



**T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**SPONTAN ve İN VİTRO FERTİLİZASYON ÇOĞUL
GEBELİKLERDEN DOĞAN BEBEKLERİN 24-36
AY NÖROGELİŞİMSEL VE SOMATİK BÜYÜME
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.MEHMET GÖKHAN RAMOĞLU

TEZ DANIŞMANI VE KLİNİK ŞEFİ

UZM. DR. SULTAN KAVUNCUOĞLU

İSTANBUL-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz süresince iyi birer hekim olmamız konusunda bizleri destekleyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak yetiştirmemizde değerli katkıları bulunan hastanemiz başhekimini Sn. Dr. Rengin ŞİRANECİ'ye,

İhtisas eğitimimim boyunca mesleğimde en iyi bilgi ve beceriyi kazanmamda çok büyük emekleri olan, tezimin fikir aşamasından sonuna kadar tüm aşamalarında büyük destek ve katkıları olan, hem bilimsel hem sosyal kişiliği ile daima örnek aldığım ve alacağım değerli hocam, tez danışmanım ve klinik şefim Sn. Klinik Şefi Dr. Sultan KAVUNCUOĞLU'na,

İhtisas süresi boyunca, klinik bilgi ve deneyimleri ile eğitimime her alanda büyük katkıda bulunan, meslek hayatım boyunca kendime örnek alacağım saygıdeğer hocalarım, Sn. Klinik Şefi Dr. Gönül AYDOĞAN' a, Sn. Klinik Şefi Doç. Dr. Servet Erdal ADAL' a,

Tezimin oluşmasında bilgi, deneyim ve değerli zamanını hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan pediyatrik nörolog Dr. Gülseren ARSLAN ve Dr. Çoskun YARAR'a,

Bilgi ve birikimlerinden yararlandığım şef yardımcıları ve uzman doktorlara,

Tez çalışmamda, büyük bir sabır ve özenle Denver Gelişimsel Tarama Testini uygulayan, Çocuk Gelişimi ve Eğitimi Uzmanı Sn. Engin ÖZTÜREGEN'e,

Asistanlık günlerinde dostluğunu ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili arkadaşım Dr. Ersen ACAR'a,

Dört yıllık asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, gerek maddi gerek manevi destekleri ile her zaman yanımda olan, varlıklarından hep gurur duyduğum ve kendilerine layık olmaya çalışacağım sevgili anneme, babama ve ajabeyime,

Hayatıma girdiği andan itibaren mutluluk ve renk getiren, anlayışı, sabrı ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşime,

sonsuz sevgi saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Mehmet Gökhan RAMOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	68
BULGULAR.....	79
TARTIŞMA	131
SONUÇLAR.....	160
ÖZET	164
SUMMARY	166
KAYNAKLAR	168

KISALTMALAR

YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri
İVF	: İn vitro fertilizasyon
ICSI	: İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
GİFT	: Gamet intrafallopian transfer
ZİFT	: Zigot intrafallopian transfer
EMR	: Erken membran rüptürü
PEMR	: Prematür erken membran rüptürü
RDS	: Respiratuar distres sendromu
İVK	: İntraventriküler kanama
NEK	: Nekrotizan enterokolit
İUGG	: İntrauterin gelişme geriliği
DİK	: Disemine intravasküler koagülasyon
DDA	: Düşük doğum ağırlığı
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlığı
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlığı
BPD	: Bronkopulmoner displazi
PDA	: Patent duktus arteriyozus
PVL	: Periventriküler lökomalazi
SP	: Serebral palsy
DGTT II	: Denver gelişimsel tarama testi II
KMİÖ	: Kaba motor işlev ölçeği
NSD	: Normal spontan doğum
C/S	: Sezaryen doğum
GDM	: Gestasyonel diyabetes mellitus
VSD	: Ventriküler septal defekt
ASA	: Atriye septal defekt
ASYE	: Alt solunum yolu enfeksiyonu
AGE	: Akut gastroenterit
İYE	: İdrar yolu enfeksiyonu
USG	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik rezonans
DTR	: Derin tendon refleksleri

GİRİŞ

Uterusta birden fazla fetüsün varlığı çoğul gebelik olarak adlandırılır. Son otuz yılda yardımcı üreme tekniklerinin geliştirilmesi ve uygulanması sonucu çoğul gebelik sıklığı artmıştır. Gelişmiş ülkelerde tüm gebeliklerin % 1-3'ünün yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile gerçekleştiği bildirilmektedir (1). İnfertilite ve yardımcı üreme tekniği kullanımının yaygınlaşmasının bir nedeni de kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmeleri ve geç yaşlarda evlenen (35 yaş üzerinde) bu grubun sayısının artmasıdır (2).

Yardımcı üreme tekniklerinin amacı sağlıklı bir çocuk doğurtmaktır ancak çoğul gebelik ile ilişkili riskler bunu zorlaştırmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıyla prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sıklığı artmıştır (3) ve YÜT'ün en önemli fetal komplikasyonları çoğul gebelik ve buna bağlı preterm doğumlardan kaynaklanmaktadır (1). Çoğul gebelik seyrinde gelişen anneye ait başlıca sorunlar; preeklampsi, eklampsi, hipertansiyon, gestasyonel diyabetes mellitus, polihidroamniyos, erken doğum eylemi, acil sezaryen gereksinimi, erken membran rüptürü (EMR), kordon sarkması ve plasenta dekolmanı olarak sayılabilir. Bu komplikasyonlar maternal morbidite ve mortaliteye neden olurken, intrauterin ölüm, ölü doğum, prematürite ve/veya düşük doğum ağırlığı, erken yenidoğan ölümleri ise en önemli komplikasyonlardır (1,2).

Preterm doğum hızı yıllar içinde artmaktadır ve bu artışın en önemli nedenlerinden biri yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak gelişen çoğul gebeliklerdir (4). National Vital Statistics'in 2005 raporuna göre A.B.D'de preterm doğum oranı 2005 yılında %2 artarak %12.7 olmuş (5), ülkemizden Altuncu ve ark. (6) bu oranı %5.74, Kavuncuoğlu ve ark. (7) %5.4 olarak bildirmiştir.

Gerek spontan çoğul gebelikten gerekse yardımcı üreme teknikleri (YÜT) sonucu dünyaya gelen yenidoğanlarda en önemli sorun prematürelite ve ona bağlı morbiditelerdir. Bu morbiditelerin başında; respiratuar distres sendromu (RDS), bronkopulmoner displazi (BPD), intraventriküler kanama (İVK), patent duktus arteriosus (PDA), sepsis gelmektedir. Tüm dünyada yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni düşük doğum ağırlığı (DDA), prematürite, ve konjenital malformasyonlardır (8).

Son iki dekatta neonatolojinin kaydettiği ilerlemeyi başaran çok az bilim dalı vardır. Teknolojideki gelişmeler; prenatal glukokortikoidlerin daha yaygın kullanımı, sürfaktan tedavisi, yeni solunum destek tedavisi modellerinin uygulanması, perinatal ve yüksek riskli yenidoğan bakımının daha iyi bölgeselleştirilmesi ve immatür bebek fizyolojisinin daha iyi anlaşılması pretermilerin yaşam süresinin uzamasına ve morbiditesinin azalmasına dramatik bir katkıda bulunmuştur (9,10). Ancak halen bu bebeklerde mortalite, morbidite, tıbbi bakım masrafları ve uzun dönem problemler; (serebral palsy, öğrenme bozukluğu, okul başarısında yetersizlik, v.b.) yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır (11). Sekelli prematüreler A.B.D verilerine göre çocukluk çağındaki nörogelişimsel geriliklerin yarısından fazlasını oluşturmaktadır (12).

Prematürelerin uzun süreli izleminde ortaya çıkabilecek birçok gelişimsel sorun vardır. Bunlar serebral palsy, mental retardasyon, körlük, sağırılık, epilepsi gibi majör nörolojik sorunlardan işitsel ve görsel sorunlar, konuşma, öğrenme, dikkat ve davranış bozuklukları, hiperaktiviteye kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (13). Serebral palsy, mental retardasyon, işitme kaybı, körlük, posthemorajik hidrosefali ve epilepsi majör nörolojik problem, konuşma gecikmesi, görsel ve/veya sözel algılama sorunları, konuşma gecikmesi, okuma güçlüğü, ve davranış bozukluğu gibi sorunlar minör nörolojik patoloji olarak kabul edilmektedir (14). Özellikle 3 yaştan sonra çok düşük doğum ağırlıklı prematürelerde okul çağında, adolesan dönemde görülen nörogelişimsel sekeller bilişsel sorunlardır (15); bunlar konuşma gecikmesi, davranış bozuklukları, duygusal bozukluklar ve okul başarısızlığı ve psikososyal uyum bozukluklarıdır (16).

Gelişmekte olan ülkelerde ÇDDA ile doğan çocukların gelişimsel sorunları ile ilgili çalışmalar, sıklıkla, erken bebeklik dönemini yansıtmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalardan okul çağı dönemi ve daha sonraki dönemde saptanan gelişimsel morbiditelerin oranları ile ilgili veriler mevcuttur. Son çalışmalar prematürelerde gelişimin biyolojik risk faktörlerinin yanı sıra sosyodemografik ve çevresel etmenlerden de etkilendiğini göstermektedir (17). Ailenin sosyal, ekonomik ve kültürel düzeyi çocuğun büyüme ve gelişmesini etkileyen önemli faktörler arasındadır.

Erken ve uzun süreli izlemin amacı, ortaya çıkacak gecikmelerin en erken dönemde saptanması, gerekli tedavi planlarının ve anne-baba eğitiminin yapılması; çocuk ve ailenin yaşam kalitesinin yükseltilmesi, çocukların bedensel, nörolojik

gelişimsel, duygusal ve psikososyal potansiyellerinin en iyi duruma getirilebilmesidir (18).

Biz bu çalışmada; Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında çoğul gebelikler sonucu doğan, 2500 gr. altında ve 37 haftadan küçük prematüre bebeklerin düzeltilmiş 24-36. aylarda somatik ve nörogelişimsel özelliklerini değerlendirdik. Spontan ve in vitro fertilizasyon gebelik sonucu doğan prematüre gruplarını bu özellikleri bakımından karşılaştırdık. Her iki gruba ait maternal, perinatal ve neonatal risk faktörlerinin prognoza etkisini irdeledik.

Amaçlar:

1- Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında çoğul gebelikler sonucu meydana gelen, doğum tartısı 2500 gr. altında ve doğum haftası 37. gebelik haftasından önce olan prematüre bebeklerin prenatal, natal, demografik özelliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılması

2- Bu çocukların düzeltilmiş 24-36 ay arasında kaba motor işlev ölçeği (KMİÖ) ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) ile nörogelişimsel durumunun değerlendirilmesi, somatik büyüme özelliklerinin sorgulanması, majör-minör nörolojik sekellerin saptanması ve grupların bu özellikleri bakımından karşılaştırılması

3- Düzeltilmiş 24-36 ay arasında değerlendirilen prematürelerin somatik ve nörogelişimsel gerilik saptananlarında, bu geriliğe etki eden perinatal risk faktörlerinin araştırılması ve sosyoekonomik düzeyin etkilerinin irdelenmesi

4- Somatik büyüme ve nörogelişimsel gerilik tanımlanan çocukların ileri tetkik ve/veya tedavisi, rehabilitasyon gereken hastaların ilgili merkezlere yönlendirilmesi ve ailenin bilgilendirilmesi

5- Erken dönemde kullandığımız kranyal USG ve izlem seyrinde kullanılan nörolojik muayene ve DGTT II'nin gruplar arasında nörogelişimsel geriliği tanımlamada etkinliğinin sorgulanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri

Gebeliği önleyici yöntemler kullanılmadan bir yıl korunmasız cinsel ilişki sonucunda gebe kalamama infertilite olarak tanımlanır. Sağlıklı genç çiftlerin %85-90' ı bir yıl içinde gebe kalırken, %10-15' inde infertilite problemi mevcuttur. İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri toplumlar arasında farklılık gösterir. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertilitesi mevcuttur. %10-15 çift ise açıklanamayan infertiliteye sahiptir (19,20). İnfertilitenin ana nedenleri incelendiğinde; ovulatuvar disfonksiyon %15, tubal ve peritoneal patolojiler %30-40, erkeğe ait faktörler %30-40 oranında görülür (21).

Yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi birçok infertil çiftin prognozunu büyük ölçüde iyileştirmiştir. Yardımcı üreme teknikleri, kadın üreme hücreleri olan oositlere vücut dışından doğrudan müdahale edilen tüm teknikleri kapsar. İn vitro fertilizasyon (İVF) ilk ve hala en sık kullanılan YÜT şeklidir, ancak günümüzde bu teknikle ilişkili intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI), gamet intrafallopian transfer (GİFT), zigot intrafallopian transfer (ZİFT) gibi birçok yöntem uygulanmaktadır. İn vitro fertilizasyon ilk olarak 1970'li yıllarda uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntem, ekzojen gonadotropinlerle sağlanan kontrollü ovaryan hiperstimulasyon (KOH) ile başlayıp, overlerden transvajinal ultrasonografi altında oositlerin aspirasyonu, laboratuarda gerçekleştirilen fertilizasyon ve embriyoların uterus içine transservikal transferiyle devam eden ve birbiriyle koordinasyon içinde gerçekleşen basamaklar dizisidir. İn vitro fertilizasyon yönteminde gebeliğin başarılabilmesi için 3-4 embriyonun uterusu yerleştirilmesi gerekir. Bunun için süperovulasyon tekniği ile çok sayıda ovum overlerden toplanır. Süperovulasyonu sağlamak için klomifen sitrat, FSH, hMG ve LHRH gibi ilaçlar kullanılabilir. Sonuçta İVF yöntemi infertilitenin tüm nedenlerinde kullanılmaktadır. Birden fazla infertilite nedeni olduğu durumlarda, başka tedavi seçenekleri ile çözümlenemeyen durumlarda ise kesin endikedir. Ayrıca ağır tubal hastalık ve erkeğe bağlı infertilite yaşayan çiftler içinde en uygun tedavi seçeneğidir (1).

Yardımcı üreme tekniği uygulamalarının artışındaki diğer bir neden de, 35 yaş üzerinde infertilite konusunda yardım arayışı içinde olan kadınların sayısındaki artıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (A.B.D) her beş kadından biri ilk çocuğuna 35 yaşından sonra sahip olmaktadır ki bu daha öncesine göre önemli bir değişikliktir. Bu artış, daha geniş bir evlenme yaş aralığından ve kadınların iş hayatına bağlı olarak gebeliklerini geciktirmelerinden kaynaklanmaktadır (2).

İn vitro fertilizasyon tedavisi sözkonusu olduğunda tedavinin başarısını; kadının yaşı, önceki gebelikleri, mevcut FSH düzeyi, infertilitenin süresi ve tedavi esnasında elde edilen transfere uygun yumurta ve embriyoların sayısı belirler. Ayrıca otoimmün anormalliklerin İVF başarısında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (22). Human Fertilisation and Embryology Authority 2003 yılı verilerine göre İngiltere'de taze yumurta transferi ile gerçekleştirilen İVF tedavisinin başarısı 35 yaş altı kadınlar için %27.6'dır. Ancak bazı merkezler İVF tedavisinde blastokist kültürü olarak bilinen yeni bir teknikle eve bebek götürme oranını %48 olarak bildirmiştir (23).

Daha önce doğum yapmış kadın için başarı şansı doğum yapmamışlara göre daha fazla iken, başarısız bir İVF siklusu geçirmiş olan kadının gebe kalma ihtimali daha düşüktür. Yaş faktörüne bakıldığında ise, 20-24 yaşları arasında fertilite zirveye ulaşmakta, 30-32 yaşına kadar göreceli olarak çok az değişiklik olmakta; bundan sonra ise fertilite kapasitesi hızla düşmektedir (21). 2007 yılı Society for Assisted Reproductive Technology (SART) raporuna göre siklus başına gebelik oranları 35 yaş altında %45.8 olup, yaşla birlikte azalmakta ve 40 yaş üzerinde %10-15'lere düşmektedir (24). 35 yaş altı kadınlar için canlı doğum oranı transfer edilen embriyo sayısı ile ters orantılıdır ve iki embriyo için %42, üç embriyo için %39.7 olarak bildirilmiştir (3).

İnfertilite ve İVF uygulamaları gittikçe yaygınlaşmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki İVF oranı %2-4 arasında değişmektedir (1). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılındaki üçüz gebeklerin %40'ının YÜT'e, diğer %40'ının ovulasyon indüksiyonuna bağlı olduğu, yalnızca %18'inin spontan gebelik olduğu bildirilmiştir. Ayrıca yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerde monozigotik ikiz sıklığı spontan çoğul gebeliklerin 8 katı yani %3.2 olarak saptanmıştır. Yardımcı üreme tekniklerinin kullanımıyla prematüre doğum ve düşük ağırlıklı doğum bebek sıklığı artmıştır (3). İn vitro fertilizasyonun en önemli fetal komplikasyonları çoğul gebelik ve buna bağlı preterm doğumdan kaynaklanır (1). Yardımcı üreme tekniklerinde uterusu transfer edilen embriyo sayısı çoğul gebelik riski ile doğru orantılıdır. Tek embriyo için bu risk

%33.9 iken, iki, üç, ve daha fazla embriyo transferi için sırasıyla %41.4, %43.2, %46.5'tir. Üçüz gebelik riski, iki embriyo transferi ile %0.8' den %7.4'e, üç embriyo transferi ile %8.4'e yükselir (3). İngiltere'de yapılan bir çalışmada yardımcı üreme tekniğiyle gerçekleşen gebeliklerde preterm doğum oranı tek bebek için %13, ikiz bebekler için %57, üçüz bebekler için %95 olarak saptanmıştır (25). Spontan gebelik ile karşılaştırıldığında bu oranlar çok yüksek bulunmuştur (tekil bebekler için %6, ikizler için %38) (26).

Çoğul gebelik sayısındaki bu artış; perinatal izlem, neonatal yoğun bakım gereksinimi, ve serebral palsy gibi kronik nörolojik sekilleri beraberinde getirerek bakım maliyetini arttırmaktadır. Bundan dolayı çoğul gebelik riskini minimize etmek için transfer edilen embriyo sayısının sınırlandırılması finansal ve yasal açıdan gerekli görülmüştür. Bir çok Avrupa ülkesi sağlık harcamalarını azaltmak için transfer edilen embriyo sayısını kısıtlayan veya transfer edilen embriyo sayısına göre sosyal güvenceden faydalanılmasını sağlayan uygulamalar getirmiştir. Bu uygulamalar sonucunda çok sayılı çoğul gebeliklerin sayısında azalma gözlenmiştir (3). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü yönetmelikleri doğrultusunda özel durumlar dışında maksimum üç embriyo transfer edilmesi kararlaştırılmıştır (27).

Çoğul Gebelikler

Çoğul gebelik oranları dünyanın çeşitli ülkelerinde farklılık göstermekle beraber son yıllarda ikiz veya yüksek sayılı çoğul gebeliklerin sayısı hızla artmıştır. Çoğul doğumlardaki bu sıra dışı artış bir halk sağlığı sorunudur (28). Bu artıştaki en önemli faktörler, ovulasyon indükleyici ilaçların kullanılması, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve yaygınlaşmasıdır. Yardımcı üreme teknikleri, çocuk sahibi olma yaşının otuzlu yaşların üzerine çıkması ve buna bağlı olarak infertile oranlarının artmasından dolayı daha sık kullanılmaktadır (29). Yüksek preterm eylem oranı, çoğul bebeklerin sağkalımlarını tehlikeye sokmakta ve yaşam boyu engelli olma risklerini arttırmaktadır (28). Ayrıca çoğul gebeliklerin perinatal mortalite ve morbiditede önemli yeri vardır (30).

Uterus içinde iki veya daha fazla sayıda fetüsün bulunması çoğul gebelik olarak tanımlanmaktadır. Çoğul gebelikler zigot sayısına göre polizigotik ve monozigotik olarak ikiye ayrılmaktadır. Zigosite döllenmiş yumurta sayısı ile belirlenir (3).

Monozigotik çoğul gebelikte tek bir yumurta tek bir sperm tarafından döllenir, ancak oluşan embriyo 2-15. gün arasında genetik olarak tamamen benzer iki fetüse bölünür. Monozigotik ikizlerin dikoryonik, monokoryonik veya yapışık olmasını belirlerleyen bölünmenin zamanıdır. Polizigotik çoğul gebelikte birden fazla yumurta birden fazla sperm tarafından döllenir; bu aynı koitus sırasında veya farklı zamanlarda gerçekleşebilir. Oluşan her bir zigotun, kendi amniyonu ve plasentası bulunmaktadır. Bu tür ikizler birbirinden farklı bireylerdir; cinsiyet, doku tip, kan grubu ve görünüş farklılıkları olabilir (3,28).

Zigotlar fertilizasyondan sonraki 72 saat içinde bölünürlerse, iki embriyon, iki amniyon ve iki koryon gelişir ve diamniyotik dikoryonik ikiz gebelik oluşur. Bölünme 4-8. günler arasında olursa diamniyotik monokoryonik (tek plasenta ancak iki ayrı amniyon) ikiz gebelik ile sonuçlanır. Fertilizasyondan yaklaşık 8 gün sonra koryon ve amniyon farklılaşmıştır ve bölünme sonucunda ortak bir amniyon kesesine sahip iki embriyo gelişir ki bu duruma monoamniyotik monokoryonik ikiz gebelik adı verilir (28). Yapışık ikizler ise embriyonel diskin 13-15. günler arasında tam olarak bölünememesiyle oluşur. Tüm dizigotik ikizlerin diamniyotik, dikoryonik plasentası vardır ve tüm monokoryonik ikizler monozigottur (3). Monozigotik ikizlerin % 70-75'i monokoryonik diamniyotik, % 25-30'u dikoryonik diamniyotik, % 1-2'si monokoryonik monoamniyotiktir (28).

EPİDEMIYOLOJİ

Spontan çoğul gebelik sıklığı sırasıyla siyahlar, Doğu Hindistan ve Kuzey Avrupa beyazlarında en yüksek, Asya ırklarında ise en düşüktür. Çoğul gebelik oranı Belçika'da 1/56, Amerikan siyahlarında 1/70, İtalya'da 1/86, Amerikan beyazlarında 1/88, Yunanistan'da 1/103, Japonya'da 1/150, Çin'de 1/300 olarak bildirilmiştir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde çoğul gebelikler tüm gebeliklerin %3' ünü oluşturur (3). Kavuncuoğlu ve ark. tarafından 2004 yılında yapılan bir çalışmada çoğul gebelik oranı %1.99 saptanmıştır (7). Gebeliğin 12. haftasında ultrasonografi ile saptanan ikiz sıklığı %3-5 olmasına rağmen, bu oran daha sonraki haftalara göre çok yüksektir çünkü vanishing ikiz sendromuna bağlı kayıplar tek bebek doğumuna sebep olur (8). İkiz gebelikler tüm gebeliklerin yaklaşık %1-2' sini oluşturur. Bunların 2/3'ü dizigotik, 1/3'ü ise monozigotiktir (31).

Amerika Birleşik Devletleri'nde spontan üçüz gebelik 86² gebelikte bir, dördüz gebelik 86³ gebelikte bir meydana gelmektedir (8). 2000 yılı verilerine göre üçüz gebeliklerin yalnızca %18'i spontan gebelik, %40'ı ovulasyon indüksiyonlu diğer %40'ı ise yardımcı üreme tekniklerine bağlı gebelik olarak saptanmıştır (3).

İkiz gebelik sayısı ve oranı 1980 yılından beri sürekli artmaktadır; toplam sayı 1980-2000 yılları arasında %74 oranında (68339 dan 118916'a) artmıştır (32). Buna karşın üçüz ve daha fazla sayıdaki çoğul gebeliklerin sayısı ve oranı 1980-1998 yılları arasındaki artıştan (100000 canlı doğumda 37'den 193.5'e) sonra 1998-2000 yılları arasında azalmıştır (33). Çok sayılı çoğul gebeliklerin sayısındaki düşme, çok sayılı çoğul gebelikleri önlemek için yardımcı üreme tekniklerindeki düzenlemeleri yansıtmaktadır (32). National Vital Statistics'in 2005 yılı raporuna göre ikiz doğum oranı 2005 yılında da, 2004 yılında olduğu gibi her 1000 doğumda 32.2 ikiz olarak saptanmıştır. İkiz doğum oranı 1990 ve 2004 yılları arasında sürekli olarak yıllık ortalama %3' lük bir artışla toplam %42 ve 1980 yılından beri toplam %70 artmıştır. Üçüz ve daha fazla sayıdaki çoğul gebelik oranı üst üste 7 yıl azalarak 2005 yılında 100000 canlı doğumda 161.8'e düşmüştür (5).

Çoğul gebeliği arttıran başlıca risk faktörleri (34):

Siyah ırk

Kalıtım

Anne yaşı ve doğum sayısı

Gebenin vücut yapısı

Oral kontraseptif kullanımı

İnfertilite tedavisi

Çevresel faktörler şeklinde sıralanabilir

Bir toplumdaki spontan çoğul gebelik sıklığı o toplum için oldukça sabit olmakla beraber, ovulasyon stimülasyonu ve in vitro fertilizasyon gibi tedaviler nedeniyle artış göstermektedir (35,36). İkiz gebelik oranı beyaz ırkta 100 doğumda bir, siyah ırkta 80 doğumda bir bulunmuştur (34). Araştırmalar anne yaşı ve paritenin ikiz sıklığını arttırdığı ve paritenin bunda daha önemli bir rol oynadığını göstermektedir (37). Beslenmesi iyi olan ve güneş ışığının fazla olduğu bölgelerde oturan kadınlarda ikiz sıklığı daha yüksek bulunmuştur (38).

Monozigotik ikiz sıklığı 1000 doğumda 4'tür ve dünya çapında sabittir. Monozigotik ikiz sıklığı çevre, ırk, fiziksel özellikler veya fertiliteden etkilenmez. Buna karşın dizigotik ikiz sıklığı 1000 canlı doğumda 4 ile 50 arasında değişir (35,39,40,41). Spontan dikoryonik ikiz sıklığı ekzojen ve endojen folikül stimüle edici hormon (FSH) seviyesine bağlıdır ve böylece ırk, kalıtım, yaş, parite, ovülasyon indüksiyonu uygulamasına bağlı olarak değişim gösterir (34). Dizigotik ikiz prevalansı Batı Afrika'da yüksek, Güneydoğu Asya'da düşüktür (36).

Çoğul gebeliklerde zigositenin belirlenmesi yalnızca epidemiyolojik, genetik veya obstetrik nedenlerle değil prognoz farklılığı nedeniyle de gereklidir (35). Çoğul gebelikler hem anne hem fetüs için risk oluşturmaktadır. Çoğul gebelikler gebelik ile ilişkili komplikasyonların ve maternal risklerin en fazla görülebileceği durumdur. Örnek olarak çoğul gebeliklerde preterm ve düşük doğum ağırlıklı doğum tekil gebeliklere göre daha sıktır (42,43). Çoğul gebeliklerde bebek mortalite oranı tekil doğumların yaklaşık 6 katıdır. National Vital Statistics'in 2007 yılı raporuna göre çoğul gebelikler için bebek ölüm hızı 1000 canlı doğumda 30.33 iken tekil gebelikler için bu oran 5.93 tür. 2004 yılında çoğul gebelikler tüm canlı doğumların %3'ü olmasına rağmen tüm bebek ölümlerin %15'ini oluşturmaktadır (44). Neonatal morbidite ve mortalite özellikleri incelendiğinde erken doğum, erken membran rüptürü (EMR), intrauterin gelişme geriliği (İUGG), ve antepartum fetal kayıp, gebeliğe bağlı diyabet, preeklampsi gibi antepartum komplikasyonlar tekil gebeliklerin % 25'inde gelişirken; çoğul gebeliklerin % 80'inde ortaya çıktığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(29,45,46,47).

