi alan bebeklerin %66.7'sinin sırt üstü uyuduğunu ifade etti (Tablo 3). Kafein tedavisi almayan bebeklerin sadece 1'inin (%6.3) uyumasının 1 saatten daha fazla sürdüğü ifade edilirken, çalışmaya katılan diğer tüm bebeklerin uyumasının <30 dakika sürdüğü belirlendi (Tablo 3).

Ebeveynlerin çoğu çocuğunun gece iyi uyuduğunu ifade etti. Çocuğunun uykusunu belirgin bir sorun olarak tanımlayan ebeveyn olmadı. Bebeği kafein tedavisi alan ebeveynlerden 1 kişi (%8.3), bebeği kafein tedavisi almayan ebeveynlerden 3 kişi (%18.8) çocuğunun uykusunu küçük bir sorun olarak tanımladı (Tablo 3).

Kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında BISQ'e göre uyku sorunu açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 3). BISQ değerlendirmesi ile kafein tedavisi alan ve almayan bebeklerin ebeveynlere göre uyku parametrelerinin değerlendirmesi Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. BISQ'e göre kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin uyku-uyanıklık verilerinin karşılaştırılması

	Kafein tedavisi almayan (n=16) Ortalama ± SS	**Kafein tedavisi alan (n=12) Ortalama ± SS**	***p****
Gece toplam uyku süresi (dakika)	579.4 ± 70.8	590 ± 73.9	0.703
Gündüz toplam uyku süresi (dakika)	170.6 ± 91.5	222.5 ± 90	0.147
Toplam uyku süresi (dakika)	750 ± 96.7	812.5 ± 108.9	
Gece uyanma sıklığı	2.6 ± 1.8	1.8 ± 1.4	0.216
WASO (dakika)	35.3 ± 23.3	37.1 ± 56.6	0.910
Gece iki uyanma arası en uzun uyku süresi (dakika)	281.3 ± 181	363 ±138.6	0.207
Gündüz kestirme sayısı	2.8 ± 0.7	2.7 ± 0.9	0.781
Uyku rutini başlangıcı (saat)	21:30 ± 0:50	21:06 ± 0:55	
Uyku başlangıcı (saat)	21:39 ± 0:51	21:11 ± 0:51	

*Bağımsız gruplar T-testi (SS: Standart Sapma)

4.2. Uyku Verileri

4.2.1. Aktigrafi

72 saatlik aktigrafi sonuçlarına göre toplam uyku süresi, gece ve gündüz uyku süresi, uyku latansı, uyku etkinliği, WASO, uyanma sayısı dört ayrı eşik değerde hesaplanarak kafein tedavisi alan ve almayan bebekler karşılaştırıldı. Dört ayrı eşik değerde de kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında uyku parametreleri açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5. Aktigrafide düşük-orta-yüksek ve otomatik eşik değerdeki uyku-uyanıklık verileri

	Düşük eşik değer Ortalama ± SS Ortanca [ÇAA]			**Orta eşik değer Ortalama ± SS Ortanca [ÇAA]**			**Yüksek eşik değer Ortalama ± SS Ortanca [ÇAA]**			**Otomatik eşik değer Ortalama ± SS Ortanca [ÇAA]**		
	Kafein (-) (n=16)	**Kafein (+) (n=12)**	***p****	**Kafein (-) (n=16)**	**Kafein (+) (n=12)**	***p****	**Kafein (-) (n=16)**	**Kafein (+) (n=12)**	***p****	**Kafein (-) (n=16)**	**Kafein (+) (n=12)**	***p****
Toplam Uyku Süresi (dakika)	629 ± 52 639 [591-671]	637 ± 63 651[601-705]	*0.640*	670 ± 49 675 [631-716]	678 ± 57 689 [625-739]	*0.755*	699 ± 50 703 [667-740]	709 ± 53 709 [649-765]	*0.795*	749 ± 48 745 [723-778]	756 ± 53 763 [705-780]	*0.856*
Gece Uyku Süresi (dakika)	458 ± 72 460 [407-502]	432 ± 68 419 [402-491]	*0.406*	490 ± 71 512 [435-528]	462 ± 67 443 [421-525]	*0.364*	514 ± 72 536[453-549]	484 ± 66 466 [436-548]	*0.364*	553 ± 76 569 [482-598]	519 ± 67 496 [477-570]	*0.287*
Gündüz Uyku Süresi (dakika)	171 ± 56 169 [143-232]	205 ± 48 190 [175-232]	*0.253*	180 ± 59 176 [147-241]	216 ± 50 200 [186-254]	*0.177*	185 ± 61 183 [150-248]	225 ± 51 216 [194-273]	*0.119*	196 ± 64 195 [154-257]	236 ± 60 241 [199-296]	*0.139*
Uykuya Dalmakta Gecikme (dakika)	7 ± 4 7 [3-10]	6 ± 4 6 [2-8]	*0.421*	7 ± 4 7 [3-10]	6 ± 4 6 [2-8]	*0.483*	7 ± 4 7 [3-10]	6 ± 4 6 [2-8]	*0.484*	7 ± 5 7 [3-10]	6 ± 4 6 [2-8]	*0.484*
Uyku Etkinliği (%)	78 ± 5 77 [76 -82]	79 ± 7 81 [72-84]	*0.697*	84 ± 4 83 [81-87]	84 ± 5 85 [79-88]	*0.622*	88 ± 3 87 [85-90]	88 ± 5 89 [86-92]	*0.484*	95 ± 2 95 [93-96]	94 ± 3 95 [94-96]	*0.897*
WASO (dakika)	109 ± 30 107 [89-128]	101 ± 40 85 [71-128]	*0.324*	79 ± 21 78 [63-89]	71 ± 34 55 [49-94]	*0.171*	53 ± 17 54 [42-63]	48 ± 30 38 [28-64]	*0.223*	14 ± 9 11 [7-20]	14 ± 19 8 [6-14]	*0.253*
Uyanma Sayısı (dakika)	83 ± 19 86 [67-99]	77 ± 19 66 [63-88]	*0.364*	78 ±14 75 [69-89]	75 ± 19 71 [57-95]	*0.678*	65 ± 13 68 [56-74]	65 ± 18 66 [44-75]	*0.938*	25 ± 14 21 [17-29]	21 ± 14 16 [14-25]	*0.311*

*Mann Whitney U Testi
SS: Standart Sapma
ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık
WASO: Wake After Sleep Onset
-Sürekli veriler ortalama± standart sapma ve ortanca köşeli parantez çeyrekler arası aralık olarak ifade edilmiştir.

Aktigrafi uyku parametreleri kafein kümülatif doza göre değerlendirildiğinde dört ayrı eşik değerde yapılan karşılaştırmada kafein dozuna göre uyku parametrelerinde anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Kafein kümülatif dozuna göre farklı eşik değerlerde uyku parametrelerinin değerlendirilmesi

	Düşük Eşik Değer		**Orta Eşik Değer**		**Yüksek Eşik Değer**		**Otomatik Eşik Değer**	
	r	***p****	**r**	***p****	**r**	***p****	**r**	***p****
Toplam Uyku Süresi (dakika)	0.236	*0.484*	0.245	*0.467*	0.068	*0.842*	-0.073	*0.832*
Gece Uyku Süresi (dakika)	0.282	*0.401*	0.064	*0.853*	0.109	*0.749*	0.014	*0.968*
Gündüz Uyku Süresi (dakika)	-0.127	*0.709*	-0.064	*0.853*	-0.064	*0.853*	-0.100	*0.770*
Uykuya Dalmakta Gecikme (dakika)	-0.036	*0.915*	-0.036	*0.915*	-0.036	*0.915*	-0.036	*0.915*
Uyku Etkinliği (%)	0.182	*0.593*	0.127	*0.709*	-0.082	*0.811*	-0.400	*0.223*
WASO (dakika)	-0.227	*0.502*	-0.245	*0.467*	-0.073	*0.832*	-0.200	*0.555*
Uyanma Sayısı (dakika)	0.151	*0.658*	0.064	*0.853*	-0.091	*0.790*	-0.535	*0.090*

*Spearman Korelasyon Testi
WASO: Wake After Sleep Onset

4.2.2. Aktigrafi - polisomnografi karşılaştırması

Çalışmada 30 saniyelik 6098 epok (3049 dakika) değerlendirildi. Polisomnografideki 2206 dakikalık (%72) uyku, 843 dakikalık (%28) uyanıklık verisi eş zamanlı aktigrafi ile dört ayrı eşik değerde ikili kodlama sistemi (uyku: 1, uyanıklık: 0) ile kodlandı. İkili sistemden elde edilen veri ile duyarlılık, özgüllük, uyku için pozitif kestirim değeri, uyanıklık için pozitif kestirim değeri, uyum oranları her bir eşik değer için hesaplanarak Tablo 7'de gösterildi. En yüksek duyarlılığa (%91,07), en yüksek uyanıklık için pozitif kestirim değerine (%63,65) ve en yüksek uyum oranına (%77,21) otomatik eşik değerde ulaşıldı. En yüksek özgüllük (%80,37) ve en yüksek uyku için pozitif kestirim değerine (%90,52) ise düşük eşik değerde ulaşıldı (Tablo 7).