Çoğul gebelikteki riskler şu şekilde sıralanabilir:

A). Maternal riskler:

Erken gebelik dönemindeki semptomların artması (bulantı kusma vb...)

Düşük riskinde artış

Kaybolan ikiz sendromu

Anemi

Erken doğum tehdidi ve eylemi

Hipertansiyon

Antepartum kanama
Prenatal hospitalizasyon ihtiyacı
Sezaryen ya da operatif vajinal doğum
Postpartum kanama
Maternal mortalitede artış
Gestasyonel diyabet
Preeklampsi
Gebelik kolestazi
Uteroplental komplikasyonlar; plasenta previa, dekolman plasenta, EMR,
kordon sarkması

B). Fetal riskler:

Ölü doğum ya da yenidoğan ölümü
Erken doğum tehdidi ve eylemi
İntrauterin gelişme geriliği
Koryonisite, kordon problemleri
Hidroamniyos
İkiz kilitlenmesi
Konjenital anomali
Malprezentasyonlar
İkizden ikize transfüzyon sendromu
Serebral palsy (48,49)

Büyüme gelişme gelişme geriliği sıklıkla üçüncü trimesterde olmak üzere gebeliğin herhangi bir döneminde olabilir (49).

Sezaryen oranları tüm çoğul gebeliklerde yüksektir ancak yardımcı üreme teknikleri sonrasında oluşan gebeliklerde daha yüksektir. İngiltere’ de yapılan bir çalışmaya göre ikizlerin sadece %13’ü ve diğer çoğul gebeliklerin sadece %2’si normal vajinal doğum ile doğmuştur (25). Finlandiya’ da yapılan bir çalışmada İVF ve spontan çoğul gebelikler karşılaştırıldığında İVF çoğul gebeliklerin % 62’sinin, spontan çoğul gebeliklerin %41’inin sezaryen ile doğurtulduğu saptanmıştır (50) .

Çoğul Gebeliklerin Komplikasyonları

Erken Gebelik Semptomlarında Artma:

Mide bulantısı ve kusma, artan gebelik hormonlarından dolayı çoğul gebeliklerde tekil gebeliklere göre 3 kat fazladır (51).

Artmış düşük riski:

Düşük riski ve gerçekleşen düşük oranı çoğul gebeliklerde daha fazladır (51). 10-14. gebelik haftasında tekil gebeliklerde düşük oranı %2 iken, çoğul gebeliklerde bu oran tekil gebeliklerin iki katıdır (52). Tekil gebelikte düşük tehlikesi %18.6 iken, ikiz gebeliklerde % 26.5 olarak saptanmıştır. Bazı araştırmacılar ikiz gebeliklerdeki spontan düşük sıklığının tekil gebeliklere oranla 3 kat fazla olduğunu bildirmektedir (52,53,54).

Anemi

Aneminin çoğul gebelikte 1.7-1.8 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (55). Kan hacmindeki artış eritrosit sayısındaki artıştan daha fazla olduğu için hemoglobin konsantrasyonunda tekil gebeliklere göre daha belirgin bir düşüş gözlenir (56). Yapılan retrospektif bir çalışmada 3. trimesterde çoğul ve tekil gebelerin hemoglobin düzeyinde farklılık olmadığı gösterilmiştir. Gebeliğin 1 ve 2. trimesterinde çoğul gebelerde tekil gebelere göre daha düşük hemoglobin düzeyi saptanmıştır (57). Çoğul gebeliklerde özellikle folat olmak üzere fetal ihtiyaçlar artmıştır ve gebelerde megaloblastik anemi bildirilmiştir (51).

Gebelikte hipertansiyon

Gebelikte hipertansif hastalıklar maternal mortalitenin önemli bir nedeni olmakla birlikte, gebelik hipertansiyonu, preeklampsi ve eklampsi riski çoğul gebeliklerde artmıştır. İngiltere’de yapılan bir çalışmada tekil gebelik olan kadınların %13’ü hipertansiyon nedeniyle hastaneye başvururken, bu oran çoğul gebelerde %23 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde çoğul gebeliklerde kanama sıklığı artmıştır. Bu çalışmada gebelik süresince her hangi bir zamandaki kanama nedeniyle hastaneye başvurma sıklığı çoğul gebeler için %22 iken tekil gebeler için %17 bulunmuştur (25).

Primigravid ve ikiz gebeliği olan bir gebenin ciddi preeklampsi riski, primigravid tekil gebeye göre 5 kat artmıştır ve bu oran multigravid gebeler için 10 kat artmıştır (51). Sibai ve ark.’ların yaptığı bir çalışmada preeklampsi oranı tekil

gebeliklerde %5-6, ikiz gebeliklerde %13 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada ağır preeklampsi ve (Hemoliz, Karaciğer Enzim Yüksekliği, Trombosit Sayısında Düşme) HELLP sendromunun çoğul gebeliklerde daha sık olduğu bildirilmiştir (58).

Gestasyonel Diyabet :

Çoğul gebeliklerde, insulin antagonisti olan human plasental laktojen, östrojen ve progesteron hormonlarının daha yüksek düzeylerde olması, gestasyonel diyabet sıklığını arttırabilir (59). Gebeliğe bağlı diyabet sıklığı bazı çalışmalara göre ikiz gebelikte daha fazla gözükmetedir (59,60), bazı çalışmalara göre ise anlamlı bir fark yoktur (61,62).

Hidroamniyos :

Çoğul gebeliklerin %12'sinde klinik olarak hidroamniyostan şüphelenilir. Hidroamniyos erken doğum için bir risk faktörüdür. Özellikle monokoryonik ikizlerde akut polihidroamniyos ve annede buna eşlik eden ciddi batın rahatsızlığı görülebilir. Bu genellikle ikizden ikize transfüzyon sendromu ile ilişkilidir (51).

Antepartum ve postpartum kanama :

Antepartum kanamalar plasenta previa veya plasenta dekolmanına bağlı olarak çoğul gebeliklerde daha sık görülür (51). İkiz gebeliklerde doğum sonrası kanama ve aşırı gerilmiş uterus nedeniyle atoni riski tekil gebeliklere göre daha yüksektir (55).

Gebelik kolestazi:

Gebelik kolestazi annede hepatik yetmezlik ile ilişkilidir ve perinatal mortalite ve morbidite oranlarını arttırır. Etiyolojisinde genetik, çevresel ve endokrinolojik faktörler rol oynar. Bazı etnik gruplarda gebelerin %5.5'inde görülür ve bu gebelerin kız kardeşlerinde görülme oranı %17 dir. Gebelik kolestazının sebebi, gebenin kan östrojenlerinin kolestatik etkisine artmış hassasiyetidir. Bu nedenle en sık östrojenlerin en yüksek düzeyde olduğu 3. trimesterde görülür (63). Gebelik kolestazi sıklığı çoğul gebelikte, özellikle üçüz ve üzeri gebeliklerde, artar. Mekonyumlu doğum oranı, anne kanındaki artmış safra asitlerinin plasentayı geçip fetüsü etkilemesinden dolayı artmıştır. Kolestaza bağlı olarak fetal distres, ölü doğum ve erken doğum gözlenebilir (64).

Maternal mortalite :

Çoğul gebeliklerde maternal mortalite tekil gebeliklere göre 2 kat artmıştır (51). Senat ve ark. çalışmasında Avrupa’ da maternal mortalite tekil gebeliklerde 5.2/100000 iken, ikiz gebeliklerde 14.9/100000 olarak saptanmıştır. İkiz gebelikte maternal mortaliteyi arttıran nedenler arasında preeklampsi, eklampsi, plasenta dekolmanı, sezaryen doğum ve postpartum kanama belirtilmiştir (65).

Erken membran rüptürü :

Fetal membranların spontan rüptürü doğumun normal bir parçası olup genelde doğumun başlangıcından hemen sonra olmaktadır. Fetal zarların doğum gestasyon eyleminin başlamasından önce yırtılmasına erken membran rüptürü (EMR), bu olayın 37. gebelik haftasından önce gerçekleşmesine prematür erken membran rüptürü (PEMR) denir. Erken membran rüptüründe membranların yırtılması ve doğumun başlaması arasındaki süre 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe bu süre artar (51).

EMR, tüm gebeliklerin % 10’unda görülür ve bebeklerin %80’i preterm bebektir (66). PEMR ise tüm gebeliklerin %3’ünde görülür ve preterm doğumun en sık nedeni olup preterm doğumların yaklaşık 1/3’ünden sorumludur (67). Prematür erken membran rüptürlü gebelerin yaklaşık %80’ni bir hafta içinde doğum yapar (68). Erken membran rüptürü ve çoğul gebelik ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır, bazı çalışmalar çoğul gebeliğin EMR riskini arttırdığını, bazıları ise değiştirmedığını belirtmektedir (69).

Prematür erken membran rüptürünün neonatal komplikasyonları prematüriteye bağlıdır. Koryoamniyonit oranı %30 olmasına rağmen bildirilen neonatal sepsis oranı %2-4’tür. Neonatal sepsis oranı gebelik haftası ile ters orantılıdır (68). Diğer komplikasyonları arasında respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (İVK) ve nekrotizan enterokolit (NEK) yer alır. Bu komplikasyonlar arasında en sık görüleni RDS’dir (70). Prematür erken membran rüptürünün uzaması halinde gelişen oligohidroamniyosa bağlı olarak oligohidroamniyos tetradı olarak da bilinen fasyal anomali, ekstremité pozisyon defektleri, pulmoner hipoplazi ve gelişme geriliği meydana gelebilir. Kord prolapsusu, kord basısı ve ablasyo plasenta riski arttığı için fetal hipoksi gözlenebilir (68).

İntrauterin Gelişme Geriliği ve İkiz Eşleri Arası Uygunsuzluk

Fetusun bulunduğu gebelik haftasına göre olması gereken belirlenmiş standart doğum ağırlığının %10'nun altında kalması intrauterin gelişme geriliği (İUGG) olarak adlandırılır (71). Çoğul gebeliklerde fetusun gelişimi tekil gebeliklere göre daha kötüdür. 28. gebelik haftasına kadar ikiz ve üçüzlerin büyüme eğrisi tek fetusla aynıdır ancak çoğul gebeliklerde 28. gebelik haftasından sonra fetusların büyüme hızında düşme gözlenir. Bazı yazarlar çoğul gebeliklerin fetal gelişimleri değerlendirmek için çoğul gebeliklere özgü olan gelişim eğrilerinin kullanılmasını önermektedir. Ancak İUGG olarak doğan ikiz bebeklerin perinatal mortalite riski tekil bebeklerin perinatal mortalite riskine benzerdir. Bundan dolayı çoğul gebeliklere spesifik büyüme eğrisi kullanılması bu risk faktörleri için yanıltıcı olacaktır ve çoğul gebeliklerde de tekil gebelikler için kullanılan büyüme eğrileri kullanılmalıdır (72).

İkiz fetusların boyutları eşit olmadığına uyumsuz ikizlerden bahsedilir. Uyumsuz büyümenin derecesi A'nın ağır ikizin kilosunu, B'nin hafif ikizin kilosunu gösterdiği formülde $(a-b) \times 100 / a$ olarak ifade edilir. Buna göre %25 veya daha fazla tartı farkı varsa ciddi uyumsuzluktan bahsedilir. İkizlerden birinde gelişme geriliği olma olasılığı %12 iken bu oran üçüzlerde %34' tür. Monokoryonik ikizlerde gelişme geriliği dikoryonik ikizlere göre 2 kat daha sıktır (72). İkiz bir fetusun büyüme kısıtlılığı genellikle ikinci trimesterin geç döneminde ve üçüncü trimesterin erken döneminde ortaya çıkar ve sıklıkla asimetriktir. Erken başlayan uyumsuzluk genellikle simetriktir ve kötü prognozludur, nedeni sıklıkla malformasyonlardır (73). Tek plasentanın fetuslar arasında paylaşımı, vasküler anastomozlar ve plasentanın her bir bölgesinin spiral arter invazyonunun ne kadar efektif olduğu monokoryonik ikizlerde büyümeyi etkileyen üç ana faktördür. Monokoryonik ikiz gebeliklerde uyumsuz büyüme için belirleyici en önemli faktör plasentanın fetuslar arasında paylaşımıdır. Dikoryonik ikizlerin %90' nı dizigotik olduğu için bu ikizlerde uyumsuz büyümenin farklı genetik büyüme potansiyeline bağlı olduğu düşünülmektedir (72).

İntrauterin gelişme geriliği çoğul gebeliklerin % 9-26'sında ortaya çıkar (74) ve çoğul gebelikler İUGG'lerin %17' sini oluşturur (3). Yapılan çalışmalarda ikizlerden birinin İUGG olma ihtimali monokoryonik ikizlerde % 34, dikoryonik ikizlerde % 23; her iki fetusun gelişme geriliği olma ihtimali ise monokoryonik ikizlerde dikoryoniklere göre 4 kat fazla olarak bulunmuştur (75).

İntrauterin gelişme geriliği olan ikizlerde neonatal morbidite ve mortalite artmıştır. İntrauterin gelişme geriliği serebral palsi ve nörogelişimde gecikmeye neden olabilir. Büyümede uyumsuzluk gösteren ikizlerde serebral palsi ve nörogelişimsel morbidite, uyumsuzluk göstermeyen ikizlere göre daha yüksek olup bu bebeklerde perinatal mortalite 6 kat artmıştır. 24-34. gebelik haftası arasında doğan preterm ikiz gebelikler ile yapılan bir çalışmada serebral palsi ve nörolojik sekel; uyumsuzluk gösteren monokoryonik ikizlerde sırasıyla % 42 ve % 19, uyumsuzluk gösteren dikoryonik ikizlerde %13 ve %1 bulunmuştur. Bu çalışma monokoryonik, dikoryonik ve uyumsuzluk ilişkisini gösterirken, seçilmiş grup oldukları için İUGG ve nörolojik sekel arasındaki gerçek oranı yansıtmamaktadır (72). Uyumsuz ikizlerde küçük bebeğin doğum tartısı mortalitesini belirleyen en önemli faktördür (76).

İkizden ikize transfüzyon sendromu

İkizden ikize transfüzyon monokoryonik çoğul gebeliklere özgü başka bir komplikasyondur. Çoğu monokoryonik çoğul gebeliklerde fetüsler arası transfüzyon dengeli bir fenomen olmasına rağmen monokoryonik çoğul gebeliklerin %10'unda net akımda kronik bir dengesizlik oluşur ve buna ikizden ikize transfüzyon sendromu denir (72). İkizden ikize transfüzyon sendromuyla komplike olan ikiz gebeliklerin plasentasında daha az vasküler anastomozlar saptanmıştır. İkizden ikize transfüzyon sendromu monokoryonik diamiyotik ikizlerin % 4-35'inde gelişir, monokoryonik monoamiyotik ikizlerde ise çok nadirdir (3).

İkizden ikize transfüzyon sendromu bir fetüstan diğerine tek yönlü net kan akımının olduğu durumlarda gelişir. Verici ikizde progresif bir anemi ve hipovolemi gelişir. Azalmış perfüzyona bağlı olarak doku hipoksisi ve asidoz gelişir. Oligohidroamniyos ve gelişme geriliği gözlenir. Alıcı fetusta polisitemi ve hipervolemi gelişir. Dolaşım sistemindeki aşırı yükü azaltmak için artan idrar üretime bağlı olarak polihidroamniyos gözlenir. Alıcı fetusta doku perfüzyonu hiperviskosite ve polisitemiye bağlı olarak azalmıştır. Her iki fetusta iskemi, tromboemboli, DİK ve ölüm riski taşır (3). Tedavi edilmeyen ikizden ikize transfüzyon sendromunun mortalitesi %100 iken, yenidoğan bakımındaki gelişmelerle bu oran %63'e gerilemiştir. Bu gebelerde hidroamniyosa bağlı spontan abortus ve aşırı preterm doğumlar görülebilir. Alıcı fetus kalp yetmezliğinden, verici fetus yetersiz perfüzyondan kaybedilir. Her iki fetus perfüzyon bozukluğuna bağlı antenatal serebral lezyonlar için risk altındadır ve bu oran

kullanılan tedaviye göre %10-50 arasında değişir. Fetusların yaşaması durumunda kronik hemodinamik bozukluğa bağlı olarak serebral ve kardiyak lezyonlar gözlenir. Yine kullanılan tedavi yöntemine dayalı olarak değişen serebral palsy ve majör nörolojik defisit oranı %6-%10 arasındadır (72).

Tedavide amniyodrenaj ve lazer fotokoagülasyon yöntemi kullanılmaktadır. Polihidroamniyoslu fetusta tekrarlayan amniyosentez yapıldığında sağ kalım oranı %50-60, majör nörolojik komplikasyon oranı %25 olurken; ikizden ikize transfüzyon sendromunun oluşumunda altta yatan patolojiyi ortadan kaldıran tedavi yöntemi olan endoskopik lazer fotokoagülasyon uygulamasında sağkalım oranı %52-%70, nörolojik komplikasyon oranı ise %4'tür. Diğer tedavi yöntemleri ise seçici fetosid, amniyotik septostomi ve digoksin kullanımıdır (3).

İkiz eşinin in utero ölümü

İkiz eşlerinden birinin ilk trimesterdeki kaybına "kaybolan ikiz" (vanishing twin) adı verilir. Çoğul gebeliklerde intrauterin fetüs ölümü tekizlere göre daha sıktır. Çoğul gebelikte tek fetal ölüm oranı %2-%6 arasındadır (51). İkizlerden biri öldüğünde yaşayan fetusun prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri koryonisitedir. Diğer bir faktör ise gebelik haftasıdır. Dizigotik fetuslarda bir fetusun ölümü ikizler arası plasental vasküler anastomozlar olmadığı için, diğer fetusta sadece erken doğum riskini arttırır. Yapılan bir metaanaliz 2-3.trimesterde in utero ikiz eşi ölümünün diğer eşte ölüme ve nörolojik hasara neden olma olasılığını sırasıyla %4 ve %1 olarak bildirmiştir. Buna karşın aynı çalışmada bu oran monokoryonik ikizler için sırasıyla %12 ve %18 olarak saptamıştır. Dikoryonik ikizlerde nörolojik hasar için en önemli risk faktörü prematürite iken, monokoryonik ikizlerde buna ek olarak ikizler arası akut kan transfüzyonu risk faktörü olarak belirlenmiştir. Dikoryonik ikizlerde serebral palsy sıklığı yaşayan 10000 bebekte 30 olarak bildirilmiştir (72).

Konjenital malformasyonlar

İkiz gebelikte yapısal anomaliler tekil gebeliklerin 1.2-2 katıdır (72). Dizigotik ikizler iki ovumun fertilizasyonu sonucu olduğundan her bir fetus birbirinden bağımsız oranda kromozomal anomali riskine sahiptir ve risk anne yaşına bağlı olarak artmaktadır (77). Dizigotik ikizlerde fetüs başına yapısal anomali tekil gebeliklerle aynı iken, monozigotik ikizlerde yaklaşık 2-3 kat daha yüksektir (72,78). Monozigotik ikizlerdeki artmış anomali sıklığının mekanizması net bilinmemektedir ancak bir çok

mekanizma öne sürülmüştür. Bunlardan biri ikiye ayrılma evresinde hücre kitlesinin eşit dağılmamasından kaynaklanan teratojenik etkidir ve orta hat defektleri olarak karşımıza çıkar. Erken embriyogenez ve sonraki fetal dönemdeki vasküler olaylar kalp ve beyin anomalilerinin bir kısmını açıklar. Ailede konjenital kalp hastalığı öyküsü olan hastalarda konjenital kalp hastalığı riski %2.5 iken, monokoryonik ikizlerde konjenital kalp hastalığı riski %3.9 dur. Bu yapısal anomaliler nöral tüp defektleri, beyin lezyonları, yüz anomalileri, gastrointestinal defektler, karın ön duvarı defektleri ve kardiyak anomalileri içerir (72).

İkiz gebelikte yapısal anomaliler 4 grupta incelenebilir:

1. Embriyonel gelişimin çok erken döneminden kaynaklanan malformasyonlar :

Monozigotik ikizlerde daha sık rastlanır; örnek olarak nöral tüp defektleri, holoprosensefali, siringomiyeli ve kloakal ekstrofi sayılabilir (79).

2. Monozigotik ikizlere özgü ayrışım defektleri:

Simetrik ayrışma anomalisi sonucu yapışık ikizler, asimetrik ayrışma anomalisi sonucu parazitik fetus, fetus-in-fetus ve akardiyak ikiz ortaya çıkar (72).

3. Oluşumu normal olan yapılarda daha sonradan gelişen anomaliler:

Monokoryonik ikizlerde damar anastomozlarıyla bir fetüsten diğerine kan geçişi sonucu gelişen hipotansiyon ve hipoksi iskemik organ hasarı yaratır. Bunun sonucunda hidrocefali, mikrosefali, intestinal atrezi, aplasia cutis ve ekstremité eksikleri gibi anomaliler oluşabilir (80).

4). Yer darlığına bağlı kalça çıkığı, ayak deformiteleri görülebilir.

Konjenital anomali saptanması durumunda anomalinin yaşamla bağdaşp bağdaşmamasına göre aile bilgilendirilerek ve onamı alınarak selektif fetosid uygulanabilir veya tüm gebelik sonlandırılabilir. Anomali minör ise konservatif yaklaşım tercih edilmelidir. Dikoryonik ikizlerde seçici fetosid uygulaması olarak ultrasonografi eşliğinde intrakardiyak veya intrafüniküler potasyumklorid/lidokian enjekte edilir. Monokoryonik ikizlerde ise vasküler anostomazlardan dolayı seçici fetosid uygulamasında bu ajanlar kullanılamaz. Monokoryonik ikizlerde fotoskopik kord ligasyonu, lazer kord ligasyonu veya bipolar enerji kullanılabilir (72).

Preterm Doğum

Preterm doğum perinatal tıptaki en önemli sorunlardan biri olmaya devam etmektedir. Preterm doğum hızı yıllar içinde artmaktadır ve bu artışın en önemli nedenlerinden biri yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak artan çoğul gebeliklerdir (81). Erken doğum, çoğul gebelikte perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında gelir. Son 20 yılda perinatal ve neonatal tıpta meydana gelen gelişmeler preterm ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerin yaşam oranını belirgin olarak arttırmış ve morbiditesini azaltmıştır (4).

Normal gebelik süresi 40 haftadır ve gebenin son adet tarihinden itibaren doğuma kadar geçen süredir. Bu süreyi tamamlayarak doğan bebekler term (miadında doğmuş), 38. gebelik haftasından (37 hafta+6 gün) önce doğanlar preterm, tamamlanmış 42. gebelik haftasından sonra doğanlar ise postmatür bebekler olarak adlandırılır. 24 hafta ile 31 hafta arasında doğanlar ileri derecede preterm, 32 hafta ile 36 hafta arasında doğanlar orta derecede preterm, 37. haftada doğanlar ise sınırda preterm olarak sınıflandırılır (35,81). Gebelik haftasına bakılmaksızın 2500 gr. ve altında doğan bebekleri tanımlamada düşük doğum ağırlıklı bebek terimi (DDA) kullanılır. Düşük doğum ağırlığı prematüriteye, intrauterin büyüme geriliğine veya her ikisine bağlı olarak ortaya çıkar. 1500 gr. altında doğan bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler olarak adlandırılır ve çoğunlukla prematüre bebeklerdir. Doğum ağırlığı 1000 gr. altında olan bebekler için aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebekler terimi kullanılır (8).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1981 ve 1999 yılları arasında preterm doğum oranı %9.4'ten % 11.8'e kadar yükselmiştir. 2000 yılındaki %11.6'lık oran 1992 yılında beri gözlenen ilk düşüştür (32). National Vital Statistics'in 2005 raporuna göre preterm doğum oranı 2005 yılında %2 artarak %12.7 olmuş (5), 2009 yılı raporuna göre son üç yılda sürekli azalarak %12.18'e gerilemiştir (82). Altuncu ve ark. (6). 5000 canlı doğumda yaptığı bir çalışmada preterm doğum oranı %5.74, Kavuncuoğlu ve ark. 21234 canlı doğumda yaptığı çalışmada preterm doğum oranı %5.4 saptanmıştır (7). Preterm doğum oranı 1990 yılından beri %20 artmasına rağmen 2000 yılından beri sadece %9 oranında artmıştır (2005 yılına kadar) (5). 1981-2006 yılları arasında preterm doğum oranı 1/3 oranında artmışken, 2006'dan beri %5 oranında gerilemiştir (82).

Preterm doğum oranındaki bu artışta yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasından kaynaklanan çoğul gebeliklerin etkisi belirgindir. Ortalama doğum haftası tekil gebelikler için 39. gebelik haftası, ikizler için 37. gebelik haftası, üçüzler için 33. gebelik haftası ve dördüzler için 28. gebelik haftasıdır (4). İkizlerin % 55'i 37. gebelik haftasından önce doğmaktadır. Çok erken doğum oranı (32. hafta öncesi) tekiz gebeliklerde % 1-2 iken, dikoryonik ikizlerde % 5.5, monokoryonik ikizlerde ise % 9.2 olarak saptanmıştır (83,30). Çoğul gebeliklerin preterm doğumların artmasına belirgin bir etkisi olmasına rağmen, 1990 yılından beri tekil gebeliklerde de, özellikle geç preterm doğumlar olmak üzere preterm doğum oranı artmıştır (5).

Preterm doğumlar spontan ve endikasyonlu preterm doğum olarak ikiye ayrılır. Spontan preterm doğumlar preterm eylem veya preterm erken mebran yırtılmasına sekonder oluşur. Endikasyonlu preterm doğumlar ise anne veya fetusun sağlığını tehdit edecek bir durum varlığında doğum eyleminin fetusu veya anneyi korumak için bilinçli olarak erken başlatılmasına bağlıdır. Spontan preterm doğumlar A.B.D'de preterm doğumların 2/3'ünü oluşturur. Erken doğumların bir kısmında neden belirlenemez ancak uzun yıllardır bilinen pek çok risk faktörü vardır. Preterm doğumla ilişkili risk faktörleri aşağıdaki şekilde sıralanabilir (35,4):

1). Demografik riskler :

- a) 20 yaşın altında, 35 yaşın üstünde ve beyaz ırk dışından bir ırktan olmak
- b) Düşük sosyoekonomik-kültürel düzey

2). Davranışsal riskler

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

3). Gebelik öncesi medikal riskler

- a). Prenatal bakım eksikliği
- b). Spontan preterm doğum öyküsü (Preterm doğum için risk faktörleri arasında en önemli risk faktörüdür. Önceki gebelikte preterm doğum öyküsü, %17-47 oranında tekrarlama riski taşımaktadır. Bu risk önceki preterm doğumla artmakta ve term doğumla azalmaktadır (84))

- c). Uterusa ait malformasyonlar
- d). Servikal yetmezlik
- e). Kronik hastalıklar (Siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı)

4). Gebelik dönemi ile ilişkili riskler

- a). Çoğul gebelikler (Spontan ve endikasyonlu preterm doğum için en önemli risk faktörlerinden biridir)
- b). Amniyotik sıvı volüm anomalileri (oligohidroamniyos, polihidroamniyos)
- c). Plasental anomaliler (Plasenta previa, plasenta dekolmanı, plasental disfonksiyon)
- d). Fetal sorunlar (fetal distres, eritroblastozis fetalis, hidrops..)
- e). Ağır enfeksiyonlar (koryoamniyonit, L.monositogenes, B grubu streptokok kolonizasyonu, idrar yolu enfeksiyonu)
- f). Vajinal kanamalar
- g). Erken membran rüptürü
- h). Abdominal cerrahi

Preterm doğum tedavisinin amacı gebelik haftasını uzatmak ve böylece perinatal mortalite ve morbidite oranlarının azaltılmasıdır (85). Erken doğumlar tümüyle önlenemez. Ancak daha iyi beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyoekonomik ve sosyokültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince çok iyi izlem, enfeksiyonların azaltılması, yüksek sayıda fetuslu gebeliklerin önlenmesi, preterm erken membran yırtılmasına konservatif yaklaşım ile prematürelilik oranı azaltılabilir (35,4). Yatak istirahati ve hidrasyonun gebelik yaşını uzatmada bir etkisi olmadığı saptanmıştır (85).

Tüm dünyada yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni düşük doğum ağırlığı (DDA), prematürite, ve konjenital malformasyonlardır (8). National Vital Statistics'in 2007 yılı raporuna göre A.B.D'de bebek ölümleri nedenleri arasında birinci sırada % 20 oranla konjenital malformasyonlar gelmektedir ve bunu %17 oranla preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebekler izlemektedir (86). Düşük doğum ağırlığı sıklığı Orta Asya da % 31.1, tüm Asya' da % 19.7, Afrika'da % 14, ve Avrupa' da % 6.5'tir (87). Amerika Birleşik Devletleri'nde düşük doğum ağırlıklı bebek oranı % 8.1

(8), Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması sonuçlarına göre ülkemizde DDA oranı %11 olarak bulunmuştur (88). Bu oran Kavuncuoğlu ve ark. çalışmasında % 9 olarak saptanmıştır ve DDA'lı bebeklerin %58'ini preterm yenidoğan grubunun oluşturduğu izlenmiştir (7). Gelişmiş ülkelerde düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık %70'ini preterm yenidoğan grubu oluşturmaktadır (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde düşük doğum ağırlığının en önemli sebebi preterm doğum iken, gelişmekte olan ülkelerde sebep genellikle intrauterin büyüme geriliğidir (89). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki DDA bebeklerin % 30'unda intrauterin büyüme geriliği olup, bunlar preterm bebeklerdir. Gelişmekte olan ülkelerde DDA bebeklerin % 70' inin intrauterin gelişme geriliği vardır (8).

Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

A). Maternal nedenler :

- İleri veya çok genç gebelik yaşı
- Annenin kısa boylu ve zayıf olması
- Gebeliğin 3. trimesterinde annenin yetersiz tartı alımı
- Düşük sosyoekonomik düzey
- Nulliparite
- Çoğul gebelik

B). Gebelik ile ilişkili nedenler :

- Polihidroamniyos
- Preeklampsi
- Diyabet
- Madde bağımlılığı, sigara kullanımı
- Gebelikte annenin geçirdiği hastalıklar

C). Fetal nedenler :

- Konjenital anomaliler
- Kromozom anomalileri (Trizomi 13, 18)
- Teratojen ve toksik madde maruziyeti
- Kronik enfeksiyonlar (TORCH)

D). Plasental nedenler :

Plasenta anomalileri
Villöz plasentit
Plasental ayrılma
Plasenta ağırlığı ve yüzeyinde azalma
Tümör (koryoanjiyom, mol hidatiform)
Enfarkt

Doğum tartısı ve gebelik süresi, yenidoğanın yaşam süresini ve sağlık durumunu etkileyen en önemli iki belirleyicidir. Çok erken veya çok düşük doğum tartısı ile doğan bebeklerin, term ve 2500 gr. üstünde doğan bebeklere göre yaşam riski, uzun ve kısa dönem sakatlık riski çok daha yüksektir (90,91). National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network tarafından 16 merkezin katılımıyla yapılan bir araştırmada 1997-2002 yılları arasındaki doğum ağırlığına göre mortalite yüzdeleri :

501-750 gr. arasında doğanlar için %45
751-1000 gr. arasında doğanlar için %12
1001-1250 gr. arasında doğanlar için %6
1251-1500 gr. arasında doğanlar için %4

olarak saptanmıştır (92). Türk neonatoloji derneğinin 35 ayrı merkezin katılımıyla yaptığı çalışmada ise 2009 yılı doğum ağırlığına göre mortalite yüzdeleri aşağıdaki gibi saptanmıştır (93).

750 gr. altı doğanlar için %62.4
750-999 gr. arasında doğanlar için %35.7
1000-1249 gr. arasında doğanlar için %18.2
1250-1499 gr arasında doğanlar için % 9.2

Preterm bebeklerin yaşam oranı merkezden merkeze oldukça büyük farklılıklar göstermesine rağmen Amerika Utah Üniversitesi verilerine göre 23 haftadan sonraki her bir haftada sağ kalım oranı %6-9 oranında artmaktadır, bu oran 27-28. haftada %90 ve 33. haftada %95'lere ulaşır (94). National Vital Statistics'in 2007 yılı raporuna göre bebek ölümlerinin doğum haftasına göre dağılım yüzdeleri aşağıdaki şekildedir (86):

32 gebelik haftası altında doğanlar için %54.4

32-33 hafta arası doğanlar için %3.8

34-36 hafta arası doğanlar için %10

37-38 hafta arası doğanlar için %13

Türk Neonatoloji Derneğinin 35 ayrı merkezin katılımıyla yaptığı çalışmada ise 2009 yılı doğum ağırlığına göre mortalite yüzdeleri aşağıdaki gibi saptanmıştır (93).

22-24 hafta arası doğanlar için %75.2

25-26 hafta arası doğanlar için %47.2

27-28 hafta arası doğanlar için %29.5

29-30 hafta arası doğanlar için %16.2

31-32 hafta arası doğanlar için %7.1

33-34 hafta arası doğanlar için %3.4

35-36 hafta arası doğanlar için %3.5

Hastanemizde Aldemir ve ark. 2007 yılında yayınlanan gebelik haftası ve doğum ağırlığına göre mortalite konulu çalışmada, hastanemiz mortalite oranları gelişmiş ülkelerdeki mortalite oranlarına benzer tespit edilmiştir. Hastanemiz doğum ağırlığına göre mortalite oranları şu şekildedir (95):

500 gramın altında doğanlar için %57

500 – 749 gram arasında doğanlar için %50

750 – 999 gram arasında doğanlar için %29

1000 – 1249 gram arasında doğanlar için %6.7

1250 – 1999 gram arasında doğanlar için %4

National Vital Statistics'in 2007 yılı raporuna göre 1000 gr. altı doğumlar tüm doğumların %0.7'sini oluşturmalarına rağmen tüm bebek ölümlerinin neredeyse yarısını (%47.7) oluşturmaktadır. Gebelik süresine göre ölüm oranları incelendiğinde benzer bir ilişki gözlenmiştir. 32. gebelik haftası öncesi doğumlar 2007 yılındaki tüm doğumların % 2'si iken tüm bebek ölümlerin % 54'ünü oluşturmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ölüm oranı 1000 canlı bebekte 44.99 iken 2500 gram üstü bebeklerde bu

oran 0.75 olarak saptanmıştır. İleri preterm bebek ölüm hızı term bebek ölümünün 73, 33-34 gebelik haftasında doğanların bebek ölüm hızı term bebeklerin 6 katı olarak saptanmıştır (86).

Son iki dekatta neonatolojinin hasta yaşam süresine yaptığı etkiyi ve kaydettiği ilerlemeyi elde eden çok az bilim dalı vardır. Teknolojideki gelişmeler, prenatal glukokortikoidlerin daha yaygın kullanımı, sürfaktan tedavisi, yeni solunum destek tedavisi modellerinin uygulanması, perinatal ve yüksek riskli yenidoğan bakımının daha iyi bölgeselleştirilmesi ve immatur bebek fizyolojisinin daha iyi anlaşılması pretermilerin yaşam süresinin uzamasına dramatik bir katkıda bulunmuştur (9, 10).

National Institute of Child Health & Human Development Neonatal Research Network tarafından 16 merkezin katılımıyla yapılan bir araştırmada 1995-1996 yılları ile karşılaştırıldığında 1997-2002 yılları arasında 501-1500 gr. arası bebeklerin yaşama oranı %1 artarak %85'e çıkmıştır ancak bronkopulmoner displazi(BPD), intraventriküler kanama (İVK), nekrotizan enterokolit (NEK) gibi majör morbiditeler olmadan yaşama oranı değişmeyerek %70' de kalmıştır (92). 2004 yılında ÇDDA bebekler için bebek ölüm hızı 2003 yılına göre %3 azalarak 1000 canlı doğumda 252' den 244.5' e gerilemiştir. Aynı şekilde aşırı preterm bebekler için ölüm hızı 2003 yılına göre 1000 canlı doğumda 188.24' ten %3 gerilemiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1995-2004 yılları arasında doğum tartısına göre bebek ölüm hızındaki değişiklikler şöyledir: 500 gr. altı için %6, 1500 gr. altı için %8.9, 2500 gr altı için %10.8, 2500 gr üstü için %23.6 ve tüm doğumlar için %10.4 gerilemiştir (96).

Prematüre Hastalıkları

Preterm bebeklerde görülen neonatal dönem sorunları, bebeğin matüritesi ile ters orantılıdır (35). Neonatal döneme ait sorunlara gebelik haftası düşük olan prematürelerde daha sık rastlanmaktadır. Prematürelerdeki morbidite ve mortalitenin artmasına katkıda bulunan bu sorunlar aşağıda belirtilmiştir (8):

Solunumsal problemler :

- a). Respiratuar distres sendromu (hiyalen membran hastalığı)*
- b). Bronkopulmoner displazi
- c). Pnömotoraks, pnömomediastenum, interstiyel amfizem
- d). Konjenital pnömoni

- e). Pulmoner hipoplazi
- f). Pulmoner hemoraji
- g). Apne *

Kardiyovasküler problemler :

- a). Patent duktus arteriozus *
- b). Hipotansiyon
- c). Hipertansiyon
- d). Bradikardi (apne ile) *
- e). Konjenital malformasyonlar

Hematolojik problemler :

- a). Anemi
- b). Subkutan ve iç organ kanaması (adrenal, kranyal, karaciğer) *
- c). Yaygın intravasküler koagülasyon
- d). K vitamini eksikliği
- e). Hidrops (immün veya nonimmün)

Gastrointestinal problemler :

- a). Zayıf gastrointestinal fonksiyon, zayıf motilite *
- b). Nekrotizan enterokolit
- c). Hiperbilirubinemi, direkt ve indirek *
- d). Spontan izole gastrointestinal perforasyon

Metabolik-endokrin problemler :

- a). Hipokalsemi *
- b). Hipoglisemi *
- c). Hiperglisemi *
- d). Geç metabolik asidoz
- e). Hipotermi *
- f). Ötiroid fakat zayıf tiroksin durumu

Santral sinir sistemi problemleri :

- a). İntraventriküler kanama *
- b). Periventriküler lökomalazi
- c). Hipoksik-iskemik ensefalopati
- d). Konvülziyonlar
- e). Prematüre retinopatisi
- f). Sağırılık
- g). Hipotoni *
- h). Konjenital malformasyonlar
- ı) Kernikterus
- i) İlaç geri çekilme sendromları

Renal problemler :

- a). Hiponatremi *
- b). Hipernatremi *
- c). Hiperkalemi *
- d). Renal tübüler asidoz
- e). Renal glukozüri
- f). Ödem

Diğerleri :

- a). Enfeksiyonlar * (konjenital, perinatal, nazokomiyal, bakteriyel, viral, mantar ve protozoal)

* Sık görülenler

Apne:

Apne prematüre bebeklerde sık karşılaşılan bir problem olup, ciddi bir hastalıkla beraber olabileceği gibi yalnızca prematüriteyede bağlı olabilir. Prematüre bebeklerde ciddi apne, solunumun 20 saniyeden daha uzun süre durması, veya zamandan bağımsız olarak siyanoz ve bradikardinin eşlik ettiği solunum durması olarak tanımlanır. Bradikardinin eşlik etme olasılığı daha önceki apne sürelerinin uzaması ve hipoksinin daha ciddi olması durumunda artar. Kısa apne epizodları (10 sn) nadir olarak bradikardi ile beraber görünmesine rağmen uzun apne (>20 sn) epizodlarında bradikardi birlikteliği daha sık görülür (97). Ciddi bir sorun olan apne preterm bebeklerin %30-40'

ında görülen periyodik solunumdan ayırt edilmelidir. Periyodik solunum bradikardi ve siyanoz olmaksızın 5-10 saniye süren solunum durmasıdır. Nedeni kesin açıklanmamış olmakla birlikte solunum merkezinin ve interkostal kasların olgunlaşma eksikliği sonucu geliştiği kabul edilmektedir (35).

Term yenidoğan hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Küçük prematürelerde bu yanıt oluşmamakta ve hipoksi apneye yol açabilmektedir. Prematüre bebeklerde apne atağı sırasında beyin sapı iletim zamanında uzama bildirilmiştir Bu bozuk merkezi yanıt, serebral olgunlaşma eksikliği ile açıklanmaktadır (35).

Apne obstruktif, santral ve miks tip olmak üzere üçe ayrılır. Prematüre bebeklerde görülen idiyopatik apnenin en sık nedeni miks apne (%50-75) olup, genellikle obstruktif apnenin santral apneye dönüşmesi şeklindedir. Kısa süren apneler genellikle santral apne iken, uzun süren apneler miks tiptedir. Gebelik haftası solunum kontrol merkezi maturasyonunun önemli bir belirteci olduğu için, apne sıklığı gebelik haftası ile ters orantılıdır (97). 1500 gr. altında doğan prematüre bebeklerin yaklaşık %70'inde yenidoğan yoğun bakımda izlemi sırasında en az bir kez semptomatik apne atağı gözlenir ve bu hastaların %20'sinde eşlik eden medikal bir sebep mevcuttur. Geriye kalan %80'ninde altta yatan veya eşlik eden herhangi bir sebep bulunmaksızın, prematüre apnesi tanısıyla izlenir. Prematüre apnesi bir dışlama tanısı olup prematüre bebeklerde solunum kontrolü ile ilgili en öne çıkan ve en önemli sorundur (98). Apneye sebep olabilecek patolojik durumlar şu şekilde sıralanabilir :

Santral sinir sistemi ile ilgili olanlar: İntraventriküler kanama, ilaçlar, konvülziyonlar, hipoksik hasar, herniasyonlar, nöromüsküler rahatsızlıklar, Leigh sendromu, beyin sapı enfeksiyonları ve fonksiyon bozuklukları, genel anestezi sonrası.

Solunumsal problemler: Pnömoni, obstruktif havayolu lezyonları, üst hava yolu kolapsı, atelektazi, aşırı prematürelilik (< 1000 gr), larenjial refleks, frenik sinir paralizisi, ağır hyalin membran hastalığı, pnömotoraks, hipoksi.

Efeksiyöz problemler: Sepsis, nekrotizan enterokolit, menenjit, respiratuar sinsityal virüs enfeksiyonları, pertusis.

Gastrointestinal sistemle ilgili olanlar: Oral beslenme, bağırsak hareketleri, özofajit, perforasyon

Metabolik sorunlar: Hipoglisemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipernatremi, hiperamonyemi, hipotermi, organik asit artışı, ortam sıcaklığında artma

Kardiyovasküler sistemle ilgili olanlar: Hipotansiyon, hipertansiyon, kalp yetersizliği, anemi, hipovolemi, vagal tonus artışı

Diğer: Solunum merkezi immatüritesi, uyku durumu

Ağır, tekrarlayan ve tedaviye yanıtı olmayan süreçte prematürel apnesi, prognozu etkilemez (97). Perlman ve Volpe 1985 yılında kalp atım hızının 80/dakikanın altına düştüğü ağır bradikardilere serebral iskeminin eşlik ettiğini göstermişlerdir. Apne ve bradikardi sırasında serebral perfüzyonun azaldığı, iskemiye bağlı lökomalazi ve serebral palsy ve spastik tetrapleji riskinin arttığı bildirilmektedir. Nörogelişimsel izlem değerlendirmelerinde, ciddi prematürel apnesi olanların tekrarlayan apnesi olmayan prematürelere kadar başarılı olmadıkları saptanmıştır (98).

Respiratuar distres sendromu (RDS) :

Respiratuar distres sendromu (RDS); dispne (interkostal çekilme, sternal retraksiyon), taşipne (solunum hızı > 60/dak) ve ekspiratuar inleme ile doğum sonrasında ortaya çıkan akut bir klinik tablodur. RDS tüm yenidoğanların %1-%2'sinde görülür (99). Primer olarak prematüre bebeklerde görülür. Sıklığı gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılıdır. 28. gebelik haftasının altında doğanlarda %60-80, 32-36 gebelik haftası arasında doğanlarda %15-30, 37. gebelik haftasının üstünde doğanlarda %5 olarak bildirilmiştir (97). Daha önceleri hyalin membran hastalığı olarak da bilinen RDS prematüre bebeklerde sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (100).

RDS riskini arttıran durumlar şunlardır :

Prematürel

Maternal diyabet

Çoğul gebelikler

Sezaryen ile doğum

Hızlı doğum

Asfiksi

Soğuk stresi

Ailesel yatkınlık (daha önceki bebeklerde RDS öyküsü)

Erkek cinsiyet

Beyaz ırk

Premetüre doğum sıklığı çoğul gebeliklerde daha yüksek olduğu için RDS riskide yüksektir. Genellikle her iki ikiz RDS' den etkilenmiştir ancak yalnız biri etkilendiyse bu genelde ikinci ikizdir. İkinci ikizin RDS riskinin daha yüksek olmasının doğum asfiksisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3).

Hipertansif gebeliklerde, maternal narkotik bağımlılığında, annede alkol ve sigara kullanımında, uzamış membran rüptüründe ve antenatal steroid profilaksisi ile RDS sıklığı azalmaktadır (97,99). Prenatal tedavide betametazon, deksametazon gibi güçlü kortikosteroidler kullanılarak RSD sıklığı %50 azaltılabilir (97).

Akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliği etiolojide en önemli faktörlerdir. Sürfaktan; dipalmitoil fosfatidilkolin (lesitin), fosfatidil gliserol, apoproteinler (SP-A, -B, -C,-D) ve kolesterolden oluşur. Gebelik haftası ilerledikçe tip II alveolar hücrelerde sürfaktan sentezi ve depolanması artar. Sürfaktan salgılanması alveollerdeki yüzey gerilimini düşürür, ekspiryum sonunda alveollerin kollabe olmasını engeller. Sürfaktan eksikliğinde fonksiyonel rezidüel kapasite korunamaz ve atelektaziye eğilim artar. Sürfaktan 20. gebelik haftasında fetal akciğer homogenatlarında yüksek miktarda bulunur ancak yüzeye ulaşamaz, amniyotik sıvıda 28-32. haftalarda görülür ve genellikle 35. haftadan sonra yeterli düzeye ulaşır (97).

Respiratuar distres sendromu akciğerlerde diffüz atelektazi, ödem, epitel hasarı, nekroz ve hyalen membran oluşumuna neden olur; klinik tabloda ilk 4-6 saatte ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren takipne, inlemeli solunum, çekilmeler (interkostal, suprasternal) ve oksijen verilmediğinde siyanoz görülür. Respiratuar distres sendromunda sürfaktan sentezi veya salınımındaki yetersizlik küçük solunum yolları ve yumuşak göğüs duvarı ile birlikte atelektezilere neden olur. Alveoller perfüze olur ancak ventile olamaz ve hipoksi gelişir. Azalmış akciğer kompliyansı, küçük tidal volüm ve yetersiz alveoler ventilasyon hiperkapniye yol açar. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz sürfaktan yapımında azalmaya ayrıca pulmoner arter vazokonstriksiyonuna neden olur. Foramen ovale, duktus arterioz ve intrapulmoner sağ-sol şantlar oluşur. Hipoksi, asidoz, hipotansiyon başta böbrek ve beyin olmak üzere tüm organlarda fonksiyon bozukluğuna yol açar (97,99)

Tedavide amaç sürfaktanın yerine konması, hipoksi, hiperkapni, asidoz, hipotermi gibi sürfaktan konsantrasyonunu daha da azaltacak ve organ fonksiyonlarını bozacak durumları önlemek, bebeğin durumuna ve gereksimine göre dikkatle

uygulanacak yardımcı solunumunda içeren bir genel destek tedavisi oluşturmaktır. Ayrıca 24-34 gebelik haftası arasında erken doğum riski olan gebelere doğumdan 48 saat önce kortikosteroid tedavisi verilmesinin RDS sıklığını, mortalitesini ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir. Antenatal steroid, postnatal sürfaktan kullanımı ve ventilatör modlarındaki gelişmeler RDS mortalitesini %10' lara düşürmüştür (97,99).

Respiratuar distres sendromlu bebeklerde görülen komplikasyonların bir kısmı prematüriteye, bir kısmı ise tedaviye bağlı olarak gelişen komplikasyonlardır. Uzun süreli ventilatör ve oksijen tedavisinin bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi ve nörogelişimsel sorunlara yol açtığı bildirilmektedir. Hastalığın seyrinde gelişebilen intraventriküler kanama, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve BPD gibi komplikasyonlar uzun süreli izlemde nörogelişimsel sorunlara yol açabilir (99,101). Maternal steroid profilaksisi RDS ile birlikte İVK, ölüm, BPD, serebral palsi gibi nörogelişimsel sekel, PDA ve NEK sıklığını da azaltmaktadır (101).

Bronkopulmoner displazi :

Bronkopulmoner displazi ilk kez 1967 yılında Northway ve ark. tarafından hyalen membran hastalığından mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi ile kurtulan bebeklerin kronik akciğer hastalığı olarak tanımlanmıştır. Bronkopulmoner displazi, antenatal kortikosteroid, postnatal sürfaktan tedavisinin kullanılmadığı, mekanik ventilasyonun yenidoğanlarda yeni kullanılmaya başlandığı yıllarda 30-34 gebelik haftasında doğan, uzun süre mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi alan prematürelerin hastalığıydı. Günümüzde ise 26. gebelik haftasında önce doğan ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin hastalığıdır. Antenatal kortikosteroid ve postnatal sürfaktan tedavisinin kullanılmasıyla RDS'li bebeklerin prognozu oldukça iyiye gitmiştir ve RDS tedavisi için düşük konsantrasyonlarda oksijen yeterli olmaktadır (102). 2001 yılında Alan Jobe ve Bancalari "postkonsepsiyonel" 36. gebelik haftası veya hastaneden çıkıştaki oksijen gereksinimini ölçüt olarak almış ve bu yeni BPD tanımı literatürde kabul edilmiştir (103).

Bronkopulmoner displazi sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %15-50 oranında görülür. 32-34. gebelik haftası sonrasında doğanlarda nadirdir. Bronkopulmoner displazi patogenezi multifaktöriyeldir ve hem kalbi hem akciğerleri etkiler. Respiratuar distres sendromu progresif alveolar kollapsı izlenen bir hastalıktır. Ekspiryum sonu basıncın yetersiz olması sonucu gelişen alveolar

kollapsı(atelektoravma) ve ventilatörün neden olduğu aşırı gerilme (volutravma) hasarı artırır. Antioksidan sistemleri yetersiz olan prematürelde oksijenin yarattığı serbest oksijen radikalleri metabolize edilemez. Mekanik ventilasyon ve oksijen, alveolar ve vasküler gelişmeyi etkileyerek akciğer hasarı yapar. Enflamasyon ve proinflatuar sitokinler mevcut akciğer hasarını artırır. İmmatürite, koryoamniyonit, enfeksiyon, semptomatik patent duktus arteriyozus (PDA), malnutrisyon, aşırı sıvı yüklenmesi, gastroözofajial reflü, A vitamini eksikliği ve selenyum eksikliği BDP gelişimine katkıda bulunur (97).

Tedavide sıvı kısıtlaması, diüretikler, oksijen desteği, bronkodilatör tedavi, enfeksiyonların tedavisi, beslenme desteği, steroid tedavileri önerilmektedir ve büyümenin sağlanması akciğer yapılanması için önemlidir. Bronkopulmoner displazili bebeklerde ölüm oranı %10-%25 arasındadır ve 6 aydan uzun süre ventilatör bağımlı olanlar en riskli grubu oluşturur. Kardiyopulmoner yetmezlik ve enfeksiyon en sık ölüm nedenidir (97).

Büyüme geriliği, psikomotor retardasyon, subglottik stenoz, ailesel stres, nefrolithiyazis, osteopeni ve elektrolit dengesizliği BPD komplikasyonlarından bazılarıdır. Bronkopulmoner displazi tedavilerine bağlı olarak gelişimsel prognoz olumsuz etkilenebilir. Gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyetleri benzer olan BPD'li pretermiler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serebral palsy, mikrosefali, davranış bozuklukları gibi nöromotor sekeller artmış olarak rapor edilmiştir (104). Sürfaktan tedavisi RDS' de mortaliteyi %40 düşürmesine rağmen, BPD'sıklığına etkisi net olarak bilinmemektedir. Uzamış ventilasyon ihtiyacı, intraventriküler kanama, pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve 1 yaşından sonra oksijen ihtiyacı kötü prognostik faktörlerdir (97).

Patent duktus arteriyozus:

Patent duktus arteriyozus (PDA) çocuklarda konjenital kalp hastalıkları içinde ikinci sıklıkta (%10-15 oranında) gözlenir. Doğumdan sonra saatler içerisinde prostoglandinlerin seviyesindeki düşme ve oksijen saturasyonundaki artma ile duktus arteriyozus kapanır. Prostoglandin E (anne karnında yüksektir) duktusun kontraksiyonunu inhibe eder. Prostoglandin sentezinin indometazin ile baskılanması kapanmayı kolaylaştırır. Duktusun kendiliğinden kapanmaması immatürite, hipoksi veya yapısal bozukluğa bağlıdır. Term bebeklerde duktusun kapanmaması sıklıkla

yapısal bozukluğa bağlıdır. Prematürelerde hemodinamik olarak anlamlı PDA doğum ağırlığı 1000 gr'dan az olanlarda %42, 1000-1500 gr. arasında olanlarda %21 ve 1500-1750 gr. arasında olanlarda %7 oranında görülür, ÇDDA bebekler içinde RDS olan ve ventile edilenlerde sıklık %50'yi aşar (35). Patent duktus arteriyozusun klinik bulguları soldan sağa şant derecesine bağlıdır.

Patent duktus arteriyozus pretermelerde prematüre retinopatisi (ROP), nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK) ve BPD riskini arttırmaktadır (105) .

Patent duktus arteriyozusda tedavi ilkeleri sıvı kısıtlaması, kalp yetersizliği tedavisi, prostoglandin sentez inhibitörlerinin kullanılması ve medikal tedavinin yetersiz olduğu durumlarda cerrahi girişim olarak sıralanabilir (35). İndometazin özellikle doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde verildiğinde PDA' yı kapatmakta oldukça etkili bir tedavidir (105).

Prematüre anemisi:

Prematüre anemisi genellikle gebelik yaşı 32 haftadan küçük prematürelerde 3-12. haftalarda ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositik, normokrom anemi olarak tanımlanır. Term bebeklerde 8-12 hafta arasında, prematüre bebeklerde 4-8 hafta (hemogloblin 7-10 gr/dl) arasında gözlenir. Solukluk, kilo alamama, azalmış aktivite, taşikardi, takipne ve beslenme problemleri klinik bulgularıdır. Tetkik için sık ve fazla kan örneği alınması, kısalmış eritrosit ömrü, hızlı büyüme ve fetal hayattan neonatal hayata geçiş sebepleri arasındadır. Prematürelerde anemi tedavisinde eritropoetin yanıtı hala tartışmalıdır. Ağır prematüre anemisi demir, folat, E vitamini veya başka besinsel desteklerle düzelmez, bu durumda transfüzyon kararı semptomların şiddetine göre ve eşlik eden komorbiditenin varlığına göre verilir (106).