Tablo 7. Aktigrafi ve polisomnografiden elde edilen verilerin eşik değerlere göre duyarlılık, özgüllük, uyku ve uyanıklık için pozitif kestirim değeri ve uyum oranları

Aktigrafi Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Kestirim Değeri (Uyku) (%)	Pozitif Kestirim Değeri (Uyanıklık) (%)	Uyum Oranı (%)
Düşük Eşik Değer	71.65	80.37	90.52	52	74.06
Orta Eşik Değer	76.34	74.50	88.68	54.61	75.83
Yüksek Eşik Değer	79.96	69.40	87.24	56.96	77.04
Otomatik Eşik Değer	91.07	40.93	80.14	63.65	77.21

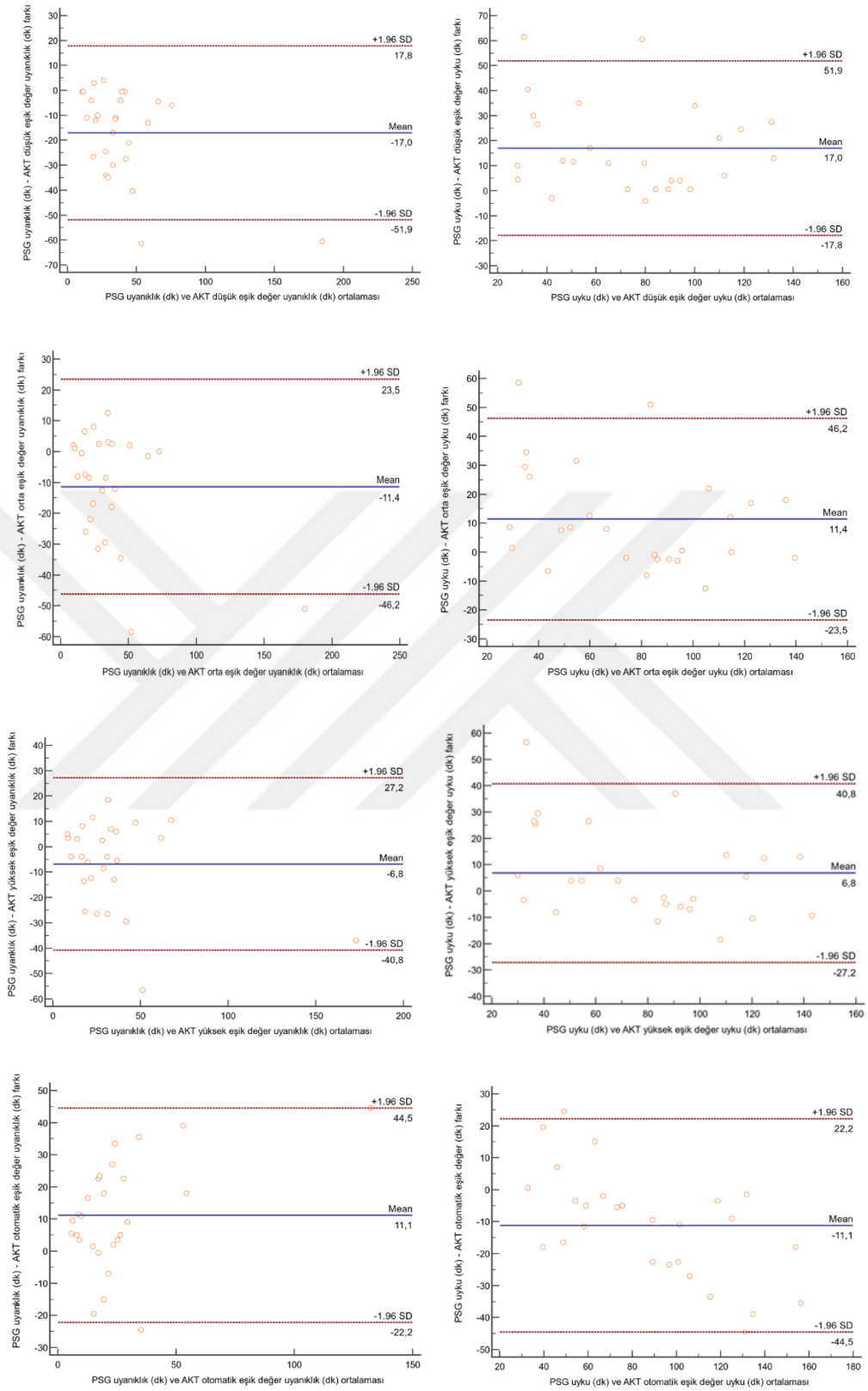
Aktigrafi ve polisomnografi uyku uyanıklık kayıt süreleri Kappa uyum analizi ile değerlendirildi. Kappa uyum analizine göre PABAK (Prevalance and Bias Adjusted Kappa) değerlerine bakıldığında tüm eşik değerlerde orta düzeyde uyum olduğu görüldü. Polisomnografi ile en yüksek uyum, aktigrafi otomatik eşik değerde ve ikinci en yüksek uyum yüksek eşik değerde saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. Aktigrafi uyku-uyanıklık verisinin farklı eşik değerlerde polisomnografi ile uyumunun kappa uyum analizi ile değerlendirilmesi

Aktigrafi	Polisomnografi		κ[1]	PABAK[2]	*p*
	Uyku	Uyanıklık			
Düşük eşik değer			0.445	0.481	*<0.001*
Uyku	3161	331			
Uyanıklık	1251	1355			
Orta eşik değer			0.457	0.517	*<0.001*
Uyku	3368	430			
Uyanıklık	1044	1256			
Yüksek eşik değer			0.462	0.540	*<0.001*
Uyku	3528	516			
Uyanıklık	884	1170			
Otomatik eşik değer			0.360	0.544	*<0.001*
Uyku	4018	996			
Uyanıklık	394	690			

[1]Cohen's kappa, [2]Prevalance and Bias Adjusted Kappa

Aktigrafi uyku-uyanıklık süreleri dört farklı eşik değerde polisomnografi ile Bland Altman yöntemiyle karşılaştırıldı. Her eşik değerde uyku ve uyanıklık verileri için saçılım grafiği çizildi. Ortalamalar ve farklar arasındaki ilişki ±1.96 SD uyum sınırları arasında dağılıma göre belirlendi. Sonuçların %95'inin uyum sınırları içinde olması ortalama ve farklar arasında ilişki olduğunu gösterdi (Şekil 2).



PSG: Polisomnografi, AKT: Aktigrafi, SD: Standart Deviasyon

Şekil 2. Aktigrafi Uyku-Uyanıklık Verilerinin Farklı Eşik Değerlerde Polisomnografi İle Uyumunun Bland Altmann Yöntemi İle Değerlendirilmesi

Bland Altman Grafikleri'ne göre polisomnografi ve aktigrafi otomatik eşik değer uyku ve uyanıklık verilerinin (p=0.002) birbirinin yerine kullanılabileceği sonucuna ulaşıldı (Şekil 2).

4.2.3. Polisomnografi

Kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında polisomnografi ölçümü süresince toplam uyku süresi, WASO süresi, uyku latansı, uyku etkinliği, uyanma sıklığı, uyku fazlarının süresi ve uyku fazlarının toplam uyku süresine oranları arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9). Ayrıca AHİ, ODİ, OAHİ, SAHİ oranları arasında kafein tedavisi alan ve almayan grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). Uyku apne derecesi, OUSAS sınıflaması, santral apne derecesine göre yapılan sınıflamalarda kafein tedavisi yönünden preterm bebekler arasında fark saptanmadı (Tablo 9). Polisomnografi boyunca ortalama satürasyon, en düşük satürasyon değerleri de birbirine benzer bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin polisomnografi uyku parametrelerinin karşılaştırılması

	Kafein tedavisi almayan (n=16)	**Kafein tedavisi alan (n=12)**	***p****
Toplam kayıt süresi (dakika)	114.8 ± 52.8 108.8 [69.7-157.8]	112.8 ± 63.2 89.1 [74-148.5]	*0.853*
WASO (dakika)	24.1 ± 20.8 17.8 [7.2-34.4]	32.5 ± 39 16.9 [11.1-37]	*0.853*
Toplam uyku süresi (TUS) (dakika)	84.8 ± 40.2 81.5 [51-116]	71.5 ± 28.3 68.3 [49.8-95.8]	*0.501*
Uyku latansı (dakika)	5.9 ± 5.7 4.5 [2-8.2]	8.7 ± 7.6 7.5 [2.8-11.5]	*0.353*
Uyku etkinliği (%)	74.6 ± 12.5 78.7 [67.4-84.3]	68.1 ± 15.4 68.2 [57.8-80.4]	*0.210*
Uyanma sıklığı	4.7 ± 3.8 3 [2-7]	4.8 ± 3 5 [2-7]	*0.815*
NREM 1 (dakika)	6.6 ±9.1 3 [2.5-5.3]	4.6 ± 3.9 3.5 [1-7.8]	*0.816*
NREM 1/TUS (%)	7 ± 6 4.8 [3.3-9.7]	6.9 ± 6.2 4.8 [1.5-11.9]	*0.763*

Tablo 9. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin polisomnografi uyku parametrelerinin karşılaştırılması (devam)

	Kafein tedavisi almayan (n=16)	**Kafein tedavisi alan (n=12)**	***p****
NREM 2 (dakika)	39.1 ± 19 31 [28.3-61.3]	34 ± 17.3 31.3 [23.5-37.3]	*0.745*
NREM 2/TUS (%)	51.2 ± 16.7 42.7 [40.2-58.1]	48.2 ± 15 52 [33.3-56.8]	*0.745*
NREM 3 (dakika)	28 ± 15.2 25.8 [20-37.5]	25.5 ± 14.6 21 [17.5-29.8]	*0.318*
NREM 3/TUS (%)	35.7 ± 17.4 34.1 [26.9-52.5]	35.4 ± 11.7 33.4 [27.8-46.4]	*0.728*
REM (dakika)	6.4 ± 7.3 3.3 [0-11]	7.5 ± 5.5 7.5 [2.5-11.8]	*0.509*
REM/TUS (%)	7.3 ± 8.2 5.3 [0-12]	9.5 ± 6.1 11.8 [4.5-14.2]	*0.278*
AHİ oranı	3.3 ± 2.9 2.3 [1.4-4.9]	4.4 ± 7.4 1.5 [0.2-4.1]	*0.450*
SAHİ oranı	2.6 ± 2.8 1.6 [0.9-3.8]	2.8 ± 4.2 1.1 [0-3.6]	*0.507*
OAHİ oranı	0.9 ± 1.3 0 [0-1.35]	0.7 ± 1.4 0 [0-0.6]	*0.568*
ODİ oranı	3.6 ± 3.4 2.7 [1.5-4.7]	5.7 ± 8.3 2.4 [0-7.7]	*0.873*
Ortalama satürasyon	97.6 ± 1 98 [96.8-98.2]	96.8 ± 1.4 97.6 [95.4-98]	*0.134*
En düşük satürasyon	91.1 ± 7.1 92.5 [87.5-96]	92.8 ± 3.8 94 [89-96]	*0.762*

*Mann Whitney U Testi
AHİ: Apne Hipopne İndeksi
SAHİ: Santral Apne Hipopne İndeksi
ODİ: Oksijen Desatürasyon İndeksi
OAHİ: Obstruktif Apne Hipopne İndeksi
WASO: Wake After Sleep Onset
NREM: Non-Rapid Eye Movement
REM: Rapid Eye Movement
TUS: Toplam Uyku Süresi
Sürekli veriler ortalama± standart sapma ve ortanca köşeli parantez çeyrekler arası aralık olarak ifade edilmiştir.

SAHİ oranı >5 olan bebekler santral apne sendromu mevcut şeklinde, SAHİ oranı<5 olan bebekler santral apne sendromu yok şeklinde gruplandı (Tablo 10).

Kafein tedavisi almayan bebeklerin 2'sinde ve kafein tedavisi alan preterm bebeklerin 2'sinde santral uyku apne sendromu saptandı.

Son tanı değerlendirmesinde AHİ oranı temel alındı. AHİ< 1 normal, AHİ: 1-5 hafif uyku apne sendromu, AHİ: 5-10 orta uyku apne sendromu, AHİ >10 ağır uyku apne sendromu olarak sınıflandı. Değerlendirmede kafein tedavisi almayan bebeklerden 3 preterm bebekte orta uyku apne sendromu, 1 bebekte ağır uyku apne sendromu saptandı. Kafein tedavisi alan bebeklerden 2 bebekte ağır uyku apne sendromu saptandı (Tablo 10). Ağır uyku apne sendromu saptanan bebekler Kulak Burun Boğaz Hekimi tarafından değerlendirildi ve hiçbirinde apneye neden olabilecek anatomik bozukluk saptanmadı. Santral apne etyolojisine yönelik Çocuk Nöroloji değerlendirmesinde hiçbir bebeğin EEG'sinde nöbet aktivitesi saptanmadı. Ağır uyku apne sendromu saptanan bebekler asemptomatik olmaları nedeniyle takibe alındı ve 6 ay sonra tekrar polisomnografi değerlendirmesi yapıldı. Bu bebeklerin kontrol polisomnografi değerlendirmelerinde santral apne indekslerinin (SAHİ) <5 olduğu tespit edildi ve tanılarının hafif uyku apne sendromuna gerilediği görüldü.

OUSAS sınıflaması için OAHİ oranı temel alındı. OAHİ< 1 normal, 1-5 hafif dereceli OUSAS (Obstruktif Uyku Apne Sendromu), 5-10 orta dereceli OUSAS, >10 ağır dereceli OUSAS olarak sınıflandı. OAHİ oranlarına göre sınıflanan bebeklerin tamamı normal veya hafif obstruktif apne sınıfında yer aldı (Tablo 10).

Tablo 10. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin uyku apne sınıflaması ile karşılaştırılması

	Kafein tedavisi almayan (n=16)	**Kafein tedavisi alan (n=12)**	*p**
Uyku Apne Sendromu			*0.311**
Normal	3 (%18.8)	4 (%33.3)	
Hafif	9 (%56.3)	6 (%50)	
Orta	3 (%18.8)		
Ağır	1 (%6.3)	2 (%16.7)	
Santral apne			*0.755**
Yok	14 (%87.5)	10 (%83.3)	
Var	2 (%12.5)	2 (%16.7)	
OUSAS			*0.662**
Normal	11 (%68.8)	10 (%82.3)	
Hafif	5 (%31.3)	2 (%16.7)	

*Ki-Kare Testi
OUSAS: Obstruktif Uyku Apne Sendromu

4.3. Nörogelişimsel Değerlendirme İle İlgili Veriler

Çalışmaya katılan preterm bebekler, düzeltilmiş 6.ayda Erken Gelişim Evreleri Envanteri (EGE), Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği ve Hammersmith Nörolojik muayenesi ile değerlendirildi. Kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında Bayley Gelişim Testi puanı ve Erken Gelişim Envanteri puanına göre anlamlı fark saptanmazken, Hammersmith Nörogelişimsel Testi puanı kafein alan bebeklerde anlamlı olarak daha düşük bulundu (Tablo 11). Ancak gestasyon haftasının etkisi ortadan kaldırıldığında kafein alımı Hammersmith puanına etkisiz bulundu.

EGE puanına göre gruplandığında kafein tedavisi almayan preterm bebeklerin %62.5'i, kafein tedavisi alan preterm bebeklerin %58.3'ü normal olarak saptandı. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebekler arasında EGE puanına göre gruplamada anlamlı fark saptanmadı. Kafein tedavisi almayan bebeklerin %31.3'ü, kafein tedavisi alan bebeklerin %33.3'ü düşük riskli olarak saptandı (Tablo 11). Hem kafein tedavisi alan hem de kafein tedavisi almayan grupta sadece 1 bebek yüksek riskli olarak saptandı (Tablo 11). Düşük risk ve yüksek risk saptanan preterm bebekler gelişim uzmanı ile takibe alındı.

Hammersmith nörolojik muayenesi puanları gruplandığında kafein tedavisi almayan bebeklerin 13 bebek (%81.3) normal, 3 bebek (%18.8) düşük riskli saptandı. Kafein tedavisi alan bebekler arasında 7 preterm bebek (%58.3) normal, 5 preterm bebek (%41.7) düşük riskli bulundu (Tablo 11). Yüksek risk grubunda hiçbir bebek saptanmadı. Düşük riskli bebeklerin Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği takiplerine daha yakın aralıklarla devam edildi. Bayley Gelişim Testi toplam puanı sonuçlarına göre, hem kafein tedavisi alan hem kafein tedavisi almayan bebeklerin gelişimi yaşına uygun olarak saptandı.

Tablo 11. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin nörogelişimlerinin karşılaştırılması

	Kafein tedavisi almayan	**Kafein tedavisi alan**	***p*[1]**
EGE toplam puan	274.7±18.7 270 [260-290]	271.7±25 278 [253-295]	*0.871*[1]
EGE gruplama			*0.965*[2]
Normal	10 (%62.5)	7 (%58.3)	
Düşük risk	5 (%31.3)	4 (%33.3)	
Yüksek risk	1 (%6.3)	1 (%8.3)	
EGE İletişim puanı	56.6±4.4 60 [53-60]	58±4 60 [58-60]	*0.353*[1]
EGE Kaba Motor puanı	52±9.5 58 [43-60]	50.4±9.2 53 [43-60]	*0.593*[1]
EGE İnce Motor puanı	58.4±4.4 60 [60]	56.3±6.4 60 [53-60]	*0.219*[1]
EGE Problem Çözme puanı	55.3±5.6 60 [50-60]	54.2±8.2 60 [48-60]	*0.835*[1]
EGE Sosyal Gelişim puanı	52.5±6.1 50 [50-60]	52.9±8.7 58 [45-60]	*0.658*[1]
Bayley* Bilişsel puan	99.4±3.6 100 [95-100]	100.8±3.6 100 [100-105]	*0.289*[1]
Bayley* Dil Gelişim puanı	102.9±4.5 103 [103-105]	103.5±8.5 105 [100-106]	*0.772*[1]
Bayley* Motor Gelişim puanı	101.6±6.9 100 [97-197]	104.4±10.7 100 [99-112]	*0.569*[1]
Bayley* toplam puanı			
Normal	16 (%100)	12 (%100)	
Hammersmith puanı	72.9±4.3	68.7±4.4	***0.011***[1]
Hammersmith grubu			*0.184*[2]
Normal	13 (%81.3)	7 (%58.3)	
Düşük risk	3 (%18.8)	5 (%41.7)	

[1]Mann Whitney U Testi
[2]Ki-Kare Testi
EGE: Erken Gelişim Envanteri
*Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği
Sürekli veriler ortalama± standart sapma ve ortanca köşeli parantez çeyrekler arası aralık olarak ifade edilmiştir.