Hipoglisemi :

Kan şekerinin 47 mg/dl altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır. Prematürte, hipertermi, hipoksi, maternal diyabet, intrauterin büyüme-gelişme geriliği ve doğum sırasında anneye dekstrozu sıvı verilmesi hipoglisemi sıklığını artırır (107). Prematürelerin yaklaşık %15' inde ilk saatlerde hipoglisemi gelişir. Prematürelerde yetersiz glikojen depolanması, glikoneojenik ve glikojenolitik enzim sistemlerinin olgunlaşmamış olması, düşük kas ve yağ kitlesi, artmış metabolik gereksinim ve düşük

epinefrin yanıtı hipoglisemiye eğilimi arttırır (108). Beslenme intoleransı, sepsis, hipotermi, polisitemi gibi bir çok sorun da hipoglisemi riskini arttırır.

Yenidoğanlarda hipoglisemi genellikle asemptomatiktir ve semptomların ortaya çıkacağı kan glukoz düzeyi kişiden kişiye farklılık gösterir (108). Hipoglisemide nörolojik semptomlar ön plandadır. Jitternes, tremor, apati, siyanoz epizodları, apneik hecmeler, zayıf ağlama, letarji, beslenme zorluğu, hipotermi, konvülziyon gözlenebilir (107).

Tedavi semptomatik ve altta yatan nedeni düzeltmeye yöneliktir. Beynin primer enerji kaynağı glukoz olduğu için hipoglisemiden en çok etkilenen organdır. Uzun süren, şiddetli, tekrarlayan semptomatik hipoglisemiler nörolojik sekele neden olabileceği için entelektüel fonksiyonlara dikkat edilmelidir (107). Ciddi hipoglisemide beynin özellikle yüzeyel kortikal bölgelerinde selektif nöronal nekroz olduğu bildirilmiştir (109). Özellikle düşük doğum ağırlıklı ve semptomatik hipoglisemisi olanlar, persistan hiperinsülinemik hipoglisemisi olanlar ve diyabetik anne bebeklerinin normal entelektüel gelişimi asemptomatik bebekler ile karşılaştırıldığında daha kötüdür (107).

Nekrotizan enterokolit :

Nekrotizan enterokolit (NEK) yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki prematürelerin morbidite ve mortalitesinin en önemli gastrointestinal nedenidir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki bebeklerin %1-%5'inde görülür. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça sıklık ve mortalite artar. Çok nadir olarak term bebeklerde görülebilir (110,35). Çoğul gebeliklerde NEK oluşumu için spesifik bir risk faktörü tanımlanmamıştır ancak prematürelilik ve düşük doğum ağırlığı daha sık gözlemlendiği için NEK riski artmaktadır. İkiz karşılaştırmalarında NEK için en önemli belirleyici 1. dakika APGAR skorudur (3).

Nekrotizan enterokolitin başlama yaşı gebelik haftası ile ters orantılıdır. Term bebekler için ortalama 3-4 gün, 28. gebelik haftasından önce doğanlar için ortalama 3-4 haftadır. Nekrotizan enterokolit beslenen bebeklerde beslenmeyenlere göre 10 kat daha fazla görülür ve mama ile beslenenlerde daha sık gözlenir. Buna rağmen anne sütü ile beslenmiş olan veya hiç beslenmemiş bebeklerde de NEK gözlenebilir (111).

Hastalık incebarsakta değişken derecelerde mukozal veya transmural nekroz ile karakterizedir. Bir çok faktör ince barsakta nekrotik segment oluşumuna, pnömatozis intestinalis ve perforasyona yol açarak sepsis ve ölüme neden olabilir. Sıklıkla distal ileum ve proksimal kolonu tutmakla beraber ölümcül vakalarda mideden rektuma kadar lezyonlar gözlenebilir. NEK'in kesin nedeni bilinmemektedir ancak primer olarak intestinal immatüriteyle ilişkili multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İntestinal iskemi, enteral beslenme ve patolojik organizma triadı NEK ile ilişkilendirilmiştir. İskemi, enflamasyon, enfeksiyon gibi nedenlerden dolayı mukozal bütünlüğün kaybolması, konağın bu yaralanmaya immünolojik, enflamatuvar yanıtı ile etkilenen bölgede nekroz gelişmesi sonucunda NEK meydana gelir (110).

Perinatal asfiksi, intrauterin büyüme geriliği, umblikal kateterizasyon, hipoksi, şok, hipotermi, duktus arteriyozus açıklığı, hipertonic beslenme, besin miktarının hızlı artırılması, formula ile beslenme, polisitemi, kan değişimi ve siyanozlu doğumsal kalp hastalıkları risk faktörleri arasındadır (110).

Belirti ve bulgular beslenme intoleransından septik şok ve ölüme kadar değişebilir. Batın distansiyonu, safralı kusma ve kanlı dışkı en tipik gastrointestinal bulgularıdır. Evresine göre görülen ADBG bulguları ile tanı desteklenir (35).

Nekrotizan enterokolitli hastalarda yoğun bir destek tedavisi gerekmektedir. Beslenme kesilerek nazogastrik dekompresyon uygulanır. Solunum durumu, kanama diyatezi, hipotansiyon, asit-baz ve elektrolit dengesi açısından yakından takip edilerek varsa anemi ve trombositopeni düzeltilir. Bakteriyel çoğalmayı önlemek için kültürler alınarak uygun antibiyotik, kalori ve protein alımını arttırmak için parenteral beslenme, üçüncü boşluğa kayıp nedeniyle uygun sıvı ve elektrolit desteği gerekir. Perforasyon olması durumunda cerrahi tedavi uygulanır (110,35).

Nekrotizan enterokolitin mortalitesi %15-30 arasında değişir. Striktür, kısa barsak sendromu ve uzun süre parenteral beslenmeye bağlı komplikasyonlar görülebilir (35).

Hiperbilirubinemi

Hiperbilirubinemi, yenidoğanda sık görülen ve genellikle selim olan bir durumdur. Yaşamın ilk haftasında sarılık termlerde %60-70, pretermelerde %80 oranında görülmektedir. Fizyolojik sarılık postnatal ikinci günden sonra ortaya çıkar,

günlük artış hızı 5 mg/dl altındadır ve bilirubin düzeyi term bebeklerde postnatal 7. günde normal düzeye geriler. Bilirubinün antioksidan rolü olmasına rağmen yüksek indirek bilirubin düzeyinin nörotoksik etkisi olduğu bilinmektedir. Konjuge formu nörotoksik olmamasına rağmen, ciddi karaciğer hastalığı veya sistemik hastalığın varlığını gösterir (110).

Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemiye sebep olan veya arttıran faktörler şu şekilde sıralanabilir (112):

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

İndirek hiperbilirubinün nörotoksik etkisi kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin yanında asfiksi, prematürite, hiperosmolarite ve enfeksiyon gibi hücrelerin nörotoksiteye duyarlılığını arttıran durumlara bağlıdır (110).

Serum total bilirubin düzeyi term bebekte ilk gün 5 mg/dl, 2.gününde 10 mg/dl ve sonrasında 12-13 mg/dl'i geçerse patolojik olarak değerlendirilmiştir. Son yıllarda bu rakamların önemi tartışılmıştır. San Fransisco' da 2500 gr. üstündeki bebeklerde bu parametreler kullanılarak yapılan bir çalışmada bebeklerin %13.4'ünde fizyolojik olmayan sarılık saptanmıştır. Maisels ve Gifford ise serum bilirubin düzeyi için 97. persantili mama ile beslenen term yenidoğanlarda 12.4 mg/dl, anne sütü ile beslenenlerde 14.8 mg/dl olarak bildirmişlerdir (112). Eğer sarılık ilk 24 saat içinde ortaya çıkarsa, günlük artış hızı 5 mg/dl'nin üstünde olursa, direk bilirubin düzeyi 2 mg/dl' nin üstündeyse, term yenidoğanda 10-14, preterm yenidoğanda 21 günden uzun sürüyorsa ve 17 mg/dl'nin üzerinde olan her türlü sarılık patolojik kabul edilmeli, gerekli tetkikler yapılmalı ve gerekli tedavi uygulanmalıdır (110,112).

Anne yaşı, ırk, annede diyabet öyküsü, prematürite, ilaç kullanımı, polisitemi, erkek cinsiyet, subkutan kanamalar, travmatik doğum, oksitosin indüksiyonu, tartı kaybı ve daha önceki bebeklerde sarılık öyküsü indirek bilirubinemi için risk faktörleridir (110).

Hiperbilirubinemi takibinde ve tedavisinde gebelik haftası ve postnatal yaşa göre her toplum için hazırlanmış risk eğrileri kullanılmalıdır (110). Hiperbilirubinemi

tedavisinin amacı bebeği bilirubinin nörotoksik etkisinden korumak ve hiperbilirubineminin sebebini saptamaktır. Tedavi seçenekleri fototerapi, kan değişimi ve direk coombs (+) hemolitik anemilerde intravenöz immunglobulin kullanımıdır (112). Prematüreler term yenidoğanlara kıyasla bilirubin ensefalopatisi yönünden daha risklidir. Bu nedenle kan değişimi ve fototerapi endikasyonları ve uygulamaları term yenidoğandan tamamen farklıdır (35).

İndirek bilirubinin bazal gangliyonlar ve beyin sapı çekirdeklerinde birikmesi ile ortaya çıkan nörolojik sendroma kernikterus denir. Kernikterus patogenezi multifaktöryeldir, indirek bilirubin yüksekliği dışında kan beyin bariyeri geçirgenliği ve nöronların hasara duyarlılığı da önemlidir. Kernikterus indirek bilirubin seviyesi 25-30 mg/dl'yi geçen ve tedavi edilmemiş hemolitik hastalığı olan bebeklerin 1/3'ünde görülür; hiperbilirubinemik prematüre bebeklerin otopsilerinde % 2- 16 oranında saptanmıştır (110).

Hiperbilirubinemi yenidoğan döneminde her hangi bir zamanda kernikterusa yol açabilmesine rağmen, belirti ve bulguları term bebekelerde genellikle doğumdan sonraki 2-5. günlerde prematürelerde ise 7.güne kadar ortaya çıkmaktadır (110).

Kernikterusta hipokampus, substansia nigra, özellikle okülomotor, vestibüler, koklear ve fasiyal sinir çekirdekleri olmak üzere bazı kranyal sinir çekirdekleri, başta globus pallidum ve subtalamik çekirdek olmak üzere bazal ganglionlar, ponsun retiküler yapısı, çeşitli beyin sapı çekirdekleri, serebellar çekirdekler ve medulla spinalisin ön boynuz hücreleri etkilenmektedir (110,35).

Kernikterusun klinik bulguları şu şekildedir (35):

A). Akut bilirubin ensefalopatisi:

1.Evre: İlk birkaç gün (Bu bulgular özgül değildir)

Emmede zayıflık, letarji, hipotonisite

2.Evre: İlk haftanın sonuna doğru başlar.

Hipertonisite, stupor, ateş, tiz sesle ağlama, konvülziyon

3.Evre: İlk haftadan sonra başlar, hipotoni yerleşir.

B). Kronik bilirubin ensefalopatisi (110):

İlk yıl: Hipotoni, aktif derin tendon refleksleri, istemsiz hareketler, kas rijiditesi, motor becerilerde gecikme

İlk yıldan sonra: Hareket bozuklukları (koreatetoz, balismus, tremor), sensorinöronal duyma kaybı, konvülziyonlar, dizartrik konuşma, nistagmus, ekstrapiramidal bulgular, kas spazmları ve çok nadir olarak hipotoni ve ataksi gibi piramidal bulgular.

İndirekt bilirubinin nörotoksik ve kalıcı nöronal hasar yapabildiği bildirilmiştir. En yüksek bilirubin düzeyi ve yüksek kalma süresinin nörogelişimsel prognoz için önemli olduğu belirtilmiştir. Prematüreler en riskli grup olarak bildirilmiştir. Bu bebeklerde nöromotor retardasyon, serebral palsy bildirilmiş ve bazı çalışmalarda periventriküler lökomalazi (PVL) gelişebileceği öne sürülmüştür (113). Santral sinir sisteminde işitme yollarının bilirubine hassas olmasından dolayı yüksek frekanslı sensorinöronal işitme kaybı kernikteruste sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bundan dolayı yüksek indirek bilirubinemisi olan bebeklerde, Brain Auditory Evoked Reponses (BAER) testi yapılması önerilmektedir. Prematüre bebeklerde çocukluk çağında davranış bozukluğu, öğrenme güçlüğü ve konuşma problemlerinin kenikterus sonucu olarak görülebileceği bildirilmiştir (114).

Prematüre retinopatisi :

Gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı körlüklerinin en önemli nedenlerinden biri olan prematüre retinopatisi (ROP) immatür retinal kan damarlarının anormal proliferasyonu ile karakterizedir (115). Tüm dünyada iki taraflı görme kaybının en sık beşinci nedenidir ve A.B.D’ de çocukluk çağı körlük nedenleri arasında ikinci sırada yer alır (116). Görme kaybı ve körlüğe neden olabilmesine rağmen uygun tarama ve tedavi yöntemleri ile önlebilecek bir hastalıktır.

Tüm erken doğmuş bebeklerde ROP sıklığı %0.12-%7.35 olarak bildirilmiştir (117). Prematüre retinopatisi sıklığı ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan olan CRYO-ROP (118) çalışmasında ROP sıklığı 1250 gr. altındaki bebeklerde %65.8, 1000 gr. altındakilerde %81.6 olarak saptanmıştır. Diğer bir geniş serili çalışma olan ETROP (119) çalışmasında da 1250 gr. altındaki bebeklerde ROP sıklığı %68 olarak bildirilmiştir. Kavuncuoğlu ve ark. (120) tarafından 01.01.2000-31.12.2004 tarihleri arasında 1379 hastanın katılımıyla yapılan bir çalışmada; 1500 gr ve 32. gebelik haftasının altında doğan tüm prematüreler, perinatal asfiksi, sepsis, menenjit, NEK, EMR, mekanik ventilasyon, intrakranyal kanama, kan değişimi öyküsü olan tüm prematüreler ve tüm SGA pretermier ROP açısından izlenmiştir ve ROP sıklığı %23

olarak saptanmıştır. Doğum ağırlığına göre sınıflandırıldığında ROP sıklığı 1000 gr. altında %50, 1000-1499 gr. arasında %25, 1500-2499 gr arası olanlarda %10 olarak bulunmuştur.

Prematüre retinopatisi normal retinal anjiogenezin duraksaması ve retinal iskekiye bağlı olarak kan damarlarının aşırı proliferasyonudur. Prematüre retinopatisi immatür-retinal damar varlığında, genellikle yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kullanılan oksijen tedavisinin sonucu olarak ortaya çıkar. Erken neonatal dönemde oksijen uygulaması ve hiperoksinin ROP riskini arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (118,119,120,121). Etiyolojisinde oksijen tedavisinin yanı sıra, aşırı prematürite, sepsis, apne, hızlı yapılan kan değişimi, hipoksi, asidoz, PDA, BPD, RDS ve maternal komplikasyonlar yer alır (35). CRYO-ROP çalışmasında ROP'un sıklık ve ciddiyetinin gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (118).

Prematüre retinopatisi klinik olarak akut ve kronik olarak ikiye ayrılır. Uluslararası ROP sınıflamasına göre akut ROP vasküler proliferasyonun evresi, hastalığın yerleşim alanı ve tutulum miktarı göz önüne alınarak incelenir (35).

Vasküler proliferasyona göre:

Evre I: Avasküler ve vasküler retinayı birbirinden ayıran demarkasyon hattının belirmesi.

Evre II: Demarkasyon hattının vitreus içine hafif kabarıklık göstermesi, arteriovenöz şant oluşumu

Evre III: Vitreusa doğru retinal vazoproliferasyon ve retina traksiyonu ya da vitreus kanaması

Evre IV: Neovaskülarizasyonun vitreus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşumu (subtotal retina dekolmanı) (Makulayı içine almıyorsa 4a, alıyorsa 4b olarak tanımlanır)

Evre V: Total retina dekolmanı

Plus hastalık : Venöz dilatasyon ve arteriyolar dolgunluğa yol açan konjesyon mevcut ise, bu da “plus hastalığı” diye bilinir.

Yerleşim alanına göre (115):

Zon I: Arka veya iç zonda denen, disk makula arasındaki uzaklığın iki katı veya optik disk merkez olmak üzere 30 derecelik alanı kaplayan daire

Zon II: Orta zon, Zone I'in dış sınırından başlayıp nazalde ora serataya, temporalde anotomik ekvatora uzanan bölge

Zon III: Dış zon, II.zonun dış sınırından temporalde ora serataya kadar uzanan hilal

Kronik ROP myopi ve periferik retinada pigmenter değişiklikler ile başlar, vitreoretinal fibrozis, arka kutupda çekilmeler meydana gelir. İleri evrede retina dekolmanı ve lens arkasında tam fibrovasküler doku halkası izlenir. Erdem ve ark. (122) 34. gebelik haftasından küçük 62 prematüre bebeğin izleminde evre 2 ROP oranını %4.8, evre 3 ROP oranını %8.1, evre 5 ROP oranını %3.2 olarak bildirmişlerdir. Kavuncuoğlu ve ark. çalışmasında olguların %83.7'si evre 1 ve 2 ROP, %25.2'si ise evre 3 ve 4 olarak tesbit edilmiştir (120).

Evre 1 ve 2' deki olguların %90'ında, evre 3'deki olguların %50'sinde spontan gerileme olmasına rağmen şaşılık, ambliyopi, glokom ve myopi gözlenebilir. İleri olgular fitizis bulbi ve körlük ile sonlanabilir. Plus hastalık gelişen olgularda tedaviye rağmen %50 oranında ağır görme kusuru gelişmektedir (35). Mikkola ve ark. çalışmasında bebeklerin %10'nunda lazer veya kriyoterapi tedavisi gerektirecek ve ileriki dönemde ciddi görme kaybına neden olabilecek ROP saptanmıştır (123).

Prematüre retinopatisinde erken tanı, takip ve tedavi komplikasyonlarının önlenmesi için önemlidir. American Academy of Pediatrics ve Academy of Ophthalmology and Strabismus, ROP muayenesine 32. haftada veya 27. gebelik haftasından önce doğanlarda postnatal 4. haftada başlanmasını ve 45. haftaya kadar veya retinadaki vaskülarizasyon zon III'e gerileyinceye kadar devam edilmesini önermektedir. American Academy of Pediatrics, Academy of Ophthalmology and Strabismus tarafından ROP taraması yapılması önerilen gruplar: (124)

1. Doğum ağırlığı <1500 gram olan tüm yenidoğanlar
2. Gebelik yası 32 hafta ve altında olan tüm yenidoğanlar
3. Doğum ağırlığı 1500-2000 gram olan yenidoğanlardan oksijen desteğine ihtiyaç duyan, klinik olarak stabil olmayan ve riskli olduğu düşünülenler.

Evre III ve üzeri ROP tedavisinde cerrahi, kriyoterapi veya lazer fotokoagülasyon kullanılmaktadır.

Hipoksi-iskemi:

Organ fonksiyonları için yeterli kan akımı olmamasına iskemi, arteriyel oksijen konsantrasyonun düşük olmasına hipoksi denir. Hipoksi ve iskemi sonucunda gelişen

asidoz, hiperkapni, multisistem organ yetmezliği, tonus bozukluğu, bilinç değişiklikleri, nöbetler ile karakterize klinik tabloya asfiksi denir. Asfiksi sıklığı %0.2-0.4 olarak bildirilmiştir ve prematürelde asfiksi sıklığı artmıştır (125). oğul gebeliklerde ikinci doğan ikiz eşinin hipoksi ve travma riski daha yüksektir. İlk ikizin 1.dakika APGAR skoru genellikle daha yüksektir (3). Asfiksi%90 antenatal ve %10 intrapartum nedenlidir (125).

Fetal hipoksinin nedenleri arasında şunlar sayılabilir;

- 1- Anne kanının yetersiz oksijenlenmesi (siyanotik kalp hastalıkları, anestezi sırasında hipoventilasyon, karbonmonoksit zehirlenmesi)
- 2- Annede hipotansiyon
- 3- Oksitosin nedeniyle uterus tetanisi
- 4- Erken plasenta ayrılması
- 5- Plasental yetersizlik
- 6- Kordon kompresyonu veya düğümlenmesi

Postnatal hipoksi nedenleri arasında konjenital siyanotik kalp hastalıkları, solunum yetersizliği, ciddi anemi ve şok sayılabilir (126).

Hipoksik iskemik olayın etkisi olayın şiddetine, zamanına, etkilediği alanın genişliğine, süresine, gebelik yaşına, bölgesel etkilenme alanına ve lokal vasküler faktörlere göre değişiklik gösterir. dem, selektif nöronal nekroz, bazal gangliyon ve beyin sapı zedelenmesi, parasagital zedelenme, beyaz cevher zedelenmesi, fokal ve multifokal serebral nekroz görülebilir. Selektif nöronal nekroz sıklıkla term doğanlarda görülürken, beyaz cevher zedelenmesi prematürelerde periventriküler lökomalazi, termlerde subkortikal lökomalazi olarak gözlenir (125).

Mortalite ve morbidite yüksektir. Yaşayan hastalarda ağır nörolojik sekellerin gelişmesine neden olabilir ve santral sinir sistemi hasarı en ağır ve kalıcı olanıdır. Term bebeklerde nörolojik sekel oranının %5-57 arasında değiştiği bildirilmektedir. Erken dönemde konvülziyon gözlenenlerde bu oran %80'lere çıkmaktadır (125).

Sepsis:

Sepsis yenidoğan ve prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yakın zamanda yapılan bir çalışmada yıllık

ciddi sepsis sıklığı 100 canlı doğumda 0.3 olarak saptanmıştır (127). Kavuncuoğlu ve ark. 21234 canlı doğumda yaptığı bir çalışmada erken sepsis oranı %0.4 saptanmıştır. Bu oran prematürelerde % 4.5, termlerde ise %0.15 bulunmuştur (7). Mortalitesi %13-25 arasındadır ve özellikle erken sepsis olan prematüre bebeklerde daha yüksektir (128).

Yenidoğan enfeksiyonu intrauterin, postnatal veya asendan yolla oluşabilir. Erken neonatal sepsis için maternal risk faktörleri; genitoüriner sistem enfeksiyonları, koryoamniyonit, intrapartum ateş, erken membran rüptürü, anormal vajinal flora, obstetrik girişim, septik doğumdur. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, perinatal asfiksi, kateterizasyon, invazif işlemler, anne sütü ile beslenememe yenidoğana ait risk faktörleri olarak sıralanabilir. Hücrel ve humoral immüitenin tam olgunlaşmamış olması yenidoğan enfeksiyonlarının ciddi seyretmesine neden olmaktadır (129).

Neonatal sepsiste prematürite önemli bir risk faktörüdür :

- 1). Preterm doğumun önemli sebepleriden biri maternal genital enfeksiyonlardır. Vertikal geçiş riski artmıştır.
- 2).İntraamniyotik enfeksiyon gebelik haftası ile ters orantılıdır.
- 3).Prematürelerde kateterizasyon, entübasyon ve diğer invazif girişimler daha sık uygulanmakta ve bunlara maruziyet daha uzun süre olmaktadır.
- 4).Prematürelerin bağışıklık sistemi yenidoğanlara kıyasla daha immatür olduğu için enfeksiyonlara daha yatkındır.

Doğum ağırlığı 1500 gr. dan az olan hastalarda ilk haftalarda belirgin hipogamaglobulinemi gözlenir. Prematürelerde gebelik yaşı ile kordon immunglobulin G düzeyi doğru orantılıdır. Kompleman sistem aktivitesi azalmıştır ve sitokin üretimi yetersizdir. İntrauterin büyüme gelişme geriliği olanlarda ve prematürelerde nötropeni daha sıktır. Ayrıca nötrofillerin kemotaksis, adhezyon, agregasyon ve fagositoz yeteneklerinin yetersiz olmasından dolayı enfeksiyon sıklığı artmış ve enfeksiyona yanıt gecikmiştir. Sonuç olarak hem hücrel hemde humoral immün yanıt yetersizdir (129,130).

Neonatal sepsis ortaya çıkış zamanına göre 3' e ayrılır. Erken neonatal sepsis postnatal ilk yedi günde görülür ve belirtileri genellikle ilk 24 saatte ortaya çıkar. Çoklu organ tutulumu görülen fulminan bir hastalık olup mortalitesi %5-20 arasındadır.

Genellikle pnömoni ile birlikte. Anneden vertikal geçiş en önemli bulaş yoludur ve Grup B streptokok, E.coli ve L.monositogenez en sık etkenlerdir (131,132).

Geç neonatal sepsis postnatal 1. hafta ve 3. ay arasında görülen enfeksiyonlardır ve sıklıkla menejitte (%20-30) birlikte. Geç neonatal sepsis genellikle sinsi başlangıçlı olmasına rağmen ani başlangıçlı da olabilir. Fokal enfeksiyonlardır ve mortalitesi %5'dir. En sık etkenler koagülaz negatif stafilokoklar ve S.aureus'tur (131,132).

Çok geç başlangıçlı neonatal sepsis ise 3.aydan sonra ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Genellikle yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izlenmiş olan ÇDDA prematürelde gözlenir. Sinsi başlangıçlı olup, mortalitesi düşüktür. Santral-periferik kateterler, mekanik ventilasyon, parenteral beslenme gibi risklere bağlı nazokomiyal enfeksiyonlardır. Hastanede kalma süresinin uzaması, PDA, BPD ve NEK çok geç neonatal enfeksiyon riskini artırır (131,132).

Mortalitesi %10-20 arasındadır. En sık etkenler koagülaz negatif stafilokoklar, S. aureus, psödomonas, klebsiella türleri ve candida enfeksiyonlarıdır (133).

Prematüre ve DDA bebekler sepsis için taranmalı ve sepsis şüphesi durumunda gerekli kültürler alınarak, kültür sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyoterapi başlanmalıdır. Kan kültürlerinde yalancı negatiflik olabileceğinden, lökositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, CRP yüksekliği, koagülasyon parametrelerinde uzama gibi sepsisi destekleyecek diğer laboratuvar bulguları dikkate alınmalıdır (131). Yenidoğan sepsisinde antibiyoterapiye ek olarak destek tedavileri üzerinde çalışılmaktadır. İntravenöz immunglobulin G (İVİG) kullanımı rutin bir uygulama olmamasına rağmen bazı merkezler ciddi sepsis olan prematürelde kullanımını önermektedir (130).

Beyin apsesi ve ventrikülit menenjitin akut dönem komplikasyonlarıdır ancak geç dönemde işitme kaybı, konuşma bozukluğu, mental retardasyon, görme kaybı, hidrocefali görülebilir. Neonatal enfeksiyonların serebral palsy riskini arttırdığı, ciddi maternal koryoamniyonitte periventriküler lökomalazi riskinin %22 olduğunu bildiren çalışmalar vardır (130).

Serebral palsy, görme ve işitme kaybı; tekrarlayan enfeksiyonları olan prematürelde daha sıktır. Glass ve ark. kültür pozitif enfeksiyonlarda beyaz cevher hasarının 8 kat arttığını saptamıştır. Bu artışın santral sinir sistemi enfeksiyonu ve

enfeksiyona neden olan organizmaların direk etkisinden daha çok enfeksiyon sırasında düzeyleri artan proenflamatuar sitokinlere ve iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olduğu saptanmıştır (134) .