Kafein kümülatif dozuna göre değerlendirilen preterm bebeklerde ise, Bayley Gelişim Testi puanı, Erken Gelişim Envanteri puanı ve Hammersmith Nörolojik Değerlendirme puanında Spearman Korelasyon Testi'ne göre anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Kafein kümülatif doza göre preterm bebeklerin nörogelişimlerinin karşılaştırılması

	Kafein kümülatif doza göre	
	R	***p****
EGE toplam puan	0.317	*0.315*
EGE İletişim puanı	-0.028	*0.932*
EGE Kaba Motor puanı	0.268	*0.399*
EGE İnce Motor puanı	0.438	*0.154*
EGE Problem Çözme puanı	0.309	*0.329*
EGE Sosyal Gelişim puanı	0.023	*0.944*
Bayley Bilişsel puanı	0.481	*0.113*
Bayley Dil Gelişim puanı	0.474	*0.120*
Bayley Motor Gelişim puanı	0.349	*0.266*
Hammersmith puanı	-0.446	*0.146*

*Spearman Korelasyon Testi
EGE: Erken Gelişim Envanteri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebekler arasında uyku parametreleri ve nörogelişimsel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız preterm bebeklerin kafein tedavisi kesildikten erken dönemde kafeinin uyku üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Yenidoğan döneminde kafein tedavisinin uykuya etkisini inceleyen az sayıda mevcut çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir. Curzi-Dascalova ve arkadaşları Fransa'da 32-33 GH'da doğan ve 33-34 postmenstrüel haftadaki kafein tedavisi idame dönemindeki YYBÜ'de takibi devam edilen 15 preterm bebeği kafein tedavisinin uykuya etkisini polisomnografi ile incelemiştir. Çalışmada toplam uyku süresi açısından preterm bebekler arasında anlamlı fark bulunmamıştır [87]. Marcus ve arkadaşları tarafından kafein tedavisinin uzun dönem etkilerini incelemeyi amaçlayan başka bir çalışmada yenidoğan döneminde 98 kafein tedavisi alan ve 103 kafein tedavisi almayan, preterm doğmuş ve 5-12 yaş aralığına gelmiş çocuklar incelenmiştir. Aktigrafi ve polisomnografi ile değerlendirilen, uyku parametrelerinin karşılaştırıldığı çalışmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır [7].

Kafein tedavisinin uyku dönemine etkisi olduğunu savunan çalışmalardan Hayes ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayımlanan çalışmada toplam 37 preterm bebek (>5 gün kafein tedavisi alan 14 bebek, >5 gün teofilin tedavisi alan 13 bebek ve herhangi metilksantin tedavisi almayan 10 bebek) üç ayrı grupta 5 saatlik aktigrafi kaydı ile değerlendirilmiştir [6]. Teofilin ve kafein tedavisi alan preterm bebeklerin tedavisiz izlenen bebeklere göre uyanma sıklığı ve uyanık geçirdikleri sürenin daha kısa olduğu görülmüştür.

Preterm bebeklerde aktigrafinin validasyonu için yapılan çalışmalar aktigrafiyi genelllikle altın standart yöntem olan polisomnografi ile veya direkt gözlem ile karşılaştırmaktadır. Literatür sonuçlarını çalışmamızın sonuçlarıyla farklı eşik değerlerde karşılaştırabilmek amacıyla aktigrafiyi polisomnografiyle karşılaştıran çalışmalar Tablo 13'te, aktigrafi ve direkt gözlemi karşılaştıran çalışmalar Tablo 14'te özetlenmiştir. Tabloda uyum oranı, duyarlılık, özgüllük ve pozitif prediktif değerler çalışmanın en uygun bulduğu eşik değere göre tanımlanmıştır. Tablo incelendiğinde

farklı duyarlılık ve özgüllük değerleri dikkat çekmektedir. Bu durumun sebepleri, preterm bebeklerde yapılan çalışmaların farklı gestasyon haftasında, farklı postnatal haftada, farklı epoklarla, farklı uyku- uyanıklık oranlarında, farklı yerlerde (yoğun bakım yatışı esnasında/evde) yapılmış olması olabilir.

Preterm bebeklerde uyku parametrelerini hesaplamada aktigrafiyi kullanan çalışmalara bakıldığında en uygun eşik değer olarak sıklıkla uyum oranı ve duyarlılık oranlarını en uygun bulan eşik değerler temel alınmıştır. Çalışmamızda preterm bebeklerde uyku ve uyanıklık dönemlerini belirlemede en yüksek uyum ve duyarlılık oranlarına, So ve arkadaşlarının 9 preterm bebeği, Derbin ve arkadaşlarının 10 preterm bebeği aktigraf ile değerlendirip polisomnografi ile kıyasladığı çalışmalarda ve Yang ve arkadaşlarının 24 preterm bebeği, Sung ve arkadaşlarının 10 preterm bebeği aktigrafi ile değerlendirip direkt gözlem ile kıyasladığı çalışmalarda olduğu gibi otomatik ve yüksek eşik değerlerde ulaşıldı (Tablo 13-14) [42, 43, 101, 106]

Aktigrafi ve polisomnografi yöntemlerinin karşılaştırıldığı, çalışmamıza benzer değerlendirme zamanı (gündüz uykusunda polisomnografi ve aktigrafi karşılaştırması) ve hasta popülasyonu olarak, Avustralya'da So ve ark. tarafından yayınlanan düzeltilmiş 6 aylık 5 preterm, 6 term bebeğin değerlendirildiği çalışmada çalışmamıza benzer uyum oranına ve duyarlılığa ulaşılmıştır (Tablo 13) [43]. Çalışmamızda özgüllük ve uyanıklık için pozitif kestirim değerinin So ve arkadaşlarından daha yüksek olduğu görülmektedir. So ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 6546 dakika uyku (%93,5), 460 dakika (%6,5) uyanık olarak 8342 dakikalık veri analiz edilmiştir. Çalışmamızda ise, 2206 dakikalık(%72) uyku ve 843 dakikalık (%28) uyanıklık verisi mevcuttur. Çalışmamızda uyanık geçirilen süre oranının artışı, özgüllük ve uyanıklık pozitif kestirim değerinde So ve arkadaşlarının çalışmasına göre artışa neden olmuş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Polisomnografi veya direkt gözlemle preterm bebeklerin uykusunu kıyaslayan çalışmalar aktigrafinin güvenilirliği konusunda çelişkili sonuçlara ulaşmıştır. Preterm bebeklerde uyku çalışmaları uyum oranı, duyarlılık ve pozitif prediktif değeri yüksek bulan So ve ark., Unno ve ark, Yang ve ark ve Sung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalar aktigrafiyi güvenilir bir yöntem olarak tanımlamıştır (Tablo 13-14) [42, 43, 101, 107]. Rioulen ve arkadaşlarının 24 geç preterm bebeği postnatal ilk haftasında

değerlendirdiği çalışmada ise uyum oranı %66.7, duyarlılık %78 olarak bulunmuş ve aktigrafinin preterm bebeklerde uyku parametreleri ölçümünde güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır (Tablo 13) [100]. Yeni yayımlanan Derbin ve arkadaşları tarafından 10 preterm bebekle yapılan çalışmada uyum oranı %83.5, duyarlılık %97.2 olarak bulunmuştur (Tablo 13) [106]. Derbin ve arkadaşları preterm bebeklerde yapılan çoğu çalışmada olduğu gibi düşük özgünlük ve düşük uyanıklık için pozitif kestirim değeri sonuçlarına ulaşmıştır. Bu sonucu diğer çalışmalardan farklı şekilde yorumlayarak; aktigrafinin güvenilir olmadığını, aslında uyanık olan bazı dönemleri uyku olarak tanımlayarak uyku süresini olduğundan fazla gösterdiği ve bu durumun da uyku problemlerinin fark edilmesini zorlaştıracağı sonucuna varmıştır [106]. Çalışmamızda postnatal yaş grubu farklı olsa da uyanıklık oranın fazla olması sebebiyle literatüre oranla daha yüksek özgüllük ve uyanıklık için pozitif kestirim değeri elde edildiği düşünülmüştür. Derbin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece beslenme arasındaki 2 saatlik muhtemelen uyku dönemi periyotlarının alınması, verileri uyku periyodunun domine etmesine neden olmuş olabilir ve bu durumun özgüllük ve uyanıklık için pozitif kestirim değerini daha düşük göstereceği göz ardı edilmemelidir.

Tablo 13. Preterm bebeklerle yapılan aktigrafi- polisomnografi validasyon çalışmalarının çalışmamızla karşılaştırılması

	Gestasyon Haftası (Değerlendirme Zamanı)	Toplam kayıt süresi Kayıt zamanı (Kayıt yeri) Ortalama kayıt süresi	Eşik Değer	Uyum Oranı (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Kestirim Değeri (Uyku) (%)	Pozitif Kestirim Değeri (Uyanıklık) (%)
Çalışmamız	28- 34 GH doğan 28 preterm (Düzeltilmiş 6.ayda)	2206 dk uyku (%72), 843 dk uyanıklık (%28) gündüz saat 10:00-13:00 arası PSG (Uyku Lab.) ortalama 1.8 saatlik kayıt	Yüksek	77	80	69.4	87.2	57
Çalışmamız	28- 34 GH doğan 28 preterm (Düzeltilmiş 6.ayda)	2206 dk uyku (%72), 843 dk uyanıklık (%28) gündüz saat 10:00-13:00 arası PSG (Uyku Lab.) ortalama 1.8 saatlik kayıt	Otomatik	77.2	91.1	40.9	80.1	63.7
So ve ark	38 -42 GH doğan 6 term 30-34 GH doğan 5 preterm (Düzeltilmiş 6.ayda)	1971 dk uyku (%95), 97 dk uyanıklık (%5) gündüz saat 10.00-15.00 arası PSG (Uyku Lab.) ortalama 3.7 saatlik kayıt	Yüksek	79.6	79.8	61.7	98.2	22.6
Derbin ve ark.	24 -37 GH doğan 10 preterm bebek (≥30 GH'da - ortalama 35.8 GH)	2986 dk uyku (%84) 572 dk uyanıklık (%16) sabah 06.00 akşam 18.00 arası beslenme arası 3 ayrı dönem PSG (YYBÜ) ortalama 6 saatlik kayıt	Yüksek	83.5	97.2	12.1	85.2	45.4
Rioulen ve ark.	34-36 GH doğan 24 geç preterm (6.4±2.8 günlükken)	1876 dk uyku (%59) 1303 dk (%41) uyanıklık İki beslenme arası ortalama 2.2 saatlik PSG (YYBÜ)	Orta	66.7	78	42	-	-
Unno ve ark.	24-40 GH'da doğan 19 preterm 21 term (Postmenstrüel 35-45. Haftada)	yaklaşık 16680 dk uyku(%82), 3640 dk uyanıklık(%18) akşam 17.00 sabah 07.00 saatleri arasında yaklaşık 8.5 saatlik PSG (YYBÜ)	-	88.1	97.5	-	88.8	-

Tablo 14. Preterm bebeklerle yapılan aktigrafi-direkt gözlem validasyon çalışmalarının çalışmamızla karşılaştırılması

Aktigrafi	Gestasyon Haftası Değerlendirme Zamanı	Toplam kayıt süresi Kayıt zamanı Kayıt yeri Ortalama kayıt süresi	Eşik Değer	Uyum Oranı (%)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif Kestirim Değeri (Uyku) (%)	Pozitif Kestirim Değeri (Uyanıklık) (%)
Çalışmamız	28- 34 GH doğan 28 preterm (Düzeltilmiş 6.ayda)	2206 dk uyku (%72), 843 dk uyanıklık (%28) gündüz saat 10:00-13:00 arası PSG (Uyku Lab) ortalama 1.8 saatlik kayıt	Yüksek	77	80	69.4	87.2	57
Çalışmamız	28- 34 GH doğan 28 preterm (Düzeltilmiş 6.ayda)	2206 dk uyku (%72), 843 dk uyanıklık (%28) gündüz saat 10:00-13:00 arası PSG (Uyku Lab) ortalama 1.8 saatlik kayıt	Otomatik	77.2	91.1	40.9	80.1	63.7
Yang ve ark	23-37 GH doğan 24 preterm bebek (28-38 postmenstrüel yaşta)	2479 dk uyku (%75.7) 795 dk uyanıklık (%24.3) 2 beslenme arası 2 saatlik direkt gözlem (YYBÜ)	Yüksek	79.3	88.5	45.6	84.3	56.4
Yang ve ark	23-37 GH doğan 24 preterm bebek (28-38 postmenstrüel yaşta)	2479 dk uyku (%75.7) 795 dk uyanıklık (%24.3) 2 beslenme arası 2 saatlik direkt gözlem (YYBÜ)	Otomatik	81.3	96.8	28.8	81.2	66.2
Sung ve ark.	29-34 GH doğan 10 preterm bebek (Postmenstrüel 30-40 GH)	37056 dk uyku (%91) 3737 dk uyanıklık (%9) 24 saatlik direkt gözlem (YYBÜ)	Yüksek	84.5-88.9	88.2-96.8	31.5-33.6	91.3-95.6	31.1-53.7

Çalışmamızda kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebeklerin tüm eşik değerlerde toplam uyku süresi, gece uyku süresi, gündüz uyku süresi benzer aralıklarda sonuçlandı. Tablo 15'te literatürdeki aktigrafi ölçümüyle değerlendirilen 6. aydaki preterm ve term bebeklerin uyku parametrelerine yer verilmiştir. Çalışmamızda toplam uyku süreleri, gündüz ve gece uyku süreleri ve uyku sürelerinin gece- gündüz dağılımı, düzeltilmiş 6. aydaki Guyer ve arkadaşlarının preterm bebekleri ve postnatal 6. aydaki Del Ponte ve ark. ve Schoch ve arkadaşlarının term bebeklerine benzer aralıkta sonuçlandı (Tablo 15) [28, 108, 109]. Değerlendirdiğimiz preterm bebeklerin uyku latansı ve uyku etkinliği de Guyer ve arkadaşlarının term bebeklerde yaptığı çalışmaya paralel sonuçlar vermiştir (Tablo 15) [28].

Tablo 15. Postnatal 6. ayda (preterm bebekler için düzeltilmiş 6.ay) yayınlanmış aktigrafi çalışmalarının uyku parametrelerinin karşılaştırılması

	Toplam uyku süresi (dakika)	Gündüz uyku süresi (dakika)	Gece uyku süresi (dakika)	WASO (dakika)	Uyku latansı (dakika)	Uyku etkinliği (%)
Çalışmamızda 28-34 GH doğan 28 preterm bebek 6.ay yüksek eşik değer	703.5 ± 50.3	202.2 ± 59.3	501.4 ± 69.8	51 ± 22.9	6.5 ± 4.1	88 ± 3.6
Çalışmamızda 28-34 GH doğan 28 preterm bebek 6.ay yüksek eşik değer	751.8 ± 49.1	213.2 ± 64.5	538.7±72.9	13.8 ± 13.7	6.5 ± 4.1	94.5 ± 2.4
Guyer ve ark. <32 GH doğan 34 preterm bebek düzeltilmiş 6.ay Eşik değer belirtilmemiş	768 ± 6	222 ± 12	546 ± 12			
Guyer ve ark. 14 term bebek 6. ay Eşik değer belirtilmemiş	792 ± 6	210 ± 6	576 ± 6			
Del Ponte ve ark. 586 term bebek 6. ayda Eşik değer belirtilmemiş	708 ± 126		546 ± 114	42 ± 60		
Schoch ve ark. 37-43 GH doğan 152 infant 6. ayda Otomatik eşik değerde	783.2 ± 44.5	203.5±39.7	579.1 ± 49.2	44.7 ± 24.6	11.3 ± 8.3	90.7 ± 4.1

Çalışmamızda kafein tedavisi alan ve almayan bebeklerin AHİ oranları arasında anlamlı fark bulunmadı. Kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebekler birlikte değerlendirildiğinde Huang ve arkadaşlarının yaptığı sonuçlarına benzer şekilde preterm bebeklerin %75'inin apne-hipopne indeksinin (AHİ)>1 olduğu ve ortalama AHİ değerinin 3.8 olduğu saptandı [29].

Çalışmamızda preterm bebeklerin nörogelişimsel değerlendirilmesinde kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında anlamlı fark saptanmadı. Hammersmith nörolojik muayenesinde kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında anlamlı fark olmasına rağmen, gestasyon haftasının etkisi ortadan kaldırıldığında kafein alımı Hammersmith puanına etkisiz bulunmuştur. Çalışmamızda eş zamanlı yapılan diğer nörogelişimsel testlerde anlamlı fark olmaması bu sonucu desteklemektedir.

Çalışmamızın birçok preterm bebekle yapılan uyku çalışmasında olduğu gibi tek merkezli olması ve COVID-19 pandemisi dönemine denk gelmesi nedeniyle

hedeflediğimizden az sayıda preterm bebekle yapılmış olması kısıtlılıklarımız arasında yer almaktadır. Ayrıca aktigrafinin validasyonu amacıyla gece uykusu sırasında daha uzun süreli polisomnografi çalışması yerine ailelerin gece uyku merkezinde kalmayı kabul etmemesi nedeniyle bebeklerin gündüz kestirme uykusu sırasında polisomnografi yapılabilmiş olması aktigrafi ile polisomnografi kıyaslamasında daha uzun süreli bir değerlendirme olanağımızı engelledi. Ancak literatüre bakıldığında, polisomnografi kayıtlarının küçük bebeklerde gündüz uykusu sırasında kısa süreli yapıldığı ve araştırmamız sırasında bu çalışmaların temel alındığı unutulmamalıdır. Hasta sayısı hedeflenen sayının altında olmakla birlikte PSG, aktigrafi eşleştirilmesinde 6098 epok kullanılmıştır. Çalışmanın birincil amacı kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında uyku parametreleri açısından fark olup olmadığının saptanması olup, değerlendirmede 72 saatlik aktigrafi kayıtları ve geçerlilik güvenilirliği yapılmış anket kullanılmıştır. Uyku parametrelerinin örneklememizle aynı yaş grubunda yapılan çalışma verileriyle uyumlu olması bu durumu desteklemektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda yenidoğan döneminde kafein tedavisi alan ve almayan preterm bebekler düzeltilmiş 6. ayda değerlendirilmiş ve aralarında uyku parametreleri ve nörogelişimsel açıdan fark saptanmamıştır.

6. SONUÇLAR

1- Çalışmamızda kafein tedavisi alan (n=12) ve kafein tedavisi almayan (n=16) bebekler karşılaştırıldığında toplam uyku süresi, gece uyku süresi, gündüz uyku süresi, WASO, uyku latansı, uyku etkinliği ve uyanma sıklığı açısından dört ayrı eşik değerde de (düşük, orta, yüksek, otomatik) anlamlı fark saptanmadı.