Germinal matriks-intraventriküler kanama:

Prematüre bebeklerde en sık görülen intrakranyal kanama şekli germinal matriks ve intraventriküler kanamadır. Germinal matriks hücreden fakir, jelatinöz, destek dokusu az, vasküler yapıdan zengin bir kapiller yumak olup, gebelik haftası ilerledikçe büyüklüğü azalır ve 36. haftada involüsyona uğrar. Bu kapiller yumak ince duvarlı, immatür ve kanamaya eğilimli damarlardan oluşmaktadır. Germinal matriks destek dokusunun zayıf olması ve kapiller yumaktan zengin olması nedeniyle prematüre bebeklerde intraventriküler kanamaya zemin oluşturur. Perinatal bakım kalitesi ve antenatal kortikosteroid kullanımıyla birlikte sıklığı son iki dekatta azalmasına rağmen germinal matriks ve intraventriküler kanama yenidoğanda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir, ayrıca nörogelişimsel sorunların önemli belirleyicisidir. Genellikle postnatal 3-4. günde ortaya çıkar. Sıklık %15-20 oranında olmakla beraber, doğum ağırlığı ve gebelik haftası ile ters orantılıdır. 1500 gr. altında doğan prematürelerin %30' unda intraventriküler kanama (İVK) vardır (135,136,137). Yıldız ve ark. (138) çalışmasında 1875 prematürenin 97 (%5.2)'sinde İVK saptanmıştır. Bunların %69'u 1500 gr ve altındaki, %20'si 1501-2000 gr. arasındaki, %11 'i ise 2000 gr. ın üzerindeki bebeklerdir.

İntraventriküler kanama için predispozan faktörler (139,140):

- 1). Serebral kan akımını düşüren durumlar (hipotansiyon, perinatal asfiksi)
- 2). Serebral kan akımını arttıran durumlar (hipertansiyon, bolus sıvı infuzyonu, vazopresör tedavi, hipervolemi)
- 3). Serebral venöz basıncı arttıran durumlar (RDS, pnömotoraks)
- 4). Serebral kan akımının dalgalandığı durumlar

İntraventriküler kanama nadiren doğumda vardır, hayatın ilk gününde %50'si, ilk 3 gününde ise %75'i ortaya çıkar. Çok küçük bir grupta ise 14-30. günler arasında geç kanama saptanabilir. Apne atakları, solukluk, siyanoz, emmede zayıflık, anormal göz hareketleri, tiz sesli ağlama, hipotonisite, metabolik asidoz, hematokritte düşme, uygunsuz ADH salınımı, fontanelde kabarıklık ve konvülsiyonlar gözlenebilirken, ciddi kanamalar bile asemptomatik olabilir (135,136).

İntraventriküler kanama tanısında kranyal ultrasonografi (USG) ilk tercihtir. Manyetik rezonans (MR) görüntüleme daha üstün olmasına rağmen, kullanım zorluğu nedeniyle akut dönemde kullanılmamaktadır. USG ucuz, tanışılabilir ve noninvazif olması nedeniyle ilk seçenektir. 32. gebelik haftasından önce doğan tüm prematürelere kranyal usg yapılmalıdır, MR ise ilerleyen dönemde takip ve komplikasyonların değerlendirilmesi için kullanılmaktadır (140).

Papille(1978) ve Volpe(1995)'nin evreleme sistemlerine göre İVK radyolojik olarak 4 evrede değerlendirilir. Papille evrelemesi bilgisayarlı tomografi bulgularına dayanmaktadır ve buna göre:

Evre I: Subependimal bölgeye sınırlı kanama

Evre II: Ventriküler dilatasyon olmadan ventrikül içi kanama

Evre III: Ventriküler dilatasyona neden olan ventriküler kanama

Evre IV: İntraventriküler ve parankimal kanama

Kranyal ultrasonografi incelemesine dayanarak geliştirilen Volpe'nin evrelemesine göre:

Evre I : Kanama germinal matriks-suependimal bölgeye sınırlı veya ventrikülün <%10'nuyla sınırlıdır.

Evre II: Ventrikülün %20-%50'sini dolduran kanama

Evre III: Ventrikülün %50'sinden fazlasını dolduran kanama

İntraventriküler kanamaların %35'i Evre I, %40'ı Evre II kanamadır (136). İntraventriküler kanamada hipotalamohipofizer aksın etkilenmesi sonucunda endokrin bozukluklar (en sık uygunsuz antidiüretik hormon salınımı ve diabetes insipidus), kanama sonrasında ventriküler drenaj sistemindeki tıkanıklık sonucu hidrosefali, periventriküler lökomalazi, spastik tetraparezi, spastik diparezi, spastik hemiparezi gelişebilir (141).

İntraventriküler kanama olgularının dörtte birinde progresif posthemorajik hidrosefali, diğer dörtte birinde ise parankim kaybına bağlı ilerleyici olmayan hidrosefali görülür. Progresif posthemorajik hidrosefali kistik veya diffüz periventriküler lökomalaziye yol açabilir (140).

İntraventriküler kanama tedavisi destek tedavisidir. Konvülsiyonlar için antikonvülzanlar kullanılır. Anemi ve şokun eşlik ettiği olgularda eritrosit ve taze

donmuş plazma süspansiyonu, asidoz için sodyum bikarbonat kullanılabilir (35). Antenatal steroid tedavisinin İVK sıklığını ve mortaliteyi azalttığı (140), indometazin tedavisinin prematürelde İVK sıklığını ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir (142). Koruyucu tedavi olarak etamsilat, indometasin, E vitamini, fenobarbital gibi ilaçlar önerilmektedir. Etamsilatın germinal matriks kapiller membranında hyaluranik asidin polimerizasyonuna neden olarak, ayrıca trombosit adhezyonunu hızlandırarak kanama riskini azalttığı, E vitaminin matriks kapiller endotel hücrelerini hipoksik hasardan koruduğu savunulmakla beraber bu uygulamaların sonuçları tartışmalıdır (35).

Prognoz İVK'nın şiddetine eşlik eden parankimal lezyon varlığına, gestasyonel yaşa, doğum ağırlığına ve kovülziyon birlikteliğine göre değişiklikler gösterir (139). Evre I-II kanama genellikle rezorbe olur. Evre I-II kanamalı bebeklerin çoğunluğunda nörolojik gelişim normaldir, ancak 1000gr. altında doğan ve kranyal ultrasonografisinde özellik saptanmayan bebeklerin %30'unun düzeltilmiş 18 ay kognitif performansı düşük bulunmuş veya serebral palsy saptanmıştır. Evre III ve IV İVK' da ölüm ve sekel riski yüksektir (136). Evre III İVK' da nörogelişimsel sekel riski %35-50 oranında bildirilmiştir. Volpe 1995'de periventriküler hasar küçük ve lokalize ise ölüm riskinin %37, motor sekel riskinin %80, bilişsel sekel riskinin %53, vakaların normal olma şansının %10 olduğunu bildirmiştir (143). Posthemorajik hidrosefalisi olanların yalnızca %5-30'u nörolojik sekelsizdir ve şant ihtiyacı olanların %50'sinde ağır nörolojik sekel vardır (140). Periventriküler lökomalazi oranı ÇDDA bebeklerde %3.2 olup, eğer İVK ile birlikteyse nörolojik sekel riski belirgin olarak artmıştır (143).

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Nörogelişim

Çoğul gebelikler ve prematüre doğum sayısı son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin de yaygın ve başarılı biçimde kullanılması nedeniyle artış göstermektedir. Perinatal ve neonatal tıp alanındaki gelişmeler ile özellikle 28. haftadan önce doğan prematüre bebeklerin yaşam oranları artış göstermiştir. Her ne kadar bu bebekler tüm doğumların ancak küçük bir kısmını oluştursa da, bu bebeklerde mortalite, morbidite, tıbbi bakım masrafları, uzun dönem problemler (serebral palsy, öğrenme bozukluğu, okul başarısında yetersizlik, v.b.) oldukça yüksek oranda görülmektedir (11). Sekelli prematüreler A.B.D verilerine göre çocukluk çağındaki nörogelişimsel geriliklerin (serebral palsy dahil) yarısından fazlasını oluşturmaktadır (12). Prematüre yenidoğanların uzun süreli izleminde ortaya çıkabilecek birçok gelişimsel sorun vardır.

Bunlar serebral palsi, mental retardasyon, körlük, sağırılık, epilepsi gibi majör nörolojik sorunlardan işitsel ve görsel sorunlar, konuşma, öğrenme, dikkat ve davranış bozuklukları, hiperaktiviteye kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (13). Gelişmekte olan ülkelerde ÇDDA ile doğan çocukların gelişimsel sorunları ile ilgili çalışmalar, sıklıkla, erken bebeklik dönemini yansıtmaktadır. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalardan okul çağı dönemi ve daha sonraki dönemde saptanan gelişimsel morbiditelerin oranları ile ilgili veriler mevcuttur. Saigal ve ark. (144), Horwood ve ark.(145), Mick ve ark.(146), çalışmasında ÇDDA olan çocuklarda major nörolojik sekel oranları %10-15 sıklıkta, ağır nörolojik sekeller dışında okul başarısını ve uyum davranışını etkileyebilecek davranış sorunları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü sorunlarının toplam sıklığı ise %30-50'ye varan oranlarda bildirilmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %30-50'sinin IQ'su normal olmasına rağmen okul perfomansı düşüktür. Doğum tartısı 500-750 gr.olan bebeklerde majör nörogelişimsel bozukluk oranını %50 olarak bildiren çalışmalar vardır (8). Chamnanvanakij ve ark. (147) çalışmalarında uzun dönem nörogelişimsel sorunlar için en önemli sorunları, periventriküler kanama sonrası gelişen, periventriküler kistik lökomalazi, hidrosefali ve bunlara ikincil kortikal nöronlardaki kayıp, ve serebral palsi olarak belirtmiştir.

Santral Sinir Sisteminin Gelişimi

Prematüre bebeklerin sadece hayatta kalmalarını sağlamak için değil, aynı zamanda optimal büyüme ve gelişmelerini sağlayabilmek için de nörodavranışsal gelişimlerinin bilinmesi önem arz etmektedir. Prematürelerde beyin gelişimi hayatın diğer aşamalarında olmadığı kadar hızlı olmaktadır. Prematüre bebeklerin doğal süreci değiştiren bu beklenmedik ortamda yaşama zorunlulukları organların yetersiz gelişimi açısından da yüksek risk taşımaktadır (11).

Amniyotik sıvı ve amniyotik kesenin baş, gövde ve ekstremitelerin gelişimi üzerinde çok etkili olduğu bilinmektedir. İşitme, tatma ve duyma gibi primer duyuların hazırlanması ve bilinçlilik durumundaki değişimin sağlanması için maternal diurnal ritime ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelikteki duyusal ve fiziksel hazırlığın kesintiye uğraması, prematüre bebeği ve beraberinde ailesini de etkilemektedir. Tıbbi açıdan sağlıklı olan prematüre bebeklerde bile gelişim bozuklukları daha fazla görülmektedir (spesifik öğrenme bozuklukları, zeka puanında azlık, dikkat eksikliği, yorulma eşiğinde azlık, görsel motor bozukluklar, dil gelişiminde bozukluklar, konuşma problemleri,

emosyonel bozukluklar, okul başarısında yetersizlik, v.b.). Ekstrauterin ortamda gelişimin devam etmesi gelişim basamaklarının farklı ve hatalı bir şekilde yönlendirilmesine neden olur. Bu bebeklerin uterus dışında doğru ve dengeli biçimde büyüme ve gelişmelerinin devam ettirilebilmesi için yapılması gerekenler çok önemli bir soru işareti olarak karşımızda durmaktadır. Beynin hem yapısal hem de fonksiyonel gelişiminde adaptasyon bozukluğu ve yetersizliğin neredeyse kaçınılmaz olduğu bu bebeklerin hayatlarının ileri dönemlerinde davranışsal ve nörolojik bozukluklara sahip olduklarının gösterilmesi hiç de sürpriz olmayacaktır. Prematüre bebeklerin nörogelişimsel beklenti ve ihtiyaçlarının bilincinde olarak yenidoğan yoğun bakım teknik ve koşullarının yeniden düzenlenmesi önemli bir aşamadır (148).

Yoğun bakım ünitesinde izlenen riskli prematüreler başta solunum problemleri olmak üzere birçok sistemi etkileyen hastalıklarla mücadele etmektedir. Bunların en sık görülenleri; solunum desteği gereken akciğer sorunları (RDS, BPD, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks.), erken-geç sepsis, intrakranyal kanama ve nekrotizan enterokolittir. Bu hastalıklar aynı zamanda prematürelerin yakın ve uzun süreli izleminde nörogelişimsel morbiditelere neden olmaktadır (11).

Kısaca santral sinir sisteminin gelişimi özetlenecek olursa; gebeliğin 3-4. haftasında primer nöronal gelişim, 5-10. haftası arasında proensefalik gelişim, 15-20. haftası arasında nöronal çoğalma, 3.-5. ayları arasında nöronal göç gerçekleşmektedir. Anjiyogenez 5-10. gebelik haftasından, organizasyon gebeliğin 5.ayından başlayıp doğumu izleyen yıllara, miyelinizasyon ise 36-38. haftada başlayıp 2-3 yaşına kadar devam etmektedir (148).

Prematüre bebeklerde nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler şunlardır:

Doğum ağırlığı <750 gram, gebelik yaşı <25 hafta

Periventriküler kanama (grade III, IV) veya infarkt ve intraventriküler kanama

Periventriküler lökomalazi

Persistan ventriküler dilatasyon

Neonatal konvülsiyonlar

Kronik akciğer hastalığı

Baş çevresinin normalden düşük olması

Ebeveynlerin ilaç kullanımı

Eşlik eden konjenital anomali (148).

Prematüre Bebekte Anormal Nörolojik Gelişim

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki 24. gebelik haftasında doğan prematürenin beyin ağırlığı ortalama 100 gr.'dır ve beyin yüzeyinde girus gözlenmeyip düzgündür. Term yenidoğanın beyini ortalama 350 gr. ağırlığında olup yüzeyi giruslardan dolayı kompleks bir yapıya sahiptir (149). Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin beyinleri zamanla büyümesine rağmen term bebeğin beyniyle karşılaştırıldığında yüzey kompleksitesi daha azdır. Preterm derin gri madde volümü term bebeklerden daha azdır ve taşıdığı risk faktörleri nedeniyle hasarlanmaya daha elverişlidir (150).

Prematüre bebeğin beklenmeyen bir zamanda uterus dışı ortamla karşılaşması ve uterin dönemde yaşanması gereken gelişim basamaklarının kesintiye uğraması nedeniyle santral sinir sistemi daha farklı bir yönde gelişmektedir. Çevresel etmenler fetal beynin gelişimini farklı duymalar (görsel, işitsel, taktıl, somastatik, kinestetik, koku, tat duymaları) aracılığı ile etkilemektedir. Son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmaları göstermektedir ki, uterin hayattaki duymusal veriler ve deneyimler fetal beyin gelişiminde önemli rol oynamaktadır (151).

Uterus dışındaki duymusal çevre fetal beyin için hiç beklenmedik ve bilinmeyen uyarılar içermekte olup, bu durum beyin gelişiminin etkilenmesine ve sonuç olarak nörodavranışsal fonksiyon bozukluğuna neden olur. Beyin korteksi yaklaşık altıncı gebelik haftasında gelişmeye başlar ki, bu esnada embriyonun uzunluğu 1.5 cm'den daha kısadır. Önce primitif kortisipedal lifler oluşur, daha sonra süperfisiyal, primordiyal pleksiform tabaka meydana gelir. Bu pleksiform tabakanın bir bölümü olan 1. kortikal katman, nöronların migrasyonunu kontrol ederek serebral korteksin yapısal olarak organize olmasında çok önemli rol oynar. Somatosensoriyel korteksin geniş bir alanı çok erken bir dönemde yüzey alanlarının inervasyonunu sağlamakla görevli olup, uterus dışındaki bir ortamda fetal infanttaki bu alanların yeterince gelişmesi zor görünmektedir (14).

Yirmi dördüncü gebelik haftasından terme kadar geçen perinatal dönemde nöronların yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaştığı beyin korteksi, hasarlanmalara karşı oldukça duyarlıdır. Bu kompleks organizasyonun oluşabilmesi için serebral korteksin ciddi bir gelişim göstermesi gerekir. Gelişim evrelerindeki duraksama ve hasarlar korteksin anatomik ve nörokimyasal yapılanmasını bozarak serebral korteksin normal gelişimini etkilemektedir. Prematüre bebeklerde gözlenen nörofonksiyonel

farklılıklar, kortikal gelişimdeki lokal etkilenmelere karşı geliştirilen sekonder modifikasyon ve uyum mekanizmalarının sonucudur (151).

Serebral korteksin her bölgesinin gelişimi farklı olup, gelişimdeki duraklama ve değişiklikler de ilgili alanların fonksiyonlarına göre farklı sorunlara neden olmaktadır. Korteks içerisinde frontal lob oldukça özel bir bölüm olup, en son gelişimini tamamlayan, en kompleks biçimde organize olan, karmaşık ilişkiler açısından en kritik öneme sahip olan korteks yapısıdır. İnsanların en nadide organlarından olan beyin korteksi, önemli olduğu kadar hasarlanmaya açık ve kırılgan bir organdır. Prematürite durumunda olduğu gibi beklenmeyen koşullarda korteksin korunması ve geliştirilmesi özel bir dikkat gerektirir. Nörolojik gelişim prematüre bebeklerde uterus dışı ortama zamansız ve hazırlıksız çıkılması nedeniyle kesintiye uğramakta ve normal seyrinin dışında ilerlemekte, içinde bulunulan çevreye göre adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bu nedenle prematüre bebeklerin nörolojik gelişimlerinin yakın takibi oldukça önemlidir. Her yenidoğan ünitesinin riskli bebekler için bir takip programı bulunmalıdır. Büyüme, gelişme ve kronik problemler ilgili uzmanlar tarafından takip edilmelidir. Takip programı mümkünse yenidoğan uzmanı tarafından başlatılmalı ve multidisipliner bilim dalları ile koordineli olarak devam ettirilmelidir. Büyüme, nörolojik gelişim, psikomotor ve kognitif gelişim, görme ve işitme fonksiyonlarında oluşabilecek anormallikler yakından takip edilmelidir. Neonatal takip programları farklı merkezlerde farklı şekillerde uygulanabilir. İlk iki yıl en azından büyüme ve nörosensoriyal gelişim takibi yapılması önerilmektedir (14).

Hastanemiz 1990 yılından beri birinci ve ikinci düzey yenidoğan yoğun bakım hizmeti vermektedir. Üçüncü düzey yenidoğan yoğun bakım servisi ise 2001 yılında hizmete girmiştir. Prematüreler taburculuk sonrası somatik büyüme ve nörogelişim açısından gebelik haftası, tartısı ve eşlik eden morbiditelere bağlı olarak belirlenen aralıklarla düzenli olarak takip edilmektedir. Hastanemiz prematüre polikliniğinde gerçekleşen bu takip sürecinde, somatik büyümede, nöromotor gelişimde gerilik saptanan ve kronik problemleri olan hastalar ilgili yan dal bölümleri (pediyatrik nöroloji, pediyatrik endokrinoloji, pediyatrik gastroenteroloji, pediyatrik göğüs hastalıkları, pediyatrik fizyoterapist, gelişimsel pediatri uzmanı) ile birlikte takip edilmektedir. Görme muayenesi ve işitme testleri pediatri uzmanları tarafından planlanarak hastaların görme ve işitme fonksiyonlarında oluşabilecek anormallikler

kulak burun boğaz ve oftalmoloji bölümleri ile koordineli olarak takip edilmektedir. Nörogelişimsel izlem pediatrik nöroloji uzmanı ve gelişimsel pediatri uzmanı ile koordineli olarak yapılmaktadır. Çocuk gelişim uzmanı tarafından Denver II Gelişimsel Tarama testi uygulanmaktadır, bu bebeklerden çocuk fizik tedavi ve rehabilitasyon, konuşma terapisi ve özel eğitim ihtiyacı olanlar, sosyal güvenceleri tarafından karşılanan ilgili dış merkezlere yönlendirilmektedir. Prematürelerin takibi bedensel, nörolojik ve psikososyal gelişimlerinin en üst seviyeye çıkarılabilmesi ve izlemde ortaya çıkabilecek sorunların erken saptanıp, ilgili destek ve yönlendirmenin sağlanabilmesi için ilgili bölümlerle koordineli olarak büyük bir titizlikle yapılmaktadır.

Geçici Nörolojik Problemler

Geçici nörolojik problem prematüre bebeklerde sıklığı %40-80 oranında bildirilmektedir. Geçici problemler arasında kas tonusu ile ilgili hipotoni, hipertoni, 4 ile 8. aylarda desteksiz oturmanın olmaması, üst ekstremitelerde geçici tonus artışı gibi anormallikler sayılabilir. İlk 3 ayda fizyolojik hipertonisite bulunabilirse de, bunu serebral palsinin erken bulgusu olan hipertonsiteden ayırt etmek oldukça zordur. Serebral palsili bebeklerde önce hipotoni gelişir ve daha sonra ekstremitelerde hipertonisite oluşur. İlk 3- 4 aydaki hipertonsite zayıf da olsa serebral palsy açısından bir ipucu olabilir. İlkel reflekslerin devamlılık göstermesi de serebral palsinin erken dönem bulgusu olabilir. İntrauterin ve neonatal dönemdeki beyin gelişimi ileriki dönemde kognitif fonksiyonları da etkilemektedir (14).

Major Nörolojik Anormallik

Major nörolojik anormallikler bir yaş civarında saptanabilir, ancak ciddi olgular daha erken dönemde bulgu verebilir. Major nörolojik anormallikler şunlardır: serebral palsy (spastik dipleji, spastik kuadripleji, spastik hemipleji), mental retardasyon, işitme kaybı, körlük, posthemorajik hidrosefali ve konvülsiyonlar (14).

Serebral Palsy:

Serebral palsy (SP) santral sinir sisteminin ilerleyici olmayan, anormal duruş ve hareket kontrolüne yol açan hastalığıdır ve hipoksik iskemik ensefalopati, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, hiperbilirubinemi gibi birçok nedene bağlı olarak gelişebilir. Serebral palsy, gelişmekte olan beyinde zedelenme sonucu oluşan, kalıcı fakat ilerleyici olmayan motor fonksiyon bozukluğu olarak

tanımlanabilir. Buna zihinsel fonksiyon bozukluğu, davranış sorunları, işitme-görme sorunları ve epileptik nöbetler eşlik edebilir. Yapılan çok yönlü pek çok çalışmaya rağmen SP gelişim ve seyri hakkında hala bilinmeyenler vardır. Gelişim sürecinin sınırı 5 yaş olarak kabul edilmektedir. Çocuk büyüdükçe kusurların daha belirginleşmesi, postür ve hareket bozukluğuna ikincil gelişen kontraktür, kalça çıkığı, kifoskolyoz gibi kusurlar progresif bir hastalık izlenimi verebilir (152). Tüm SP olgularının %40'ı prematüre bebeklerdir ve SP prematüre bebeklerin en önemli nörolojik sorunu olup, term bebeklere göre yaklaşık 70 kat daha fazla görülmektedir (153).

Serebral palsi sıklığı 1500 gram altında doğanlarda %7 - 10, 1000 gram altında doğan bebeklerde ise %10 - 17 arasındadır. 2007 yılında yayınlanan 16 merkezin ortak çalışmasında, 1980 yılında ÇDDA bebeklerdeki SP sıklığının %6.06 olduğu ve 1996 yılına gelindiğinde bu oranın %3.95'e gerilediği bildirilmiştir (154). 1998 yılında hastanemizde yapılan bir çalışmada 262 prematüre bebek ortalama 27. ayda incelenmiş ve serebral palsi oranı %6.03 saptanmıştır (155). Hastanemizde spastik diparezili olguların incelendiği bir çalışmada 45 spastik diparezi olgusunun 34'ünü(%75,5) preterm bebeklerin oluşturduğu saptanmıştır (156). Otuz ikinci gebelik haftasından önce ve/veya 1500 gr. altında doğan prematüreler Modifiye Amiel-Tison nörolojik muayene yöntemi ile incelenmiş ve serebral palsi oranı %8,4 olarak bildirilmiştir (157). Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Ünitesinde izlenen ÇDDA 90 hastanın ilköğretim 1. sınıf sonunda bilişsel, davranışsal gelişimi ile karne başarısının ortaya konulduğu çalışmada serebral palsi oranı %7 saptanmıştır (158).

Periventriküler lökomalazi (PVL) nöropatolojik olarak bölgesel (fokal) ve yaygın olmak üzere iki temel sınıfa ayrılır. Derin beyaz cevherde yer alan hücresel elemanların, daha sonra kistik oluşuma yol açan bölgesel nekrozu ile giden formu bölgesel biçimi olup, yaygın formunda ise oligodendrial öncül hücrelerde daha geniş alanda zedelenme vardır. Oligodendrial hücreler, beyaz cevherde myelin oluşumundan sorumlu hücrelerdir, PVL' de myelin eksikliğine bağlı olarak ventrikülomegali ve beyaz cevher hacminde azalma gözlenir (159). Periventriküler beyaz cevher, alt ekstremitelerdeki kas tonusu ve hareket kontrolünden sorumlu lifleri taşıdığından, bu bölgedeki zedelenme, spastik dipleji ile sonuçlanabilir (önde gelen spastisite ve güçsüzlük alt ekstremitelerdedir, üst ekstremitelerde etkilenme olmaz ya da daha az

düzyededir). Sentrum semiovale ve korona radiatayı da içine alan daha geniş bölgelerdeki inen lifler zedelendiğinde ise, üst ekstremiteler de etkilenebilir (160). Periventriküler kanama sonrasında gelişen periventriküler kistik lökomalazi, hidrocefali ve bunlara bağlı olarak gelişen nöronal kayıp, serebral palsy başta olmak üzere nörolojik, hareket ve bilişsel alanla ilgili sorunlara neden olmaktadır (147).

Serebral palsy'de risk faktörleri :

Doğum Öncesi	Doğum Sırası	Doğum sonrası
Konjenital malformasyonlar	Prematürelilik	Hipoksik iskemik ensefalopati
İntrauterin enfeksiyonlar	Düşük doğum ağırlığı	İntrakranial kanama
Kanama	Vajinal kanama	Polisitemi
Servikal yetmezlik	Plasenta previa	SSS enfeksiyonu
Çoğul gebelikler	Ablasyo plasenta	Hipoglisemi
(ikiz eşi ölen kardeşte risk yüksek)	Anormal prezantasyon (makat, yüz)	Koagülopati
Serebral Disgenesis	Kordon dolanması	Hiperbilirubinemi
Plasenta anomalileri	Plasenta infarktı	Tekrarlayan konvülsiyonlar
Damar içi pıhtılaşma yatkınlığı	Korionit	Konj .Malformasyon
(Prot.s, Prot s, F V Leiden vb)	Erken membran yırtılması	Diğer
Gebelik toksemisi	Düşük APGAR skoru	
Annedeki hastalıklar	Diğer	
(hipertiroidi, mental retardasyon epilepsi)		
İlaç kullanımı		
Fetal Distres		
Diğer		

Serebral palsy gelişimi yönünden risk faktörleri; hipoksik iskemik ensefalopati, intraventriküler kanama, kanama sonrası serebral enfarkt, periventriküler lökomalazi (PVL), nöbetler; bunlara ek olarak fetomaternal enfeksiyon, neonatal sepsis ve yenidoğan döneminde yaşanan diğer ağır hastalıklardır (161).

Hipoksi-iskemi, intrakranyal kanama, periventriküler lökomalazi ve sarılık SP'ye neden olan en önemli perinatal risk faktörleridir; SP hastalarının etiyolojik risk faktörlerini araştırmak için 180 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %51.1'inde en az bir etiyolojik risk faktörü saptanmıştır. En sık etiyolojik risk faktörleri perinatal asfiksi (%22.7), prematürite (%15.5), düşük doğum ağırlığı (%7.2) ve diğer nedenler (%18.9) olarak belirlenmiştir (162). Hastanemizden Biçer ve ark. (156) 45 spastik diparezili olguyu inceledikleri çalışmada, düşük doğum ağırlığı ve prematüreliliğin, PVL ve spastik diparezi gelişiminde başlıca risk faktörleri olduğu rapor edilmiştir. Prematüreler için perinatal hipoksi-iskeminin önemli bir risk faktörü olduğu ve spastik diparezili olguların %22.2'sinin konvülziyon geçirme öyküsü olduğu bildirilmiştir. Maternal antenatal kortikosteroid kullanımı, preeklampsi, antenatal magnezyum sülfat tedavisi ise koruyucu faktörler olarak öne sürülmektedir (162).

Serebral palsinin bulguları birinci yılın sonuna doğru ortaya çıkmaya başlar ve düzeltilmiş 12-18. aylar civarında refleks, postür, kas tonüsü ve hareket anormallikleri meydana gelir (153). Serebral palsy klinik olarak 4 grupta sınıflandırılır: 1. spastik dipleji, 2. spastik kuadripleji, 3. hemipleji, 4.ekstrapiramidal (atetoid, diskinetik) (163). En sık görülen serebral palsy, spastik diplejidir. Bebeğin etkilenme yaşı, süresi, yeri ve şiddeti serebral palsinin klinik formlarının değişken olmasına neden olmaktadır. Ayrıca prematüre bebeklerde spastik hemipleji ve kuadriplejiye de sık rastlanmaktadır (164). 1998 yılında 262 prematüre bebek ile yapılan bir çalışmada serebral palsy oranı %6.03 olup, bu olgularda spastik diparezi oranı %62,5 saptanmıştır (155). Hastanemizde 2006 yılında 32. gebelik haftasından önce ve/veya 1500 gr. altında doğan prematürelerde yapılan çalışmada majör nörolojik bozukluk saptanan 11 olgunun 5'inde (%4,2) spastik dipleji, 5'inde (%4,2) spastik tetrapleji saptanmıştır (157).

Kas tonus ve gücündeki anormallikler, işlevsel olarak sorun yaratmayan düzeyden, bağımsız yürüyememe gibi ağır engellere kadar geniş bir yelpaze içinde olabilir. Hareket alanındaki etkilenme, silik nörolojik bulgular biçiminde de görülmektedir. 183 prematüre çocuğun 6 yaşında yapılan değerlendirmesinde, 26'sında SP tesbit edilmistir. 156 çocuğun %31'inde Touwen minör nörolojik degerlendirmesinde, %44' ünde Çocuklar İçin Hareket Değerlendirme Bataryasında ve %17' sinde görsel algı hareket bütünleşmesi testinde 15. persentil altında puanlar saptanmıştır (164).

Prematüre doğan çocuklar arasında yapılan bir çalışmada özellikle 32. gebelik haftasından önce doğarlarda, 6 yaşındaki ince ve kaba motor fonksiyonlarının zamanında doğmuş kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla bozuk olduğu ve bu çocukların ebeveyn ve öğretmenleri tarafından sakar çocuklar olarak nitelendirildiği belirtilmektedir. Yine aynı çalışmada minör nörolojik sorunlar olarak nitelenen disdiyakokinezi, distonik hareketlerin preterm doğan çocuklarda daha sık olduğu bildirilmiştir (165).

Vohr ve ark. (166) yaptığı bir çalışmada 1500-2500 gram arasında doğan 32 prematüre çocuk incelenmiş ve bu çocuklarda zamanında doğan çocuklara göre ince motor işlevlerinin farklılık göstermediği yalnız, kaba motor fonksiyonların hafif düzeyde etkilendiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise 35. gebelik haftasından önce doğan çocukların term çocuklara göre minör nörolojik ve motor fonksiyonlar açısından belirgin güçlükleri olduğu ve özellikle 25 ile 29. gebelik haftaları arasında doğanların bu açıdan daha büyük risk taşıdığı belirtilmiştir (164). Bu çalışmalarla uyumlu olarak major nörogelişimsel problemi olmayan ÇDDA çocukların zamanında doğan kontrol grubu çocuklara göre ince motor becerilerinde güçlükler yaşadığı ve bu güçlüklerin bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve hastanede yatış süresi gibi faktörlerle yakından ilişkili olduğu diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (167). Göçer ve ark. (157) çalışmasında 117 ÇDDA prematüre ortalama düzeltilmiş 3 yaşta değerlendirilmiş ve DGGT II ile gebelik haftası, yenidoğan yoğunbakımda kalış süresi, ROP- sepsis- BPD varlığı, Evre III-IV intrakranyal kanama öyküsü ve anne eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Vurucu ve ark. (162) çalışmasında SP' ye en sık eşlik anomaliler, konuşma bozukluğu (%60), göz anormallikleri (%56.6), mental retardasyon (%53.3), epilepsi (%41.1) olarak bildirilmiştir. Hastaların %85.6'sında, beyin görüntüleme tetkiklerinde en az bir patolojik bulgu saptanmıştır. En sık beyin görüntüleme anormallikleri kortikal atrofi (%34.4), korpus kallozum anomalisi (%20), periventriküler lökomalazi (%16.6), ensefalomalazi (%10.5), serebral infarkt (%10) olarak belirlenmiştir.

Bilişsel işlevlerde sorunlar :

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde en sık görülen nörogelişimsel sekel majör motor bozukluk olmadan görülen bilişsel sorunlardır (15). Bilişsel işlev bozuklukları, konuşma gecikmesi, davranış bozuklukları, duygusal bozukluklar ve okul

başarısındaki sorunlar prematüre bebeklerde sık görülen problemlerdir. Bu problemler düşük doğum ağırlıklı bebeklerde term bebeklere kıyasla daha sık görülmektedir (16). Mental retardasyon zeka puanının (IQ) 70'in altında (168) veya bilişsel testlerde ortalamanın 2 standart sapma (SD) altında puan almak (17) olarak tanımlanır. Majör nörolojik sekellere eşlik eder ve en sık SP ile birlikte görülür. Serebral palsi ile ilişkili intrakranyal patolojiler bilişsel işlevleri de etkiler. Spastik diparezili çocukların %33'ünde hafif-orta derece mental retardasyon saptanmıştır. Bilişsel etkilenme yönünden diğer risk faktörleri ailenin sosyoekonomik düzeyi, eğitim durumu gibi aileyle ilgili ve psikososyal faktörlerdir (169). 6 ay-3.5 yaş arası çocuklar için izlem çalışmalarında Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği sıklıkla kullanılmaktadır (17).

Bilişsel gelişme gebelik haftası ve doğum tartısıyla ters orantılıdır. Düzeltilmiş 18-22. ayda yapılan bir değerlendirmede 22-26. haftalar arasında doğanlarda % 37-47, 27-32. haftalar arasında doğanlarda %23-30, <1000 gr. doğanlarda %34-37 oranında bilişsel sorunlar saptanmıştır (17). Taylor ve ark. (170) ın çalışmasında IQ'un 70 altında olma olasılığının 750 gr. altında doğan bebeklerde 9.4, 750-1499 gr. arasında doğan bebeklerde 2.5 kat arttığı bildirilmiştir. IQ testlerinde azalan her gebelik haftası için 1.5-2.5 puan düşük alındığı ve ADDA çocukların IQ değerlerinin %14-40 arasında ortalama değerin 2 standart sapma altında olduğu bildirilmiştir (171). Yapılan çalışmalarda IQ puanındaki düşüşün 3.8-13 puan aralığında olduğu bildirilmiştir (170). Bebeklik yıllarında bilişsel gecikme saptanan ÇDDA çocuklar ile yaşlıları arasındaki IQ farkının ilerleyen yıllarda kapanmadığı ve bebeklik döneminde bilişsel gecikmesi saptanan çocuklarda konuşma, öğrenme zorluğu gibi bilişsel problemlerin daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir (172).

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin eğitim durumunu ve okul ilişkili becerilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada term bebeklerin %15'inin özel desteğe ihtiyacı olurken bu oran prematürelerde %48 olarak saptanmıştır. Bu özel destek alan çocukların yarısından fazlası nörolojik olarak sorunlu veya zeka seviyesi normalin altında saptanmıştır. Yine bu çalışmada mental retardasyon %8 olarak saptanmıştır (173).

2002 yılında Bhutta ve ark. tarafından (174) 1980-2001 yılları arasında yayınlanan 227 çalışmanın içinden seçilen bilişsel alandaki 15, davranış alanındaki 16

kontrollü çalışmanın metaanalizi yayınlanmıştır. Prematüre bebeklerin bilişsel puanlarının kontrol grubundaki term olgulardan daha düşük olduğu ve prematürelerin ortalama bilişsel puanlarının gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Chaudhari ve ark. (175) çalışmasında 1987-1989 yılları arasında 2000 gr. altında doğan ve gelişimsel açıdan risk taşıyan 180 Hindistanlı çocuğun, WISC-R, Bende Gestalt Testi, Wide Range Achievement Testi, Bir Adam Çiz testi ve Movement Assesment Batteri testleri kullanılarak 12 yaş gelişimsel değerlendirilmesi yapılmış ve çalışma grubunda bilişsel açıdan en düşük sonuçların ÇDDA ve gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) bebekler tarafından alındığı açıklanmıştır.

Can ve ark. (176) tarafından yapılan çalışmada ergenlik döneminde olan ÇDDA 42 olgu ile, benzer özellikler gösteren 40 sağlıklı olgu akademik başarı, nöromotor gelişim ve psikososyal sorunlar açısından karşılaştırılmıştır. Beş olguda serebral palsi tespit edilmiş, bunların birinin lise mezunu, birinin liseden terk, birinin ilkokul mezunu, birinin ikokuldan terk olduğu ve birinin okuma-yazma bilmediği saptanmıştır. Altı olguda minör nörolojik sorun saptanmıştır.

Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Neonatoloji Ünitesinde izlenen ÇDDA 90 hastanın ilkokul 1. sınıf sonunda bilişsel, davranışsal gelişimi ile karne başarısının ortaya konulduğu çalışmada: Çalışmaya katılanların %36' sında bilişsel sorun saptanmış, grupta ilk 3 yaşta mental ve motor retardasyon nedeni ile takip edilme, anormal nörolojik muayene, bilişsel sorun olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Davranışsal veya bilişsel işlev bozukluğu saptanan 35 olgunun ikisinde (%2) dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, birinde otizm (%1), ikisinde (%2) iletişim sorunu- yaygın gelişimsel bozukluk, birinde (%1) öğrenme güçlüğü, 21'inde (%23) konuşma bozukluğu saptanmıştır. WISC-R zeka testi sonuçları ise şu şekildedir: 4 olguda (%4) çok ağır bilişsel sorun, 2 olguda (%2) orta düzeyde bilişsel sorun, 7 olguda (%8) hafif düzeyde bilişsel sorun tesbit edilmiştir. 12 olgu (%13) sınır zeka bölümünde, 17 olgu (%19) düşük normal zeka bölümünde, 36 olgu (%40) normal zeka bölümünde, 5 olgu (%6) yüksek normal zeka bölümünde, 6 olgu (%7) üstün zeka bölümünde, 1olguda (%1) ise çok üstün zeka bölümünde saptanmıştır (158).

Ebeveynlerin IQ veya eğitim düzeyinin bilişsel sonuçlar için önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Bu durum çevresel faktörlerin ve biyolojik iyileşmenin önemli

etkenler olduğunu göstermektedir (171). Bu nedenlerden dolayı prematüre bir bebeğin gelişiminin değerlendirilmesinde; tıbbi ve nörolojik değerlendirme, nöromotor değerlendirme, dil ve konuşmanın değerlendirilmesi üzerinde durulması gerekmektedir.

Görme ile ilgili sorunlar:

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde birincil olarak görme ile ilgili sorunlara bağlı olarak gelişen engel oranlarının, 1980'li yıllarla karşılaştırıldığında artma gösterdiği bildirilmektedir (169). Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelere tek taraflı ve bilateral körlük oranı %1-10 olarak bildirilmiştir (177). Myopi gibi hafif görme kusurları ve strabismus görülme oranı %5-%9 arasındadır. Görme engeline yol açan nedenler, retinal zedelenme ile ilgili olanlar ve retina dışı nedenlerden ortaya çıkan görme sorunları olarak iki grupta incelenebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki görme ile ilgili sorunların büyük bir bölümü, prematüre retinopatisinden kaynaklanmaktadır ancak bir bölümünde de intrakranyal zedelenme ve serebral beyaz cevherin etkilenmiş olmasına bağlıdır. Prematüre retinopatisi sıklığı ve ağırlığı, gebelik haftası ile ters, oksijen tedavisi süresi ve oksijen konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir (178).

Kavuncuoğlu ve ark. tarafından 1379 hasta üzerinde yapılan çalışmada 7'si bilateral, 4'ü tek taraflı olmak üzere ROP'a bağlı toplam 11 körlük belirlenmiştir. Körlük oranı %0.6 olarak saptanmıştır (120).

Retinopati, halen çocukluk çağındaki görme engeli, görme alanı eksiklikleri, şaşılık ve kırma kusurlarının en sık nedenlerinden biridir. Prematüre retinopatisi için yüksek riskli olan ÇDDA ve prematüre bebekler retinal vaskülarizasyon tamamlanıncaya kadar bir pediatrik oftalmolog tarafından takip edilmelidir (115).

İşitme ile ilgili Sorunlar:

Prematürite hem sensorinöral hem de iletim tipi işitme kaybı için risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ulusal tarama programı işitme kaybını her 1000 canlı doğumda 2-3 olarak bildirmektedir ancak riskli yenidoğanlarda bu oran 10 kat daha yüksektir. Prematürelere bu nedenle işitme taramalarında önceliklidir (179). Aşırı düşük doğum ağırlıklı prematürelere orta-ağır işitme kaybı %1-9, hafif bozukluklar %28 oranında saptanmaktadır. Ototoksik ilaçlar, enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, hiperbilirubinemi, oksijen uygulanması, hipoglisemi, SSS enfeksiyonu,

sensorinöral işitme kaybı riskini artırır (17). Hille ve ark, Martı'nez-Cruz ve ark. solunum sıkıntısı nedeniyle izlenen bebeklerde mekanik ventilasyon desteğinin işitme azlığında önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (180). Gebeliğin 28.haftasından önce doğan bebeklerin yaklaşık %3'üne işitme cihazı gerekmektedir (169).

İşitme taramasında risk faktörlerinin belirlenmesinde Joint Committee on Infant Hearing 2007 (JCIH) kriterleri kullanılmaktadır (180). Bu risk faktörleri:

- Ailede kalıcı çocukluk dönemi işitme kaybı, aile öyküsü bulunması
- YYBÜ'de 5 günden fazla kalma veya ECMO kullanımı
- Yardımcı solunum yöntemlerinden birisinin kullanımı,
- Ototoksik ilaç(gentamisin,tobramisin)veya loop diüretikleri(furesemid) kullanımı
- Kan değişimi gereken hiperbilirubinemi bulunması
- İntrauterin enfeksiyonlar (sitomegalovirus, rubella, sifiliz, toxoplazma)
- Kulak kanalı, kulak memesi ve kanatları, temporal kemik anomalilerini içeren kraniyofasiyal anomalilerin varlığı
- Sensörinöral veya ileti tipi işitme kaybı yapan sendromların bulgularının bulunması
- Bakteriyel ve viral (HSV, varicella gibi) menenjit gibi sensörinöral işitme kaybıyla ilişkili kan kültürü pozitif postnatal enfeksiyonların bulunması

Bütün derecelerdeki ve tipteki işitme kayıpları kendiliğinden öğrenmeye ve bilginin yeterince iyi algılanmasına engel olur. Çok hafif derecelerdeki işitme kaybının bile, gelişimsel IQ' yu önemli derecede etkilediği gösterilmiştir. Çocuklardaki işitme kaybı dereceleri ve bunların dil ve konuşma fonksiyonları etkileri aşağıdaki tabloda verilmiştir (158) :

10 - 15 db: Normal işitme

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

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

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

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

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

Öner S ve ark. (180) yaptığı çalışmada 165 olguya Geçici Uyarılmış Otoakustik Emisyon (TEOAE) testi ile işitme taraması yapılmış, tüm olguların %3.1 bu testten kalmıştır. Riskli olan 28 olguya ikinci basamak Beyin Sapı İşitsel Yanıtları (ABR) işitme testi yapılmış ve 5 olguda (%17.9) işitme azlığı saptanmıştır. 1500 gram altındaki prematürelilik, ventilatör tedavisi, intrakranial kanama varlığı en önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde Binay Ç.'nin yaptığı araştırmada 01.01.2008-30.06.2009 tarihleri arasında doğum yapan 24750 olgunun 20500'üne (%82) işitme taraması yapılarak, prematüreler ve riskli term yenidoğanlar ABR testi ile değerlendirilmiş, geri kalan tüm sağlıklı canlı doğanlara TEOAE testi yapılmış, işitme taraması yapılan 20500 bebeğin 30'unda (1.5/1000), ve riskli olan grubun (n=1270), 27'sinde (21/1000) işitme kaybı saptanmıştır. Ailede sağırılık öyküsü, akraba evliliği, konvülsiyon-menejit öyküsü ve hidrosefali olan olgularda işitme kaybı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Normal ve sağır olan olgular, asfiksi, 5 gün ve üzeri mekanik ventilasyon, RDS,TTN, BPD, MAS, PHT, ototoksik ilaç kullanımı açısından karşılaştırıldığında; ve 1500 gr altında doğan bebekler ile doğum tartısı 1500 gr'ın üstünde olan bebeklerin işitme testinden geçme ve kalma oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (181). Amerikan Pediatri Akademisi, 1500 g'ın altında doğan tüm prematüre bebeklerin düzeltilmiş yaşları 3 ay olmadan önce işitme kaybı açısından taranmasını önermektedir. İşitme kaybı olan çocuklarda konuşmanın gecikmesi, telaffuz ve dil sorunları ile ses kalitesine ilişkin sorunlar görülebilir. Bu bebeklere erken dönemde (6 aydan önce) özel konuşma terapisi ve işitme aletleri gerekmektedir. Otoakustik Emisyon ve Auditory Brainstem Response cihazları günümüzde en sık kullanılan tarama testi cihazlarıdır (182).

Sosyal ve davranışsal sorunlar :

Çok düşük doğum ağırlıklı çocuklar davranışsal ve psikolojik sorunlar için risklidirler. Aile içinde stres, maternal depresyon ve sigara kullanımı davranış sorunları için diğer risk faktörleridir. Sykes ve ark.(183) düşük doğum ağırlıklı çocuklarda, okul

çağında, dikkat, sosyal alan ve düşünce yapılandırma alanları başta olmak üzere içe dönük ve dışa dönük davranış sorunları sıklığında artma olduğunu bildirmişlerdir. Doğum ağırlığı azaldıkça ileri dönemde arkadaş ilişkileri, hiperaktivite, saldırganlık gibi sorunların daha sık olduğunu ve bununla birlikte davranışsal işlevselliğin azalacağı belirtilmiştir. DDA çocuklarda okul çağındaki davranışsal problemlerden sık görüleni dikkat eksikliği ve sosyal problemlerdir (184).

Preterm doğan çocuğun psikososyal gelişimi, dört ana alanda incelenebilir:

1) Bilişsel gelişim (zeka, bellek, dil)

2) Mizaç gibi bireysel farklılıklardan, hiperaktivite, fobi ya da enürezis gibi davranış sorunlarına kadar giden davranış ve duygu durumu

3) Yetişkinlerle ve yaşlıları ile sosyal ilişkiler kurma ve bunları ilişkilerine yansıtma, sosyal işlevsellik

4) Okula uyum ve okul performansı (172)

Düşük doğum ağırlıklı çocuklarda otistik bulgular 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Buna karşın okul çağındaki ADDA çocukların öğretmenleri ve aileleri daha sık (%33-37) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bildirmektedir, bu çocuklarda 12-14 yaşlarında %25-50 sıklıkta anksiyete ve/veya sosyal içe kapanıklık rapor edilmiştir (17). Jeneralize anksiyete bozukluğu ADDA olanlarda %8-14, kontrol yaşlılarında %1-4 oranında görülmektedir. Çok düşük doğum ağırlıklı doğanlarda, 12-14 yaşlarında psikiyatrik hastalık görülme sıklığı %25-28, kontrol yaşlılarında %7-10'dur (185).

Prematüre bebeklerin gülümseme, aile bireylerini tanıma gibi erken dönem sosyal gelişimi gecikebilir. Bhutta ve ark.(174) tarafından yapılan, prematüre ve term bebeklerin davranış sorunları sıklığı yönünden karşılaştırıldığı 16 kontrollü çalışmanın metaanalizinde, çalışmaların % 81'inde (13 çalışma) prematüre doğan çocuklarda, okul çağına gelindiğinde, içe dönük (internalising) ve dışa dönük (externalizing) davranış sorunlarının artmış olduğu, bu çalışmanın 9'unda (%69) dışa dönük davranış sorunlarında artma, 12 çalışmanın 9'unda ise (% 75), içe dönük davranış sorunlarında artma olduğu saptanmıştır. 15 çalışmanın 10'unda (%67), olguların kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek sıklıkta dikkat sorunlarının olduğu bildirilmektedir.

Indredavik ve ark. (186) tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada 56 ÇDDA çocuk, 60 zamanında doğan ancak doğum haftasına göre düşük doğum ağırlıklı çocuk (SGA) ve 83 sağlıklı kontrol grubu çocuk, 14 yaşında incelenmiş ve ÇDDA olan çocuklarda psikiyatrik semptomların sıklığı %46, kontrol grubunda ise %13 bulunmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı çocuklarda psikiyatrik bozuklukların sıklığı %25 iken, bu oran kontrol grubunda %7 bulunmuştur. Çok düşük doğum ağırlıklı çocuklarda özellikle kaygı bozukluklarının sıklığında artma ve %25 oranında dikkat sorunu saptanmıştır, ancak %7'si dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı almıştır. Sonuç olarak ÇDDA olan çocuklarda dikkat eksikliği, kaygı bozukluğu ve ilişki-iletişim sorunlarının arttığı bildirilmiştir. Otizm kapsamındaki bozuklukları tarama testinde aldıkları puanlar da normal kontrollerden yüksektir (186).

Hanke ve ark. (187) çalışmasında Almanya' da 1994-1995 yıllarında 1500 gr. altında doğan çocukların 5-6 yaş değerlendirmesinde, prematüre bebekler ile term bebekler arasında dikkat ve hiperaktivite yönünden anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada ise 5 yaşındaki ADDA çocuklarda hiperaktif davranış sıklığı artmış ve sosyal uyum becerilerinin azalmış olduğu bildirilmiştir (188).

Bilişsel ve davranışsal sorunları olan çocuklar, sosyal uyum yönünden en riskli grubu oluşturmaktadır. Davranış sorunları, okul başarısını ve sosyal ilişkileri olumsuz yönde etkilediğinden, bu sorunların olabildiğince erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir (172).

Prematürelerde gelişimi etkileyen faktörler :

Son çalışmalar prematürelerde gelişimin biyolojik risk faktörlerinin yanı sıra sosyodemografik ve çevresel etmenlerden de etkilendiği göstermektedir (17). Prematüre çocuklar çevrenin ve psikososyal streslerin etkisine term yenidoğanlardan daha duyarlıdır. Perinatal hipoksi, solunum yetersizliği, NEK, beslenme sorunları, enfeksiyonlar, sensorinöronal duyu kayıplarına neden olurken; İVK, BPD gibi kronik hastalıklar, genetik hastalıklar, hipotroidi gibi morbiditeler nörogelişimi olumsuz etkilemektedir. Yoğun bakım izlemi sırasında gürültü, ışık ve birçok tıbbi girişime maruz kalma prematürelerde aşırı hassasiyet ve davranış bozukluğuna neden olmaktadır (8,189)

Ailenin sosyal, ekonomik ve kültürel düzeyi çocuğun büyüme ve gelişmesini etkileyen önemli faktörler arasındadır. Annenin lise düzeyinden daha düşük eğitim

düzeyine sahip olması, evlenmeden çocuk sahibi olma, erken yaşta anne olma, düzenli prenatal takibin yapılmaması, ailenin gelir düzeyinin düşük olması gibi düşük sosyo ekonomik düzeyi işaret eden etmenlerin hafif düzeydeki öğrenme bozuklukları ve duygulanım bozuklukları ile ilişkisi birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir. Ev ortamı, anne-baba zeka düzeyi, çocuğa ayrılan zaman, anne babanın çocuğa olan ilgisi, verilen bakım, sağlık hizmeti de çocuk gelişiminde önemlidir (190). Koç ve ark. (158) çalışmasında ailenin Gelişimsel Durumu Değerlendirme Ölçeği (PEDS) ile sorun tesbit edilen çocuklarda, bilişsel sorun saptanma sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmış, sosyoekonomik düzey ile wisc-r toplam zeka puanı ile doğru orantılı olduğu, literatürden farklı olarak babanın eğitim düzeyi ve mesleğinin wisc-r zeka puanı üzerinde etkili olduğu saptanmıştır.

Prematüre bebeklerin IQ puanları değerlendirildiğinde sosyoekonomik düzeyi düşük olanların IQ puanlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı şekilde sosyoekonomik düzeyi düşük olanların sözel ve akademik performansı da daha geri saptanmıştır.

Prematüre bebeklerin gelişimi etkileyen önemli faktörlerden biride annede depresyon olmasıdır. Annelerde bebek sahibi oldukları 1 yıl içinde depresyon görülme oranı %12-47 dir (191). Annede depresyonu arttıran faktörler arasında planlanmamış gebelik, ilk gebelik, genç yaş, perinatal kayıplar, düşük, infertilite, sosyoekonomik sorunlar sayılabilir. Gebelik sonrası depresyonu olan annelerin bebeklerinin daha az göz teması kurdukları, daha az hareket ettikleri, daha huysuz ve gergin oldukları görülmüştür. Annesinde doğum sonrası depresyonu olan bebeklerin özellikle erken çocukluk döneminde bilişsel, sosyal, dil ve davranışsal gelişimi olumsuz etkilenmektedir. Anne-çocuk ilişkisi yaşamın ilk yıllarında büyüme ve gelişmeyi etkileyen önemli faktörlerdendir (192).

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerin Gelişimsel İzlemi

Prematüre doğum sıklığının ve ADDA pretermilerin sağkalım oranlarının artmasıyla özgün izlem programlarına ihtiyaç duyan bebekler çoğalmaktadır. Erken ve uzun süreli izlemin amacı, ortaya çıkacak gecikmelerin en erken dönemde saptanması, gerekli tedavi planlarının ve anne-baba eğitiminin yapılması ve zaman içinde bebeğin ortaya çıkabilecek olan yeni gereksinimlerinin olabilecek en erken dönemde tanınarak gerekli önlemlerin alınması, çocuk ve ailenin yaşam kalitesinin yükseltilmesidir. Çok

düşük doğum ağırlıklı bebek olmak bilişsel alan, dil, ince ve kaba hareket, duysal alan, duygu ve davranış, sosyal uyum gecikmesi için bir risk faktörü oluşturmaktadır (18). Bu nedenle bu bebeklerin izlemi sağlıklı term bebeklerin izleminden farklılıklar gösterir. Bu bebeklerin YDYBÜ'nden taburculuğu sırasında erken dönemde ortaya çıkabilecek medikal sorunları, beslenmeleri, büyümeleri, nörolojik gelişmeleri, oluşma olasılığı olan işlevsel kayıpları açısından yakın izlemleri planlanmalıdır (193). Prematüre bebek izlemi, multidisipliner bir iştir ve ideal bir ekipte, neonatolog, pediatrik nöroloji uzmanı, gelişimsel pediatri uzmanı, pediatrik göğüs hastalıkları uzmanı, pediatrik odyolog, pediatrik oftalmolog, pediatrik fiziksel tıp hekimi, çocuk gelişimci, pediatrik klinik psikolog, pediatrik fizyoterapist, konuşma terapisti, beslenme uzmanı, sosyal çalışmacı bulunması önerilmektedir (194). İdeal izlem programları her türlü medikal, sosyal ve eğitim destek programlarını, erken taburculuk döneminde ev ziyaretlerini, aile destek gruplarını, erken çocukluk çağı gelişimsel destek uygulamalarını içermelidir (193). Bu çocukların bedensel, nörolojik gelişimsel, duygusal, psikososyal potansiyellerinin en iyi duruma getirilebilmesi için izlemde ortaya çıkabilecek sorunların erken tanısı ve yönlendirmenin yapılması, desteklerin sağlanması önem taşımaktadır (18).