2- Aktigrafi uyku parametrelerinde dört ayrı eşik değerde kafein kümülatif doza göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı.

3- BISQ kriterlerine göre uyku sorunu açısından değerlendirildiğinde, kafein tedavisi alan preterm bebeklerde uyku sorunu tanımlanma oranı kafein almayan preterm bebeklere göre daha yüksek olmasına rağmen istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu farklılık ileri araştırmalarla daha detaylı incelenebilir.

4- BISQ'e göre preterm bebeklerin toplam uyku süresi, gece uyku süresi, gündüz uyku süresi, gece uyanma sıklığı, WASO, gece iki uyanma arası en uzun uyku süresi ve gündüz kestirme sayısı açısından kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında anlamlı fark bulunmadı.

5- Aktigrafi ve polisomnografi karşılaştırılmasında aktigrafi verilerinde en yüksek duyarlılığa (%91,07), en yüksek uyanıklık için pozitif kestirim değerine (%63,65) ve en yüksek uyum oranına (%77,21) otomatik eşik değerde ulaşıldı.

6- Aktigrafi ve polisomnografi karşılaştırılmasında aktigrafi verilerinde en yüksek özgüllük (%80,37) ve en yüksek uyku için pozitif kestirim değerine (%90,52) düşük eşik değerde ulaşıldı.

7- Aktigrafi ve polisomnografi uyku uyanıklık verileri karşılaştırıldığında; Kappa uyum analizine göre PABAK değerlerine bakıldığında tüm eşik değerlerde orta düzeyde uyum olduğu görüldü.

8- Aktigrafi ve polisomnografi uyku uyanıklık verileri karşılaştırıldığında Kappa uyum analizine göre en yüksek uyum aktigrafi otomatik eşik değerde, en yüksek ikinci uyum yüksek eşik değerde saptandı.

9- Polisomnografi ve aktigrafi uyumu Bland Altman grafikleri ile değerlendirildiğinde en uyumlu eşik değerlerin orta ve yüksek eşik değer olduğu görüldü.

10- Kafein tedavisi alan ve almayan bebeklerin polisomnografi değerlendirmesinde polisomnografi uyku parametrelerinde (toplam uyku süresi, uyku latansı, uyku etkinliği, uyanma sıklığı, WASO süresi, uyku fazları, uyku fazlarının toplam uyku süresine oranları, AHİ oranı, SAHİ oranı, ODİ oranı, OAHİ oranı, ortalama satürasyon, en düşük satürasyon) anlamlı fark bulunmadı.

11- Kafein kümülatif dozuna göre preterm bebeklerin polisomnografi uyku parametrelerinde anlamlı fark bulunmadı.

12- Uyku apne sendromu, santral apne sendromu, obstruktif uyku apne sendromu açısından karşılaştırılan preterm bebeklerde kafein tedavisi yönünden anlamlı fark saptanmadı.

13- Preterm bebeklerin EGE Envanteri ile değerlendirilmesinde kafein tedavisine göre ve kafein kümülatif dozuna göre anlamlı fark saptanmadı.

14- Preterm bebeklerin Bayley Bebeklik ve Erken Çocukluk Dönemi Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmesinde kafein tedavisine göre ve kafein kümülatif dozuna göre anlamlı fark saptanmadı.

15- Hammersmith Nörolojik Değerlendirmesi'ne göre preterm bebekler gruplandığında puana göre kafein tedavisi alan ve almayan bebekler arasında anlamlı fark saptanırken, risk grubuna göre anlamlı fark saptanmadı.

7. KAYNAKLAR

1. Health, T.P.f.M.N.C., *Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth*. 2012, WHO.
2. Ward, R.M. and J.C. Beachy, *Neonatal complications following preterm birth.* Bjog, 2003. **110 Suppl 20**: p. 8-16.
3. Henderson, J.M., K.G. France, and N.M. Blampied, *The consolidation of infants' nocturnal sleep across the first year of life.* Sleep Med Rev, 2011. **15**(4): p. 211-20.
4. Schmidt, B., et al., *Caffeine therapy for apnea of prematurity.* N Engl J Med, 2006. **354**(20): p. 2112-21.
5. Johnson, P.J., *Caffeine citrate therapy for apnea of prematurity.* Neonatal Netw, 2011. **30**(6): p. 408-12.
6. Hayes, M.J., et al., *Apneic preterms and methylxanthines: arousal deficits, sleep fragmentation and suppressed spontaneous movements.* J Perinatol, 2007. **27**(12): p. 782-9.
7. Marcus, C.L., et al., *Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity on sleep at school age.* Am J Respir Crit Care Med, 2014. **190**(7): p. 791-9.
8. Bathory, E. and S. Tomopoulos, *Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children.* Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care, 2017. **47**(2): p. 29-42.
9. Boran, P., *Uykusuz bebek-Erken çocukluk dönemi uyku sorunlarına yaklaşım.* 2018. **14(4)**(Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci): p. 403-410.
10. Adem Aydın, P.B., *Çocuklarda uyku sorunlarına yaklaşım*, in *Temel Pediatri*, D.R. Hasanoğlu E, Bideci A, Boduroğlu K, Editor. 2020, Milli Pediatri Derneği. p. 134-139.
11. Boran, P., *Çocuklarda normal uyku fizyolojisi ve farklı gelişim dönemlerinde uyku sorunları*, in *İlk Beş yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi*, B.U. Gökçay G, Editor. 2021, Nobel Tıp Kitabevleri Tic Ltd Sti: İstanbul. p. 343-359.
12. Borbély, A.A. and P. Achermann, *Sleep homeostasis and models of sleep regulation.* J Biol Rhythms, 1999. **14**(6): p. 557-68.
13. España, R.A. and T.E. Scammell, *Sleep neurobiology from a clinical perspective.* Sleep, 2011. **34**(7): p. 845-58.
14. Daan, S., D.G. Beersma, and A.A. Borbély, *Timing of human sleep: recovery process gated by a circadian pacemaker.* Am J Physiol, 1984. **246**(2 Pt 2): p. R161-83.

15. Blunden, S. and B. Galland, *The complexities of defining optimal sleep: empirical and theoretical considerations with a special emphasis on children.* Sleep Med Rev, 2014. **18**(5): p. 371-8.

16. Sheldon, S.H., et al., *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine.* Second ed. 2014: Elsevier Saunders.

17. Basheer, R., et al., *Adenosine and sleep-wake regulation.* Prog Neurobiol, 2004. **73**(6): p. 379-96.

18. Barbeau, D.Y. and M.D. Weiss, *Sleep Disturbances in Newborns.* Children (Basel), 2017. **4**(10).

19. Saper, C.B., T.E. Scammell, and J. Lu, *Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms.* Nature, 2005. **437**(7063): p. 1257-63.

20. Saper, C.B., T.C. Chou, and T.E. Scammell, *The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness.* Trends Neurosci, 2001. **24**(12): p. 726-31.

21. de Vries, J.I., G.H. Visser, and H.F. Prechtl, *Fetal behaviour in early pregnancy.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1986. **21**(5-6): p. 271-6.

22. Nijhuis, J.G., et al., *Are there behavioural states in the human fetus?* Early Hum Dev, 1982. **6**(2): p. 177-95.

23. Ardura, J., et al., *Development of sleep-wakefulness rhythm in premature babies.* Acta Paediatr, 1995. **84**(5): p. 484-9.

24. Mirmiran, M., Y.G. Maas, and R.L. Ariagno, *Development of fetal and neonatal sleep and circadian rhythms.* Sleep Med Rev, 2003. **7**(4): p. 321-34.

25. Curzi-Dascalova, L., *[Development of the sleep and autonomic nervous system control in premature and full-term newborn infants].* Arch Pediatr, 1995. **2**(3): p. 255-62.

26. Holditch-Davis, D., et al., *Sleeping and waking state development in preterm infants.* Early Hum Dev, 2004. **80**(1): p. 43-64.

27. Levy, J., et al., *Impact of hands-on care on infant sleep in the neonatal intensive care unit.* Pediatr Pulmonol, 2017. **52**(1): p. 84-90.

28. Guyer, C., et al., *Very preterm infants show earlier emergence of 24-hour sleep-wake rhythms compared to term infants.* Early Hum Dev, 2015. **91**(1): p. 37-42.

29. Huang, Y.S., et al., *Sleep and breathing in premature infants at 6 months post-natal age.* BMC Pediatr, 2014. **14**: p. 303.

30. El-Dib, M., et al., *Sleep wake cycling and neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2014. **27**(9): p. 892-7.

31. Arditi-Babchuk, H., R. Feldman, and A.I. Eidelman, *Rapid eye movement (REM) in premature neonates and developmental outcome at 6 months.* Infant Behav Dev, 2009. **32**(1): p. 27-32.

32. Geva, R., H. Yaron, and J. Kuint, *Neonatal Sleep Predicts Attention Orienting and Distractibility.* J Atten Disord, 2016. **20**(2): p. 138-50.

33. Iglowstein, I., et al., *Sleep behaviour in preterm children from birth to age 10 years: a longitudinal study.* Acta Paediatr, 2006. **95**(12): p. 1691-3.

34. Anders, T.F., M.A. Keener, and H. Kraemer, *Sleep-wake state organization, neonatal assessment and development in premature infants during the first year of life. II.* Sleep, 1985. **8**(3): p. 193-206.