Major nörolojik sekeller erken bebeklikte kolaylıkla saptanabilirken, minör nörolojik sekeller okul döneminde belirgin duruma gelmektedir. Bu nedenle bu bebeklerin uzun süreli takibi önerilmektedir. 2002 yılında National Institute of Child Health and Development ve National Institute of Neurologic Disease and Stroke tarafından ÇDDA bebeklerin düzeltilmiş, 3-4, 6-8, 12-14. aylarda, 3-5 yaşlarda ve okul çağında değerlendirilmeleri önerilmiştir. Ailenin yaşadığı stresi ve 'kırılgan çocuk sendromu' etkisini azaltmak için sık aralıklarla izlem yapılmalıdır (195).

Prematüre bebeklerde oluşabilecek nörogelişimsel problemlerin tespiti için farklı muayene ve test yöntemleri geliştirilmiştir. Bu bebeklerin nörolojik gelişimlerinin tespiti için nörolojik muayene, aile görüşmeleri ve anketleri, Denver Gelişimsel Tarama Testi ve Bayley Scales of Infant Development-II (BSID-II) gibi tarama testleri kullanılmaktadır (196,197)

Olguların kısa ve uzun dönem nörolojik gelişimlerinin tespitinde en fazla kabul gören yöntemlerden birisi ise Amiel-Tison yöntemidir. Fransız ekolünün geliştirdiği bu yöntem daha kısa sürede ve daha kolay uygulanabilir bir değerlendirme yöntemi olarak

kabul görmüştür. Yenidoğan döneminde postür, tonus ve yenidoğan refleksleri nörolojik durumu değerlendirmede önemlidir, daha sonraki süreçte baş kontrolü, sırt desteği, oturma, ayakta durma, yürüme, kas tonusu, postür, hareketler, derin tendon refleksleri, ilkel reflekslerin kaybı veya varlığı, görsel ve işitsel fonksiyonlar Amiel-Tison yöntemiyle değerlendirilmektedir. Amiel-Tison yöntemiyle sorunlu yenidoğanlar daha erken tanı alıp, tedavilerine daha erken başlanabilir (198).

Nörogelişimsel değerlendirmede kullanılan diğer bir yöntem ise, ilk kez 1969'da ünlü psikolog Nancy Bayley tarafından geliştirilen Bayley Bebekler için Gelişim ve Değerlendirme Ölçeği'dir. Bayley ölçeği 1 ay ile 42 ay 15 gün arasındaki çocukların, bilişsel, dil ve motor becerilerinin değerlendirilmesinde kullanılır (199). Çocuklarda gelişimsel gecikmenin saptanmasını, erken müdahalenin planlanmasını ve bunun sonucunda görülen gelişimsel ilerlemenin izlemine amaçlar. Bayley Gelişim Değerlendirme Testi 1993 yılında 7 ana kriter göz önüne alınarak BGDT-II haline dönüştürülmüştür (200). En son halini 2006'da almıştır (Bayley III). Yeni Bayley'nin geliştirilmesindeki amaçlar; normal değerleri güncellemek, ABD'de federal kanun tarafından öngörüldüğü üzere iki yeni, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış ölçeklerini geliştirmek, psikometrik özelliklerini güçlendirmek, tedavide kullanılabilirliğini arttırmak, uygulanmasını basitleştirmektir. Bayley III ölçeğinin bilişsel, dil ve motor ölçekleri bir profesyonel tarafından uygulanırken sosyal-duygusal ve uyumsal davranış anketleri aileler veya bakıcılar tarafından doldurulmaktadır. Böylece çocuklar en iyi şekilde değerlendirilebilmektedir (201).

BSID-II “mental”, “motor” ve “davranışsal” olmak üzere üç bölümden oluşan bir değerlendirme ölçeğidir. Mental gelişim indeksi, duyuşsal ve anlama ile ilgili keskinliğı, ayırt edebilmeyi, objeleri tanıyabilme, hafızada tutabilme, problem çözebilme, sözel iletişim kurabilme, kompleks dil ve matematiksel formasyon ile ilgili kabiliyetleri tespit eder. Psikomotor gelişim indeksi ise vücut kontrolü, kaba ve ince motor fonksiyonları, hareket, postür ve stereogenozis yeteneklerini, yani psikomotor alanı test eden bir ölçektir. Davranışsal skollama bölümü mental ve motor değerlendirme sonuçlarını destekleyen bölümdür (200).

Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğı, Vanlı tarafından 1977'de Türkçe'ye uyarlanmış, 1978 yılında Yozgat ve Ankara illerinden seçilen 3,6, 9 ve 12 aylık 90 bebeğı uygulanmıştır. Köy ve kent olmak üzere iki farklı sosyoekonomik

düzeyde yetişen bebekler arasında gelişim bakımından anlamlı farklar bulunamamıştır. Ancak ölçeğin değişik yaş gruplarını birbirinden ayırt ettiği görülmektedir. Ölçeğin geçerliği araştırıldığında; yaş ile bilişsel ve hareket alt ölçekler arasında 0.94 düzeyinde korelasyonlar bulunmuştur. Her iki alt ölçek arasındaki korelasyon ise 0.96'dır. Ölçeğin geçerliğinin belirlenmesinde Türk ve

Amerikan bebeklerinin ölçekten aldıkları ham puanların ortalamaları karşılaştırılmış ve birbirlerine yakın oldukları bulunmuştur. Amerikan bebekleri için geliştirilen standart puanların Türk bebekleri için de kullanılabileceği belirtilmiştir (202). Aynı zamanda Bayley II testi de Türk çocuklarına uyarlanmıştır.

Bayley III Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği araştırmalarda yaygın olarak kullanılmakta ve uluslararası platformlarda 1- 43 ay arası çocukların değerlendirilmesinde en kapsamlı araç olarak tanınmaktadır. Çocuklarda gelişimsel gecikmenin saptanmasında diğer değerlendirme yöntemleri arasında altın standart olarak kabul edilmektedir (201).

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan diğer bir nörogelişimsel değerlendirme testi Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT)'dir. Test 1967'de Frankenburg ve Dodds tarafından hazırlanmış, 1971'de yeniden gözden geçirilmiştir. Denver Gelişimsel Tarama Testi süt çocuklarında ve okul çağı öncesi çocuklarda kolayca uygulanabilen bir testtir. Test, kaba motor, dil, ince motor ve kişilik sosyal gelişme olmak üzere dört bölümden oluşur. Süt çocuğunun gelişiminin izlenmesinde ve gelişimsel sapmaların erken tanınmasında önemli yeri vardır; bu sayede rehabilitasyonun erken dönemde başlaması mümkün olmaktadır. Çok riskli prematürelde detaylı değerlendirme vermemesine rağmen, kalabalık topluluklarda tarama için ideal bir testtir. Türk toplumuna uyarlanması ve standardizasyonu 1982 yılında Yalaz ve Epir tarafından yapılmıştır (203,204).

Serebral palsili çocuklar yaşları ilerledikçe motor fonksiyonlarında değişiklik yaşarlar, bu değişikliği anlamak prognozu belirlemek açısından önemlidir. Serebral palsili çocukların kaba motor fonksiyonunu sınıflamada Palisano ve ark. tarafından 1997'de 5 basamaklı standart bir sistem geliştirilmiştir ve bu sisteme Kaba Motor İşlev Ölçeği (KMIÖ) adını vermişlerdir. Normal kaba motor gelişim basamakları literatürde tam olarak tanımlanmıştır ve bunlar KMIÖ için temel teşkil etmektedir. Bu sistem oluşturulurken asıl amaç motor fonksiyonlardaki farklılıkların ortaya konmasıdır. Motor

fonksiyon düzeyleri arasındaki ayırım; fonksiyonel kısıtlılık, yardımcı teknolojiye gereksinimin ve daha az düzeyde hareketin kalitesine dayanmaktadır (205). Bir iki yaşındaki riskli bir olgunun 12 yaşında yürümesini öngörmede pozitif prediktif değeri 0.74, negatif prediktif değeri 0.90'dır. Bu yüzden KMIÖ SP'li hastalarda motor fonksiyonları öngörmede güçlü olduğu için geçerli bir testtir. Bu ölçek yüzüstü ve sırtüstü pozisyonda uzanma, dönme, oturma, diz üstü gitme, emekleme, ayakta durma ve sonunda yürüme, koşma ve sıçramaya doğru ilerleyen aktiviteleri içermektedir. Her bir bölüm kapsamında bu çocukların özel problemlerine uygun aktiviteler seçilmektedir (206). Düzey arası farklılar hastanın motor fonksiyonlarını belirler ve şu şekilde özetlenebilir (205):

Düzey I ve II Ayrımı :

Düzey II'deki çocukların Düzey I' e göre bir hareketten diğerine kolaylıkla geçemediği görülmektedir; örneğin dışarıda ve toplum içinde yürüme, yürümeye başladığında yardımcı cihaz ihtiyacı, hareketin kalitesi, ve koşma ve atlama gibi kaba motor becerileri yapabilme.

Düzey II ve III Ayrımı :

Düzey II ve III arasındaki fark işlevsel hareket yeteneğini kazanma derecesinde görülür. Düzey III'deki çocuklar hareket edebilmek için yardımcı cihaza gereksinim duyarken ve sıklıkla ortezle yürürken, Düzey II'deki çocuklar 4 yaştan sonra yardımcı cihaza gereksinim duymazlar.

Düzey III ve IV Ayrımı :

Düzey III ve IV arasındaki fark, kapsamlı yardımcı teknoloji kullanılsa bile oturma ve hareket edebilme yeteneğinde ortaya çıkar. Düzey III'deki çocuklar bağımsız olarak oturur, yerde bağımsız hareket eder, ve yardımcı cihazlarla yürüyebilirler. Düzey IV'deki çocukların oturma yeteneği vardır (genellikle destekli) bağımsız hareketleri son derece sınırlıdır. Düzey IV'deki çocuklar çoğu kez araçla ya da motorlu sandalye ile nakledilirler.

Düzey IV ve V Ayrımı:

Düzey IV ve V arasındaki fark, Düzey V’ deki çocukların temel olarak yerçekimine karşı postural kontrolde bile bağımsız olmamalarıdır. Kendi başına hareket edebilme yeteneğini, ancak eğer elektrik motorlu sandalyeyi nasıl kullanacağını öğrenebilirse kazanabilir.

Gelişimsel tarama yöntemlerinin sonuçları testi uygulayan personelden, test materyalinin maliyetinden, uygulama zamanından ve sonuçların uygunluğu gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Örneğin BSD-II testinin uygulanması yaklaşık 45-60 dakika sürmekte, eğitilmiş ve tecrübeli bir uygulayıcı gerektirmektedir. Yüksek riskli düşük doğum ağırlıklı yenidoğanların bulunduğu merkezlerde bu hastaların gelişimsel özelliklerinin takibi için nörolojik muayene ile birlikte gelişimsel tarama testlerinin bir arada kullanılması önerilmektedir (207).

İzlemin amacı, büyümenin değerlendirilmesi, nörolojik gelişimin takibi, tıbbi nörolojik anomalilerin, gelişim ve davranışla ilgili sorunların saptanması, ailenin bu konuda bilgilendirilmesi, gerekli konsültasyonların yapılması, destek ve özel eğitim programlarına yönlendirme yapılmasıdır (18).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada spontan ve İVF çoğul gebeliklerden doğan prematürelerin, düzeltilmiş 24-36 ay arasında Kaba Motor İşlev Ölçeği (KMIÖ) ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) ile nörogelişimsel durumunun değerlendirilmesi, somatik büyüme özelliklerinin sorgulanması ve grupların bu özellikleri bakımından karşılaştırılması amaçlandı.

Örneklem:

Çalışmamızda Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında çoğul gebelikler sonucu meydana gelen, doğum tartısı 2500 gr. altında ve doğum haftası 37. gebelik haftasından küçük olan prematüreler düzeltilmiş 24-36. aylarda somatik ve nörogelişimsel açıdan değerlendirildi. Çalışmamıza spontan ve İVF çoğul gebelikler alındı. İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu sonucu oluşan çoğul gebelik yoktu. Verilerine net olarak ulaşılamayan bebekler çalışma dışı bırakıldı. **İn vitro fertilizasyon** sonucu çoğul gebeliklerden doğan prematüreler **çalışma grubu**, **spontan** çoğul gebeliklerden doğan prematüreler **kontrol grubu** olarak değerlendirildi.

Çalışmamıza alınma koşulları:

- 1-Şubat 2008 ve Şubat 2009 tarihleri arasında doğmuş olmak
- 2-Spontan veya İVF çoğul gebelik sonucu doğmuş olmak
- 3-2500 gr. ve 37. gebelik haftası altında doğmuş olmak
- 4-Çalışmaya gönüllü olarak katılmak ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak

Çalışma kesitsel kontrollü kohort bir çalışma olarak planlandı. Hastane etik kurul onayı alındı (12.10.2010 tarihli 305 nolu). Örneklem grubuna uygun olan hastalara ait iletişim bilgileri neonatoloji ünitesi veri tabanından elde edildi. Telefon numaralarından ailelere ulaşıldı; telefon numarası değişmiş veya yanlış olan hastaların telefon numaraları, 11811 bilinmeyen telefon numaralarından ve Medin otomasyon sistemi üzerinden nüfus müdürlüğü kayıtları aracılığıyla güncellendi. Buna rağmen telefon aracılığıyla ulaşılamayan hastaların kayıt adreslerine ve Medin otomasyon sistemi üzerinden nüfus müdürlüğü kayıtları aracılığıyla saptanan adreslerine iadeli taahhütlü mektup gönderildi. Ulaşılabilen ailelere çalışma ile ilgili sözel bilgi verildi ve çalışmaya katılmak isteyen ailelere uygun bir tarihte randevu verildi. Araştırmada yer

alan çocuklar, çalışmayı yürüten hekim tarafından karşılandı, ailelere çalışma ve uygulanan testler hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam formu düzenlendi.

Çalışmaya katılan olgulara ve annelerine ait perinatal ve erken neonatal dönem bilgileri neonatoloji veri tabanından sorgulandı ve araştırma formuna kaydedildi. Maternal açıdan annenin gebe kalma şekli, gebe kalma yaşı, kronik hastalık varlığı veya gebelik sürecinde ortaya çıkan hastalık, doğum şekli ve erken membran rüptürü öyküsü sorgulandı. Gebe kalma şeklinin spontan veya İVF gebelik olduğu forma işlendi. Annenin gebelik öncesinde mevcut olan veya gebeliği sırasında ortaya çıkan hastalıklardan, özellikle diyabet, hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi sorgulandı. Onsekiz saat üzerinde membran rüptürü mevcut ise erken membran rüptürü olarak değerlendirildi (208).

Bebeklerin ise; cinsiyetleri, düzeltilmiş yaşları, doğum haftaları, doğum ağırlıkları, boyları, baş çevresi ölçümleri, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, saptanan konjenital anomali varlığı, serviste yatış öyküsü, yatış nedenleri, yatış düzeyleri (1.- 2.- 3.düzy), kaç gün yattığı, yoğun bakım gereksinimi, mekanik ventilasyon desteği, sürfaktan gereksinimleri, yoğunbakımda yatış süresi, kranyal USG ve MR sonuçları değerlendirildi ve kaydedildi.

Gebelik haftası, annenin son adet tarihinin ilk gününü kesin olarak biliyorsa Naegele formülüne (209) göre (Son adet tarihi+7gün-3 ay), son adet tarihi bilinmiyorsa yeni Ballard (210) skorlamasına göre değerlendirildi. Tüm bebekler doğumun hemen sonrasında SECA marka tartı ile çıplak ve bezsiz olarak tartıldı. Doğum haftaları 28 hafta ve altı, 28 hafta+1 gün - 32 hafta, 32 hafta+1gün -37 hafta, şeklinde, doğum ağırlıkları ise 1000 gram ve altı, 1001-1500 gram, 1501-2500 gram şeklinde gruplandırılarak forma kaydedildi. Tüm bebeklerin baş çevreleri mezur ile oksipitofrontal mesafe kriter alınarak ölçüldü. Boyun değerlendirilmesinde bebek sırtüstü yatar pozisyonda iken baş topuk mesafesine göre ayarlanmış topuktan hareketli boy ölçer cetveli kullanıldı. APGAR skorlaması için bebeğin rengi, nabızı, solunumu, tonusu ve uyarıya yanıt vermesi değerlendirildi. Her bir parametre için 0 -1 -2 puan olmak üzere toplam 10 puan verilen skorlamada (211):

8-10 arası puan çocuğun iyi durumda olduğunu gösterir.

7-4 arası puan çocuğun tehlikede olduğunu gösterir.

4'ün altında puan çocuğun çok ağır olduğunu gösterir.

Hastanemiz de doğan tüm bebekler doğumhanede çalışan neonatal resüsitasyon sertifikası almış ve resüsitasyon konusunda yeterli olan üç çocuk doktorundan biri tarafından değerlendirilmekte, APGAR skorlaması yapılmakta ve kaydedilmektedir. Çalışma sırasında bebeklerin kaydedilen APGAR skorları neonatoloji veri tabanından elde edildi, APGAR değerlendirmesinde 1. dakika APGAR skoru 8-10 puan arası, 4-7 puan arası ve 4 puan altında olmak üzere 3 gruba, 5.dakika APGAR skoru 7'nin üstü ve altı olmak üzere 2 gruba ayrılarak araştırma formuna kaydedildi.

Bu araştırmada düzeltilmiş yaş kullanıldı ve forma kaydedildi. Kronolojik yaş hastanın takvim yaşı olup, düzeltilmiş yaş hesaplanmasında: Kronolojik yaş – (40 – gebelik haftası) formülü uygulandı.

Prenatal ve natal dönemde şüphe edilen anomaliler pediyatrik kardiyolog, nörolog ve radyolog tarafından tanımlanmış ve veri tabanına kaydedilmişti. Tanı alan anomaliler Dünya Sağlık Örgütünün önerdiği ve tüm dünyada kullanılan ICD-10 (Uluslararası Hastalık Sınıflandırması) sistemine göre gruplandırıldı. Bu gruplandırma; santral sinir sistemi konjenital malformasyonları, göz-kulak yüz ve boyun konjenital malformasyonları, dolaşım sistemi konjenital malformasyonları, solunum sistemi konjenital malformasyonları, yarık damak-dudak, sindirim sisteminin diğer konjenital malformasyonları, genital organların konjenital malformasyonları, üriner sistemin konjenital malformasyonları, kas-iskelet sistemi konjenital malformasyonları ve diğer konjenital malformasyonlar şeklindeydi. Veri tabanındaki sonuçlar forma kaydedildi.

Kranyal ve nörogelişimsel patoloji düşünülen hastalara yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatışları sırasında ve izleminde GE Healthcare Logiq Book XP cihazının 8C-RS probu ile pediyatrik nörolog ve uzman neonatolog tarafından transfontanel kranyal ultrasonografi yapılmıştı. İzlem seyrinde gerekli görülen hastalara kranyal MR çekildi ve bulgular çalışma formuna kaydedildi.

Konjenital kalp hastalığı tanısı için tüm bebeklere yenidoğan döneminde pediyatrik kardiyolog tarafından 792US00566 sistem nolu Acuson Cypress Ekokardiyografi cihazı ile 7V3C probu ile iki boyutlu, M-mode ve Doppler ekokardiyografik incelemeler yapılmıştı ve anomali saptanan hastalar izleme alınmıştı.

Olguları değerlendirmek için çocukların dikkatini dağıtacak etkenlerden uzak, sakin, ailenin ve çocuğun rahat hareket edebileceği bir ortam hazırlandı. Çocuk gelişim uzmanı ile koordineli olarak günde en fazla 3-4 hastaya randevu verildi ve hastaların

aynı gün içerisinde hem araştırmacı hekim hem de çocuk gelişim uzmanı tarafından değerlendirilmesi sağlandı. Olgular, çalışmayı yürüten hekim tarafından karşılanarak, ikiz gebelik, prematürel ve ilişkili risklerle ilgili bilgi verildi. Çalışma ve uygulanan testler hakkında bilgi verildikten sonra ailelerin soruları yanıtlandı ve aydınlatılmış yazılı onamları alındı. Değerlendirmenin ilk kısmında anne bilgileri (yaş, gebe kalma şekli, gebe kalma yaşı, kronik hastalık varlığı veya gebelik sürecinde ortaya çıkan hastalık, doğum şekli ve erken membran rüptürü öyküsü) ve olgu bilgileri aileye sorularak teyit edildi ve neonatoloji veri tabanından elde edilen bilgilerle karşılaştırılarak araştırma formuna kaydedildi. Daha sonra taburculuk sonrası dönemde rehospitalizasyon ihtiyacı, sayısı ve nedenleri, yeni konjenital anomali tanımlanıp tanımlanmadığı, poliklinik takiplerine gelip gelmediği ve sosyoekonomik düzeyleri sorgulandı. Yeni anomali saptananlar araştırıldı. Olguların yenidoğan döneminden itibaren geçirmiş olduğu hastalıklar, süt çocuğu servisine yatış öyküsü sorgulandı ve yatış kayıtları incelendi. Ailelerin sosyoekonomik düzeyinin sınıflandırılması için bir skorlama sistemi oluşturuldu. Bu skorlamada gelir düzeyi, anne-baba eğitim düzeyi, anne-baba mesleği, konut durumu, evlerinin oda sayısı, oturdukları kat, ısınma durumu, akraba evliliği, çocuk sayısı ve evde yaşayan toplam nüfus sorgulanarak, her bir soru için aldıkları puanlar toplanarak sosyoekonomik düzey puanı oluşturuldu.

Sosyoekonomik Düzey Skorlaması

	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Gelir düzeyi	Asgari ücret	A.Ü.-1000TL	>1000TL	
Anne eğitim düzeyi	Eğitimsiz	İlköğretim	lise	üniversite
Baba eğitim düzeyi	Eğitimsiz	İlköğretim	lise	üniversite
Anne mesleği	Evhanımı	işçi/memur	serbest meslek	üst düzey
Baba mesleği	İşsiz	işçi/memur	serbest meslek	üst düzey
Konut durmu	Gece konu	kira	ev sahibi	
Oda sayısı	1	2	3	≥4
Oturduğu kat	Bodrum	giriş	üst	
Isınma durumu	Yok	soba	kalorifer	
Akrabalık	1. derece	2.derece	uzaktan	yok
Çocuk sayısı	>5	3-4	2	1
Yaşayan nüfus	>8	5-7	4	3
Toplam puan				

Değerlendirmenin ikinci bölümünde olguların fizik ve nörolojik muayenesi yapıldı, somatik büyümleri ve nörolojik gelişimleri değerlendirilerek araştırma formuna kaydedildi.

Çocukların ağırlığı Beurer marka Typ PS 07 ART.Nr:72610 model tartı ve boyu Harpenden Stadiometer marka boy ölçer ile ölçüldü. Ölçümlerin hepsinde aynı tartı kullanıldı ve ölçüm sırasında üstlerinde sadece iç çamaşırı olmasına dikkat edildi. Baş çevresi, başın en geniş çapı olan supraorbital ve oksipital çıkıntılarla glabella arasındaki mesafe olarak ölçüldü. Yapılan tüm ölçümler forma kaydedildi. Çalışmamızda somatik büyümenin değerlendirmesi Neyzi ve ark. (212) tarafından Türk çocukları için hazırlanmış boy ve kilo persantil eğrileri kullanılarak yapıldı. Her olgunun boy, ağırlık ve baş çevresi persantili düzeltilmiş yaşa göre hesaplanarak kaydedildi. Üç persantilin altı büyüme geriliği, 97 persantilin üzeri ileri büyüme olarak kabul edildi.

Nörolojik gelişimin değerlendirilmesinde nörolojik muayene, Denver Gelişimsel Tarama Testi II ve Kaba Motor İşlev Ölçeği kullanıldı. Nörolojik muayene araştırmacı tarafından hazırlanan standart bir çizelgeye bağlı kalınarak yapıldı. Nörolojik muayenede bilişsel durum, kranyal sinirler, kas tonusu, derin tendon refleksleri, Babinski refleksi, istemsiz hareketler değerlendirildi. Patoloji saptanan hastaların nörolojik muayeneleri ve nörogelişimsel durumlarının değerlendirilmesi pediatrik nörolog tarafından da yapıldı. Gerekli görülen olgular fizik tedavi ve rehabilitasyon veya özel eğitime yönlendirildi. Ayrıca daha önce yapılmadıysa kranyal MR incelemesi önerildi.

Bu araştırmada motor fonksiyonlar Kaba Motor İşlev Ölçeğine (KMİÖ) göre irdelendi ve bulgular değerlendirme formuna alt ve üst ekstremiteler için ayrı ayrı kaydedildi. Olgular öncelikle alt ekstremiteleri açısından değerlendirildi. Olguların destek almadan rahatça hareket edip edemedikleri, yürürken ellerini rahatça kullanıp kullanamadıkları, eğer desteğe ihtiyaçları varsa bu desteğin boyutu incelenerek kaydedildi. Üst ekstremiteleri değerlendirmek için ufak bir çan kullanıldı. Önce olguların çanı gövdesinden tutup araştırmacıya vermesi, daha ince hareketi değerlendirmek içinde çanın üstündeki ufak sap bölgesinden tutarak araştırmacıya vermesi istendi. Bu işlem sağ ve sol üst ekstremiteler için ayrı ayrı uygulandı. Sonrasında çanı bir elinden diğerine geçirebilme yeteneği değerlendirildi. Koopere olmayan az sayıda hastada çanı anne veya babanın avucundan alması istendi. Alt ekstremiteler için

hiçbir desteğe ihtiyacı olmadan yürüyebilen ve yürürken ellerini serbestçe kullanabilen olgular; üst ekstremiteler için verilen komutları tam olarak uygulayabilen olgular normal (düzey 0) kabul edildi. Alt ve üst ekstremiteler Kaba Motor İşlev Ölçeğine göre ayrı ayrı değerlendirilerek elde edilen sonuçlar araştırma formuna her iki ekstremiteler için ayrı ayrı kaydedildi. 2-4 yaş arası çocuklar için KMiÖ kriterleri aşağıdaki gibidir(205).

KABA MOTOR İŞLEV ÖLÇEĞİ (KMiÖ) (Alt Ekstremiteler için) (205)

2-4 yaş arası çocuklar için :

Düzey I : Çocuklar yerde otururken ellerini serbestçe kullanabilirler. İçeride ve dışarıda otururken ve ayakta dururken büyüklerin yardımı olmadan hareket edebilirler. Kendi istedikleri şekilde ve yardımcı cihaz kullanmadan yürüyebilirler.

Düzey II: Yerde oturabilir, ancak ellerini serbest olarak kullanmak istediğinde denge kurmakta güçlük çekebilirler. İçeride ve dışarıda otururken büyüklerin yardımına gerek kalmaz. Sabit bir zeminde yerden kaldırıldığında ayakta durabilirler. Elleri ve dizleri üstünde karşılıklı biçimde (çapraz kol ve bacakla) emekleyebilirler, mobilyalara tutunarak gezinebilirler ve cihaz yardımıyla yürüyebilirler.