35. Ficca, G., I. Fagioli, and P. Salzarulo, *Sleep organization in the first year of life: developmental trends in the quiet sleep-paradoxical sleep cycle.* J Sleep Res, 2000. **9**(1): p. 1-4.

36. Anders, T.F. and M. Keener, *Developmental course of nighttime sleep-wake patterns in full-term and premature infants during the first year of life. I.* Sleep, 1985. **8**(3): p. 173-92.

37. Paruthi, S., et al., *Recommended Amount of Sleep for Pediatric Populations: A Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine.* J Clin Sleep Med, 2016. **12**(6): p. 785-6.

38. Boran, P., *Uykusuz bebek ve çocukluk dönemi uyku sorunlarına yaklaşım*, in *Pediyatrinin Temel Taşları*, F. Oğuz, Editor. 2021.

39. Tham, E.K., N. Schneider, and B.F. Broekman, *Infant sleep and its relation with cognition and growth: a narrative review.* Nat Sci Sleep, 2017. **9**: p. 135-149.

40. Boran, P., *Bebeklik Dönemi Uyku Sorunları ve Çözümleri*, in *İlk iki yaşta sık karşılaşılan sorunlar*, Y. SS, Editor. 2021, Türkiye Klinikleri Sosyal Pediatri Özel Konular. p. 72-78.

41. Meltzer, L.J., et al., *Use of actigraphy for assessment in pediatric sleep research.* Sleep Med Rev, 2012. **16**(5): p. 463-75.

42. Sung, M., T.M. Adamson, and R.S. Horne, *Validation of actigraphy for determining sleep and wake in preterm infants.* Acta Paediatr, 2009. **98**(1): p. 52-7.

43. So, K., et al., *Actigraphy correctly predicts sleep behavior in infants who are younger than six months, when compared with polysomnography.* Pediatr Res, 2005. **58**(4): p. 761-5.

44. Sadeh, A. and C. Acebo, *The role of actigraphy in sleep medicine.* Sleep Med Rev, 2002. **6**(2): p. 113-24.

45. Sadeh, A., *A brief screening questionnaire for infant sleep problems: validation and findings for an Internet sample.* Pediatrics, 2004. **113**(6): p. e570-7.

46. Mindell, J.A., et al., *Norm-referenced scoring system for the Brief Infant Sleep Questionnaire - Revised (BISQ-R).* Sleep Med, 2019. **63**: p. 106-114.

47. Perran Boran, A.P., Akbarzade A, Küçük S, Ersu R, *Translation into Turkish of the expanded version of the "Brief Infant Sleep Questionnaire" and its application to infants.* 2014(27): p. 178-183.

48. Marcus, C.L., et al., *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Pediatrics, 2012. **130**(3): p. e714-55.

49. Beck, S.E. and C.L. Marcus, *Pediatric Polysomnography.* Sleep Med Clin, 2009. **4**(3): p. 393-406.

50. Society, E.R., *ERS Handbook Pediatric Medicine*. 1st Edition ed, ed. F.M. Ernst Eber. 2013: The European Respiratory Society.

51. Berry RB, B.R., Gamaldo CE, et al, *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.* American Academy of Sleep Medicine, 2017.

52. Moschino, L., et al., *Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?* ERJ Open Res, 2020. **6**(1).

53. Mayer, C.A., et al., *Adenosine A2A receptors mediate GABAergic inhibition of respiration in immature rats.* J Appl Physiol (1985), 2006. **100**(1): p. 91-7.

54. Abu-Shaweesh, J.M. and R.J. Martin, *Caffeine use in the neonatal intensive care unit.* Semin Fetal Neonatal Med, 2017. **22**(5): p. 342-347.

55. Kumar, V.H.S. and S.E. Lipshultz, *Caffeine and Clinical Outcomes in Premature Neonates.* Children (Basel), 2019. **6**(11).

56. Le Guennec, J.C., B. Billon, and C. Paré, *Maturational changes of caffeine concentrations and disposition in infancy during maintenance therapy for apnea of prematurity: influence of gestational age, hepatic disease, and breast-feeding.* Pediatrics, 1985. **76**(5): p. 834-40.

57. Kearns, G.L., et al., *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children.* N Engl J Med, 2003. **349**(12): p. 1157-67.

58. Falcão, A.C., et al., *Population pharmacokinetics of caffeine in premature neonates.* Eur J Clin Pharmacol, 1997. **52**(3): p. 211-7.

59. Carrillo, J.A. and J. Benitez, *Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications.* Clin Pharmacokinet, 2000. **39**(2): p. 127-53.

60. Charles, B.G., et al., *Caffeine citrate treatment for extremely premature infants with apnea: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and implications for therapeutic drug monitoring.* Ther Drug Monit, 2008. **30**(6): p. 709-16.

61. Donovan, J.L. and C.L. DeVane, *A primer on caffeine pharmacology and its drug interactions in clinical psychopharmacology.* Psychopharmacol Bull, 2001. **35**(3): p. 30-48.

62. al-Alaiyan, S., et al., *Caffeine metabolism in premature infants.* J Clin Pharmacol, 2001. **41**(6): p. 620-7.

63. Doyle, J., et al., *Apnea of prematurity and caffeine pharmacokinetics: potential impact on hospital discharge.* J Perinatol, 2016. **36**(2): p. 141-4.

64. Darnall, R.A., et al., *Margin of safety for discharge after apnea in preterm infants.* Pediatrics, 1997. **100**(5): p. 795-801.

65. Joosten, K., et al., *Sleep related breathing disorders and indications for polysomnography in preterm infants.* Early Hum Dev, 2017. **113**: p. 114-119.

66. Henderson-Smart, D.J. and A.G. De Paoli, *Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2010(12): p. Cd000140.

67. Schmidt, B., *Methylxanthine therapy for apnea of prematurity: evaluation of treatment benefits and risks at age 5 years in the international Caffeine for Apnea of Prematurity (CAP) trial.* Biol Neonate, 2005. **88**(3): p. 208-13.

68. Armanian, A.M., et al., *Caffeine Administration to Prevent Apnea in Very Premature Infants.* Pediatr Neonatol, 2016. **57**(5): p. 408-412.

69. Doyle, L.W., S. Ranganathan, and J.L.Y. Cheong, *Neonatal Caffeine Treatment and Respiratory Function at 11 Years in Children under 1,251 g at Birth.* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(10): p. 1318-1324.

70. Sanchez-Solis, M., et al., *Impact of early caffeine therapy in preterm newborns on infant lung function.* Pediatr Pulmonol, 2020. **55**(1): p. 102-107.

71. Cheong, J.L.Y. and L.W. Doyle, *Childhood respiratory outcomes after neonatal caffeine therapy.* Semin Fetal Neonatal Med, 2020. **25**(6): p. 101158.

72. Köroğlu, Ö.A., et al., *Anti-Inflammatory Effect of Caffeine Is Associated with Improved Lung Function after Lipopolysaccharide-Induced Amnionitis.* Neonatology, 2014. **106**(3): p. 235-240.

73. Dumpa, V., et al., *Caffeine is associated with improved alveolarization and angiogenesis in male mice following hyperoxia induced lung injury.* BMC Pulm Med, 2019. **19**(1): p. 138.

74. Jing, X., et al., *Caffeine ameliorates hyperoxia-induced lung injury by protecting GCH1 function in neonatal rat pups.* Pediatr Res, 2017. **82**(3): p. 483-489.

75. Endesfelder, S., et al., *Prevention of Oxygen-Induced Inflammatory Lung Injury by Caffeine in Neonatal Rats.* Oxid Med Cell Longev, 2020. **2020**: p. 3840124.

76. Tatler, A.L., et al., *Caffeine inhibits TGFβ activation in epithelial cells, interrupts fibroblast responses to TGFβ, and reduces established fibrosis in ex vivo precision-cut lung slices.* Thorax, 2016. **71**(6): p. 565-7.

77. Dobson, N.R. and C.E. Hunt, *Caffeine: an evidence-based success story in VLBW pharmacotherapy.* Pediatr Res, 2018. **84**(3): p. 333-340.

78. Schmidt, B., et al., *Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity.* N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1893-902.

79. Di Fiore, J.M., et al., *A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity.* J Pediatr, 2010. **157**(1): p. 69-73.

80. Dobson, N.R., et al., *Caffeine decreases intermittent hypoxia in preterm infants nearing term-equivalent age.* J Perinatol, 2017. **37**(10): p. 1135-1140.

81. Rhein, L.M., et al., *Effects of caffeine on intermittent hypoxia in infants born prematurely: a randomized clinical trial.* JAMA Pediatr, 2014. **168**(3): p. 250-7.

82. Cox, C., et al., *Evaluation of caffeine and the development of necrotizing enterocolitis.* J Neonatal Perinatal Med, 2015. **8**(4): p. 339-47.

83. Lampkin, S.J., et al., *Association between caffeine citrate exposure and necrotizing enterocolitis in preterm infants.* Am J Health Syst Pharm, 2013. **70**(7): p. 603-8.

84. Ergenekon, E., et al., *Caffeine intoxication in a premature neonate.* Paediatr Anaesth, 2001. **11**(6): p. 737-9.

85. Natarajan, G., et al., *Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise?* Pediatrics, 2007. **119**(5): p. 936-40.

86. Leon, A.E., et al., *Serum caffeine concentrations in preterm neonates.* Am J Perinatol, 2007. **24**(1): p. 39-47.

87. Curzi-Dascalova, L., et al., *Sleep organization is unaffected by caffeine in premature infants.* J Pediatr, 2002. **140**(6): p. 766-71.

88. Montandon, G., et al., *Caffeine in the neonatal period induces long-lasting changes in sleep and breathing in adult rats.* J Physiol, 2009. **587**(Pt 22): p. 5493-507.

89. Biggs, S.N., et al., *Sleep/Wake Patterns and Parental Perceptions of Sleep in Children Born Preterm.* J Clin Sleep Med, 2016. **12**(5): p. 711-7.

90. Bos, A.F., et al., *Predictors of persistent and changing developmental problems of preterm children.* Early Hum Dev, 2021. **156**: p. 105350.

91. Aral, N., et al., *Brigance erken gelişim envanteri ii'nin alti yaş türk çocuklari için uyarlama çalişmasi.* Study for adaptation of the brigance inventory of early development ii to the six years old turkish children., 2008(353): p. 4-12.

92. Maitre, N.L., et al., *Implementation of the Hammersmith Infant Neurological Examination in a High-Risk Infant Follow-Up Program.* Pediatr Neurol, 2016. **65**: p. 31-38.

93. Romeo, D.M., et al., *Use of the Hammersmith Infant Neurological Examination in infants with cerebral palsy: a critical review of the literature.* Dev Med Child Neurol, 2016. **58**(3): p. 240-5.

94. Bayley, N., *Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition Technical Manual* 2006.

95. Liu, T.Y., et al., *Predictive Validity of the Bayley-III Cognitive Scores at 6 Months for Cognitive Outcomes at 24 Months in Very-Low-Birth-Weight Infants.* Front Pediatr, 2021. **9**: p. 638449.

96. Villar, J., et al., *International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project.* Lancet, 2014. **384**(9946): p. 857-68.

97. Gabriela Ramos Ferreira Curan, E.G.R., *Scoring System for Neonatal Therapeutic Intervention: a Descriptive Study* Online Brazilian Journal of Nursing, 2014. **13(4):622-633**.

98. Gray, J.E., et al., *Neonatal therapeutic intervention scoring system: a therapy-based severity-of-illness index.* Pediatrics, 1992. **90**(4): p. 561-7.

99. Group, W.M.G.R.S., *WHO Child Growth Standards: Length/Height-Forage, Weight-for-Age, Weight-for-Length, Weight-for-Height, and Body Mass Index-for-Age: Methods and Development.* in *World Health Organization*. 2006.

100. Rioualen, S., et al., *Actigraphy is not a reliable method for measuring sleep patterns in neonates.* Acta Paediatr, 2015. **104**(11): p. e478-82.

101. Yang, S.-C., A. Yang, and Y.-J. Chang, *Validation of Actiwatch for Assessment of Sleep-wake States in Preterm Infants.* Asian Nursing Research, 2014. **8**(3): p. 201-206.

102. Brooks, D.M. and L.J. Brooks, *Reevaluating Norms for Childhood Obstructive Sleep Apnea.* J Clin Sleep Med, 2019. **15**(11): p. 1557-1558.

103. McLaren, A.T., S. Bin-Hasan, and I. Narang, *Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children.* Paediatr Respir Rev, 2019. **30**: p. 49-57.

104. Romeo, D.M., et al., *Hammersmith Infant Neurological Examination for infants born preterm: predicting outcomes other than cerebral palsy.* Dev Med Child Neurol, 2021. **63**(8): p. 939-946.

105. Romeo, D.M., et al., *Neuromotor development in infants with cerebral palsy investigated by the Hammersmith Infant Neurological Examination during the first year of age.* Eur J Paediatr Neurol, 2008. **12**(1): p. 24-31.

106. Derbin, M., et al., *Actigraphy: Metrics reveal it is not a valid tool for determining sleep in neonates.* J Sleep Res, 2021: p. e13444.

107. Unno, M., et al., *Validation of actigraphy in hospitalised newborn infants using video polysomnography.* J Sleep Res, 2021: p. e13437.

108. Del-Ponte, B., et al., *Validity of the Brief Infant Sleep Questionnaire (BISQ) in Brazilian children.* Sleep Med, 2020. **69**: p. 65-70.

109. Schoch, S.F., et al., *Which are the Central Aspects of Infant Sleep? The Dynamics of Sleep Composites across Infancy.* Sensors (Basel), 2020. **20**(24).

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onay Formu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.950
	PROJE ADI	Preterm Bebeklerde Kafein Tedavisinin postnatal gelişim ve uyku üzerine etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Perran BORAN

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 01. 11. 2019 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

Ek 2. Gönüllü Bilgilendirme ve Onay Formu

Sayın ……

"Preterm Bebeklerde Kafein Tedavisinin postnatal gelişim ve uyku üzerine etkisi" isimli çalışmamızda; erken doğmuş bebeklerde uygulanan kafein tedavisinin uyku sorunlarının erken tespiti ve ileriki dönemlerde gelişebilecek bozuklukların erken tedavi edilmesi amaçlandı. Çalışmaya 40 bebeğin dahil edilmesi planlandı.

Yapılan çalışmalara göre erken doğmuş bebeklerde uyku-uyanıklık paternleri onların gelişimleri ile ilişkili bulunmuştur. Kalitesiz uyku uzun vadede büyüme geriliği, davranış sorunları, okul başarısında düşüş, aile ilişkilerinde bozulmaya sebep olabilir.

Bebeğinizin uyku – uyanıklık döngüsü ve uyku problemleri; tarafınızdan soru cevap şeklinde doldurulacak bilgi formu, tarafınızca bebeğinizin düzeltilmiş 6. ve 12. aylık dönemlerinde 7 gün boyunca doldurulacak olan uyku günlüğü, düzeltilmiş 6. ve 12. aylarda bebeğinizin bacağına takılarak 7 gün boyunca evinizde ölçüm yapacak olan saat şeklindeki aktigrafi (uyku ölçüm cihazı) ve 1 gün hastanede kalarak değerlendirilecek polisomnografi kayıtları ile belirlenecek ve sizlere önerilerde bulunulacaktır.

Aktigrafi uykuda hareketlilik ve hareketsizlikleri algılayan ve hafızasına kaydeden kablosuz saat şeklinde bir alettir. Aletin hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır ve bebeğinizle herhangi bir rahatsızlık oluşturmaz. Polisomnografi hastanede uyku merkezinde, bebeğinizin kandaki oksijen seviyesini, beyin dalga hareketlerini, nefes alımını, kalp atış hızını, göz ve bacak hareketlerini kaydederek uyku sorunlarını belirlemeyi amaçlar. Bebeğinizin başına, çenesine, burnuna, göğsüne, parmak ucuna ve bacaklara küçük alıcılar yerleştirilerek hareketleri kayıt altına alınır. Bu ağrısız bir işlemdir. Alıcılar yerleştirildikten sonra bebeğinizin uyuması beklenir, uyuması için herhangi bir ilaç verilmez. Kayıt boyunca uyku teknisyeni bebeğinizi ve bebeğinizin bütün kayıtlarını takip edecektir. Herhangi bir ihtiyaç durumunda teknisyen odanıza gelerek size ve bebeğinize yardımcı olacaktır. Aktigrafi ve polisomnografi dışında bebeğinizin ayrıntılı nörolojik muayenesi de yapılandırılmış testler ile değerlendirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorunuz için 0542 767 45 95 numaralı telefondan araştırmacı olan Dr Yaprak Ece Yola Atalah'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda Yenidoğan YBÜ ve Riskli bebek poliklinik takibinize devam edilecektir.

Projenin yürütülmesi sırasında sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekilirsem, çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim. Araştımacı gerek görürse de, çalışmadan çıkarılabileceğimin bilincindeyim. Eğer bu araştırmaya katılırsam bana ait bilgilerin gizliliğine araştırma sırasında da özen gösterileceğine inanıyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir maddi sorumluluk altına girmiyorum. Araştırma için bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU (Ayrı Sayfada)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek 3. Özgeçmiş

Dr. Yaprak Ece Yola Atalah

DOĞUM YERİ ve TARİHİ: xxxxxxxxxxxxxx

MEDENİ DURUMU: Evli

İLETİŞİM:

EĞİTİM:

- FMV Nişantaşı Işık İlköğretim Okulu (2001-2005) (İkincilik)
- İstanbul Erkek Lisesi (2005-2010) (İkincilik)
- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi(2010-2016)
- Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (2016-)

Yabancı Dil:

- İngilizce
- Almanca (Abitur Diploması- Üçüncülük)

Yurtdışı Eğitim:

- Ludwig Maximilians Universitaet München –Grosshadern Kardiyoloji (06.08.2012-31.08.2012)
- Cleveland Clinic- Cleveland ABD– Kalp Damar Cerrahisi (Ağustos 2013)
- University Hospitals Rainbow Babies and Children's Hospital –Cleveland-ABD– YYBÜ (Temmuz 2013)

Sözlü Sunum ve Poster Sunumu:

- 23rd International Medical Sciences Student Congress – İstanbul Tıp Fakültesi- Sözlü sunum (Tip 1 diyabetli adölesan ve çocuklarda HLA DR3/DR4-otoantikorlar ve insulin gereksinimi ilişkisi)
- 4. Genç Pediatristler Kongresi (30 Kasım-2 Aralık 2018) – Poster sunumu (İki Nadir Hastalığın Birlikteliği: Olgu Sunumu)

Sertifika ve Kurslar:

- Hayvan Deneyleri Sertifika Programı DETAE-İstanbul Tıp Fakültesi