Düzey III: Yerde sıklıkla W pozisyonunda (kalça ve dizlerin fleksiyonu ve içe rotasyonu şeklinde) otururlar ve oturmaya devam edebilmeleri için büyüklerin yardımı gerekebilir. Karınları üstünde sürünür ya da kendi hareket yeteneklerini sağlamak için elleri ve dizleri üstünde emeklerler (çoğu kez karşılıklı olarak bacak hareketleri yapmadan). Sabit zeminde tutup kaldırılabilir ve kısa mesafede gezinebilirler. Ev içindeki kısa mesafelerde yardımcı cihaz kullanarak ve büyüklerin yönlendirmesi ile yürüyebilirler.

Düzey IV: Sandalyede oturabilirler, ancak gövdeyi kontrol edebilmek ve el işlevlerini üst düzeye çıkarabilmek için destekli oturma düzeneği gerekir. Çocuk sandalyeye otururken ve inerken büyüklerden yardım alır ya da sabit bir zeminde kolları ile iterek ya da çekerek yardımcı olur. Kısa mesafede en iyi yürüyüşünü yürüteçle ve büyüklerin denetimi altında yapabilir, ancak düz olmayan zeminlerde dönme ve dengesini devam ettirmede güçlük çeker. Toplum içinde bir araçla nakledilmeleri gerekir. Çocukların bağımsız hareket edebilmeleri için motorlu tekerlekli sandalye kullanması gerekir.

Düzey V : Fiziksel yetersizlikler nedeniyle istemli hareketi ve yerçekimine karşı kafa ve gövde duruşunu devam ettirmede kısıtlılıkları vardır. Tüm motor işlev alanları

sınırlıdır. Oturma ve ayakta durmada işlevsel kısıtlılık, yardımcı cihaz ve teknoloji ile tam olarak düzeltilemez. V. Düzeydeki çocuklarda hareket yeteneğinde ve taşınımında tam bir bağımsızlık yoktur. Bazı çocuklar bağımsız hareketi, kapsamlı bir uyarlama ile birlikte motorlu tekerlekli sandalyeyle kazanabilir.

ÜST EKSTREMİTE MOTOR İŞLEVLERİ İÇİN (213)

İki Elli İnce Motor İşlev (İEİMİ)* skorlaması

Düzey 1 Bir el kısıtlama olmadan kullanılır. Diğer el de kısıtlama olmadan kullanılır, ancak daha ileri ince motor becerilerde sınırlanma olabilir.

Düzey 2 (a) Bir el kısıtlama olmadan kullanılır. Diğer el yalnız kavrayabilir ya da tutabilir.

(b) Her iki elde daha ileri ince motor becerilerde kısıtlama vardır

Düzey 3 (a) Bir el kısıtlama olmadan kullanılır. Diğer elde işlevsel beceri yoktur .

(b) Bir elde daha ileri ince motor becerilerde kısıtlılık vardır. Diğer el yalnızca kavrayabilir yada hiç kavrama yapamaz.

Düzey 4 (a) Her iki elde yalnız kavrama ya da tutabilme becerisi vardır.

(b) Bir elde yalnız kavrama becerisi var, diğer el yalnızca tutabilir.

Düzey 5 Her iki elde yalnız tutabilme becerisi vardır, ya da hiç yapamaz.

Düzeyler arası farklılıklar (205):

Düzey I ve II Ayrımı :

Düzey II'deki çocukların Düzey I' e göre bir hareketten diğerine kolaylıkla geçemediği görülmektedir; örneğin dışarıda ve toplum içinde yürüme, yürümeye başladığında yardımcı cihaz ihtiyacı, hareketin kalitesi, ve koşma ve atlama gibi kaba motor becerileri yapabilme.

Düzey II ve III Ayrımı :

Düzey II ve III arasındaki fark işlevsel hareket yeteneğini kazanma derecesinde görülür. Düzey III'deki çocuklar hareket edebilmek için yardımcı cihaza gereksinim duyarken ve sıklıkla orteze yürürken, Düzey II'deki çocuklar 4 yaştan sonra yardımcı cihaza gereksinim duymazlar.

Düzeý III ve IV Ayrımı :

Düzeý III ve IV arasındaki fark, kapsamlı yardımcı teknoloji kullanılsa bile oturma ve hareket edebilme yeteneğinde ortaya çıkar. Düzeý III'deki çocuklar bağımsız olarak oturur, yerde bağımsız hareket eder, ve yardımcı cihazlarla yürüyebilirler. Düzeý IV'deki çocukların oturma yeteneği vardır (genellikle destekli) bağımsız hareketleri son derece sınırlıdır. Düzeý IV'deki çocuklar çoğu kez araçla ya da motorlu sandalye ile nakledilirler.

Düzeý IV ve V Ayrımı:

Düzeý IV ve V arasındaki fark, Düzeý V' deki çocukların temel olarak yerçekimine karşı postural kontrolde bile bağımsız olmamalarıdır. Kendi başına hareket edebilme yeteneğini, ancak eğer elektrik motorlu sandalyeyi nasıl kullanacağını öğrenebilirse kazanabilir.

Nörogelişimi değerlendirmede kullandığımız diğer bir test ise Denver Gelişimsel Tarama Testi II'dir. Denver Gelişimsel Tarama Testi 1967'de Frankenburg ve Dodds tarafından hazırlanmış, 1971'de yeniden gözden geçirilmiştir (203,204). Denver Gelişimsel Tarama Testi 0-6 yaş arasındaki, çocuklara uygulanmak üzere düzenlenen ve okul çağı öncesi çocuklarda kolayca uygulanabilen bir testtir. Çocuğun yaşına uygun becerilerini değerlendiren bu test, belirti göstermeyen gelişimsel sorunları taramada, kuşkulu durumları nesnel bir ölçütle doğrulamada, gelişimsel açıdan risk altındaki çocukları (örneğin doğuma yakın dönemde sorunlar geçirmiş bebekleri) izlemede değerlidir. Test, kaba motor, dil, ince motor ve kişisel sosyal gelişme olmak üzere dört bölümde toplanmış 134 maddeden oluşur. Kişisel-sosyal değerlendirme kişilerle iletişim kurma, bireysel gereksinimlerini karşılayabilme; ince motor-uyumsal değerlendirme el-göz koordinasyonu, cisimleri kullanabilme, sorun çözme; dil değerlendirmesi işitme, anlama, dili kullanma; kaba motor değerlendirmesi oturma, yürüme, zıplama ve genel olarak hareket yeteneği değerlendirir (214). Süt çocuğunun gelişiminin izlenmesinde ve gelişimsel sapmaların erken tanınmasında önemli yeri vardır; bu sayede rehabilitasyonun erken dönemde başlaması mümkün olmaktadır. Çok riskli prematürelde detaylı değerlendirme vermemesine rağmen, kalabalık topluluklarda tarama için ideal bir testtir. Denver Gelişimsel Tarama Testi' nin Türk toplumuna uyarlanması ve standardizasyonu 1982 yılında Yalaz ve Epir tarafından yapılmıştır (203,204).

Denver II TÜRKİYE STANDARDİZASYONU

Tarih

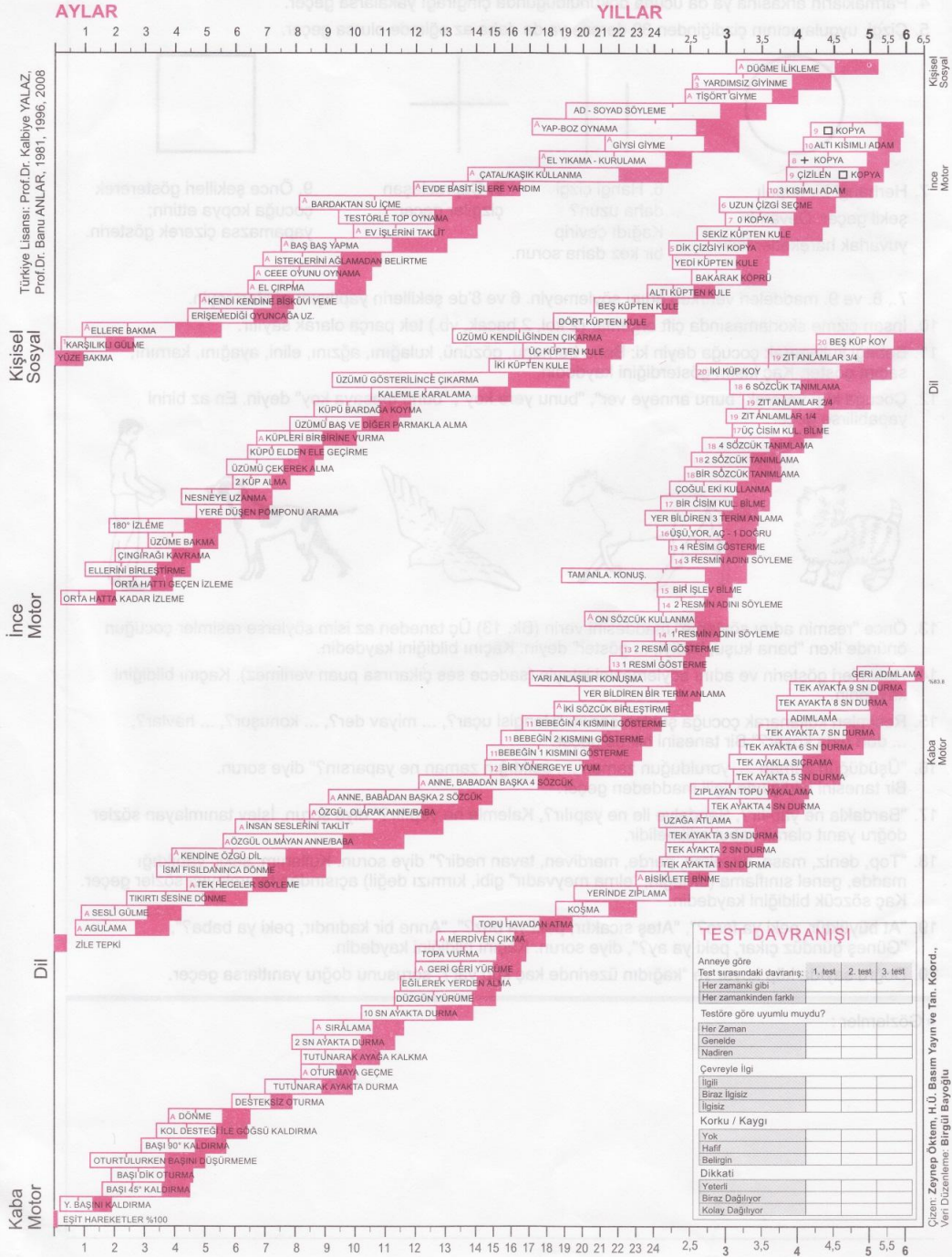
Soyadı, Adı

Doğum Tarihi

Protokol No.

Uygulayıcı

Geçen Çocukların Yüzdesi	25	50	75	90
Anlatımla geçilebilir				
Formun arkasında not no.	A	Madde		



Test formunun üstünde ve altında yer alan yaş skalaları doğumdan 6 aya kadar olan yaşları ay ve yıl olarak göstermektedir. Bu skalalar yaş işaretleri arasındaki aralıklar 24 aya kadar birer ayı ondan sonra üçer ayı gösterir. Test verilecek olan çocuğun düzeltilmiş yaşı hesaplanarak yaş skalasında yeri belirlenir ve cetvelle formun üstünden alta kadar uzanan yaş çizgisi çizilir. Çizgiye gelen maddeleri yapıp yapmadığı dikkatle gözlenir ve anneye sorulması gereken sorular varsa sorulur. Her bölümde yaş çizgisinin solunda kalan üç maddeden en solundaki ile başlanır ve sağa doğru devam edilir (214).

Değerlendirme;

G (Geçer): Çocuk uygulanan maddeyi başarıyla yapar veya anne baba (anlatımla geçilebilen “A” yazılı maddeler için) yaptığını söyler.

K (Kalır): Çocuk uygulanan maddeyi başaramaz veya anne-baba (anlatımla geçilebilen “A” yazılı maddeler için) yapamadığını söyler.

O. D (Olanak Dışı): Anne-babadan ya da başka nedenlerden kaynaklanan sınırlamalara bağlı olarak çocuğun o maddeyi yapma şansı yoktur. Bu puan sadece “anlatımla geçilen” maddelerde kullanılabilir.

R (Reddetme): Çocuk maddeyi yapmayı reddeder. Çocuğa “yapar mısın?” şeklinde sormak yerine o maddeyi yapmasını söylemekle reddetmeler azaltılabilir.

Denver Gelişimsel Tarama Testi II’nin maddelerinin yorumlaması şu şekildedir: (214)

İLERİ: Yaş çizgisinin tümüyle sağına düşen bir maddeyi geçerse o maddedeki gelişimi ileri kabul edilir.

NORMAL: Tek tek maddelerden kalınması veya reddedilmesi gelişme geriliğini göstermez. Yaş çizgisinin tümüyle sağına düşen bir maddeden kalması veya reddetmesi ancak yaş çizgisi üstünde ve solunda kalan maddelerden geçmesi gelişimin normal olduğunu gösterir.

GEÇİKME: Yaş çizgisinin tümüyle solunda kalan en az bir maddeden kaldığında veya reddettiğinde gecikme ile sonuçlanır.

UYARICI: Çocuk yaş çizgisin %75 ve %90 arasına veya bunların üzerine düştüğü maddelerden kalır ya da reddederse uyarı puanı verilir. Bunun nedeni standardizasyon örneğindeki çocukların %75’inden fazlasının bu maddeyi test edilen daha erken yaşta yapmalarıdır.

Denver Gelişimsel Tarama Testi II'nin sonucu göre (214):

Normal gelişim: Gecikme yok ve en fazla bir uyarı var.

Anormal gelişim: İki veya daha fazla gecikme durumudur ve tanısal değerlendirme için merkeze gönderilmesi önerilir.

Şüpheli gelişim: Bir gecikme, 1 gecikme ve 1 uyarı ya da 2 veya daha fazla uyarı olduğu durumdur. Üç ay sonra test tekrarlanır yine şüpheli bulunursa tanısal değerlendirme için gönderilir.

Denver Gelişimsel Tarama Testi II' de aynı gün içinde çocuk gelişim uzmanı tarafından farklı bir odada kör olarak uygulandı. Nörolojik muayene ve KMIÖ'ni değerlendiren araştırmacı ve DGTT II testini değerlendiren araştırmacı, birbirinin sonuçlarından habersizdi ve veriler tüm olguların değerlendirilmesi tamamlandıktan sonra analiz edildi.

Özet olarak çalışmamızda spontan ve İVF çoğul gebeliklerden doğan prematürelerin nörogelişimsel ve somatik büyüme özellikleri irdelendi. İki grup nörogelişimsel ve somatik büyüme özellikleri bakımından karşılaştırıldı. Normal ve anormal olgular saptanarak risk faktörleri araştırıldı. Nörolojik muayene, DGTT II ve KMIÖ' nin nörolojik prognozdeki uyumu araştırıldı, birbirlerine üstünlükleri irdelendi. Yeni anomali saptanan olgular belirlendi ve bu anomalilerin nörolojik prognoza etkisi araştırıldı. Gerekli görülen olgular fizik tedavi ve rehabilitasyon veya özel eğitime yönlendirildi. Ayrıca daha önce yapılmadıysa kranyal MR incelemesi önerildi.

İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Fisher's Exact test; Mc_Nemar test, Coehn Kappa Uyum analizi ve Tanı tarama testleri (spesifisite, sensitivite vb). yapıldı. İstatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamız Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında çoğul gebelikler sonucu doğan, doğum tartısı 2500 gr. altında ve doğum haftası 37. gebelik haftasından önce olan toplam 125 çocuk ile yapılmıştır. Bu tarihler arasında aynı özellikleri taşıyan toplam 318 çoğul gebelik tanımlanmıştır. Bunların 83'ü İVF, 235'i spontan çoğul gebeliktir. Seksen üç İVF olgusunun 74'üne telefon ve adres bilgilerinden ulaşılmıştır. 9 olguya ise adres ve telefon değişikliği nedeni ile ulaşılamamıştır. Ulaşılan 74 olgunun ailesine çalışma hakkında bilgi verilmiş ancak toplam 14 olgu şehir dışında oturmaları ve çocuklarının takipleri düzenli olarak yapıldığı için gerek duymadıklarını belirterek çalışmaya katılmamıştır. Çalışma kriterlerine uyan 60 İVF olgusu ve benzer özellikteki 65 spontan çoğul gebelik olgusu çalışmaya alınmıştır. Spontan grubun ve İVF grubun genel özellikleri karşılaştırılarak farklılıkları irdelenmeye çalışılmıştır.

Tablo 1: Tüm Olgulara Ait Demografik Özellikler

		Min-Max	Ort±SD
Düzeltilmiş yaş (ay)		24-35	28,84±2,75
Gebelik Haftası		26-37	34,18±2,44
Doğum tartısı (gr)		800-2490	1932,45±385,87
		N	%
Cinsiyet	Kız	68	54,4
	Erkek	57	45,6
Doğum şekli	NSD*	12	9,6
	C/S	113	90,4
EMR*	Var	7	5,6
	Yok	118	94,4
Gebelik Haftası	≤ 28	5	4,0
	28-32	27	21,6
	32-37	93	74,4
Doğum tartısı	≤ 1000	4	3,2
	1001-1500	14	11,2
	1501-2500	107	85,6

***NSD:** Normal spontan doğum ***EMR:** Erken membran rüptürü

Olguların biri dördüz, dördü üçüz, geri kalanı ikiz gebelikten oluşmaktadır. Çocukların 68'i (%54,4) kız, 57'si (%45,6) erkektir. Düzeltilmiş yaşları 24 ile 35 ay arasında değişmekte olup, ortalaması 28,84±2,75 aydır. Ballard skoruna göre gebelik haftaları 26 ile 37 hafta arasında değişmekte olup, ortalaması 34,18±2,44 haftadır. Gebelik haftası 28 hafta ve daha küçük olan 5 (%4) olgu, 28-32 hafta arası olan 27 (%21,6) olgu, 32-37 hafta arası olan 93 (%74,4) olgu bulunmaktadır. Doğum tartıları 800 ile 2490 gram arasında değişmekte olup, ortalaması 1932,45±385,87 gramdır. Doğum tartısı 1000 gram ve daha düşük olan 4 (%3,2) olgu, 1001-1500 gram olan 14 (%11,2) olgu, 1501-2500 gram olan 107 (%85,6) olgu bulunmaktadır. Doğum şekilleri incelendiğinde; 12 (%9,6) olgu normal spontan doğum (NSD) ile, 113 (%90,4) olgu C/S ile doğmuştur. İn vitro fertilizasyon gebeliklerin hepsi C/S ile doğurtulmuştur. Olguların 7'sinde (%5,6) EMR saptanmıştır.

Tablo 2: Gruplara Göre Bebeğe İlişkin Özelliklerin Değerlendirmesi

		Spontan	İVF	⁺ <i>p</i>
		Ort±SD	Ort±SD	
Düzeltilmiş yaş (ay)		29,74±2,38	27,86±2,81	0,001**
Gebelik Haftası		34,37±2,28	33,98±2,62	0,381
Doğum tartısı (gr)		1910,15±371,29	1956,66±402,82	0,503
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Cinsiyet	Kız	36 (%55,4)	32 (%53,3)	0,818
	Erkek	29 (%44,6)	28 (%46,7)	
Doğum şekli	NSD*	12 (%18,5)	0 (%0)	0,001**
	C/S	53 (%81,5)	60 (%100)	
EMR*	Var	1 (%1,5)	6 (%10,0)	0,054
	Yok	64 (%98,5)	54 (%90,0)	
Gebelik Haftası	≤ 28	2 (%3,1)	3 (%5,0)	0,858
	28-32	14 (%21,5)	13 (%21,7)	
	32-37	49 (%75,4)	44 (%73,3)	
Doğum tartısı	≤ 1000	1 (%1,5)	3 (%5,0)	0,068
	1000-1500	11 (%16,9)	3 (%5,0)	
	1500-2500	53 (%81,5)	54 (%90,0)	

⁺*Student t test*

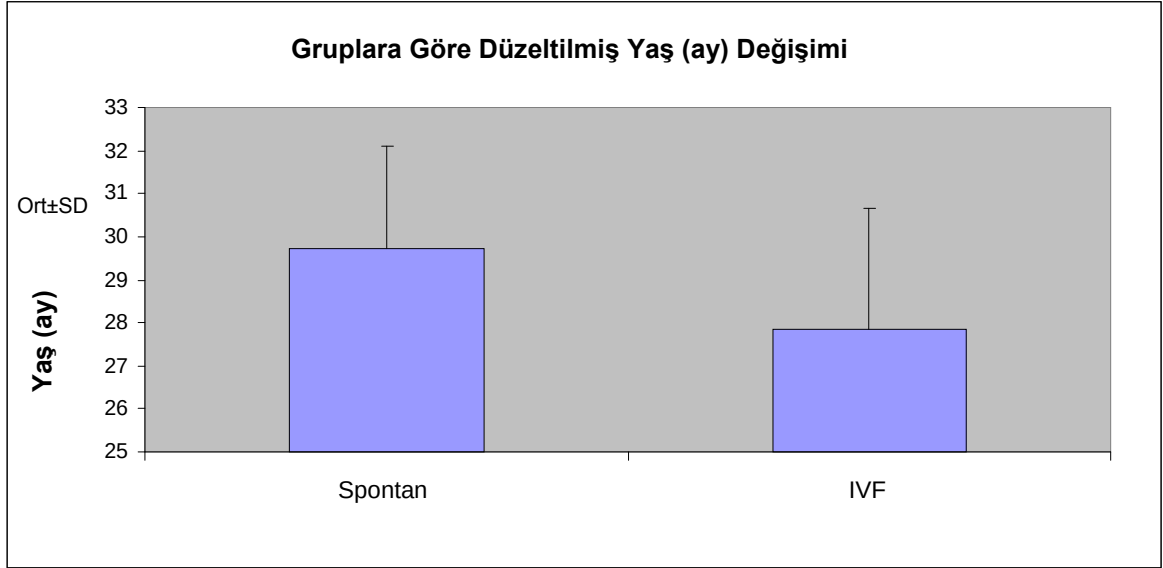
⁺⁺*Ki-kare test*

•*Fisher's Exact Ki-kare test*

***p<0,01*

*NSD: Normal spontan doğum *EMR: Erken membran rüptürü

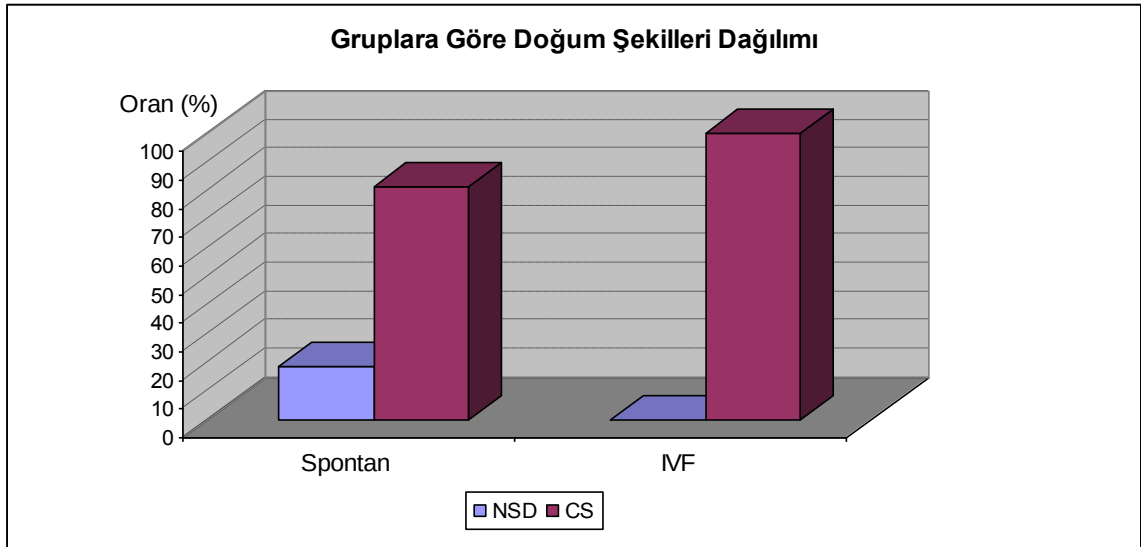
Spontan grubun düzeltilmiş yaşları İVF grupundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyük saptanmıştır ($p<0,01$).



Şekil 1: Gruplara göre düzeltilmiş yaş değişimi

Gruplara göre gebelik haftası, doğum tartısı ölçümleri, cinsiyet oranları ve doğum tartısı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Normal spontan doğum görülen olguların tamamı spontan grupta iken, İVF grubun tamamı C/S ile doğurtulmuştur.



Şekil 2: Gruplara göre doğum şekilleri dağılımı

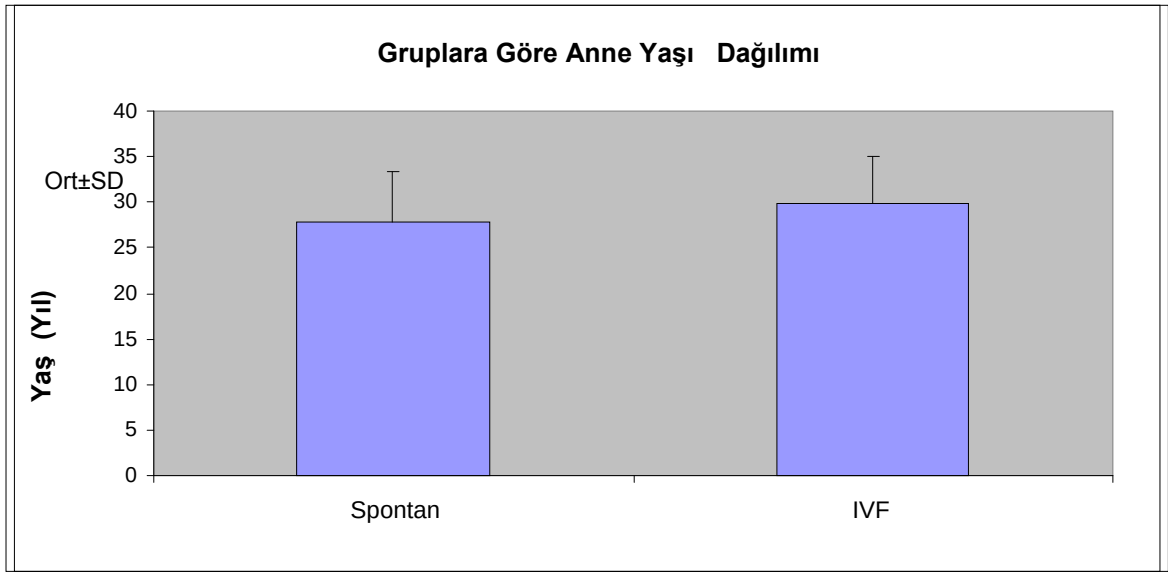
Tablo 3: Anneye İlişkin Özellikler ve Gruplara Göre Dağılımı

		Min-Max	Ort±SD	
Anne yaşı		19-43	28,76±5,51	
		n	%	
Gebelik	Spontan	65	52,0	
	İVF*	60	48,0	
		Spontan	İVF	⁺ p
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne yaşı		27,80±5,58	29,80±5,29	0,042*
		n (%)	n (%)	⁺⁺ p
Annede kronik hastalık	Yok	65 (%100)	51 (%85,0)	0,033*
	Astım	0 (%0)	4 (%6,7)	
	Migren	0 (%0)	2 (%3,3)	
	Hipotiroidi	0 (%0)	2 (%3,3)	
	Ankilozan spondilit	0 (%0)	1 (%1,7)	
Annede gebelik sırasında hastalık	Yok	65 (%100)	52 (%86,7)	0,026*
	GDM*	0 (%0)	2 (%3,3)	
	Preeklamps	0 (%0)	4 (%6,7)	
	Hipotiroidi	0 (%0)	2 (%3,3)	

***GDM:** Gestasyonel diabetes mellitus

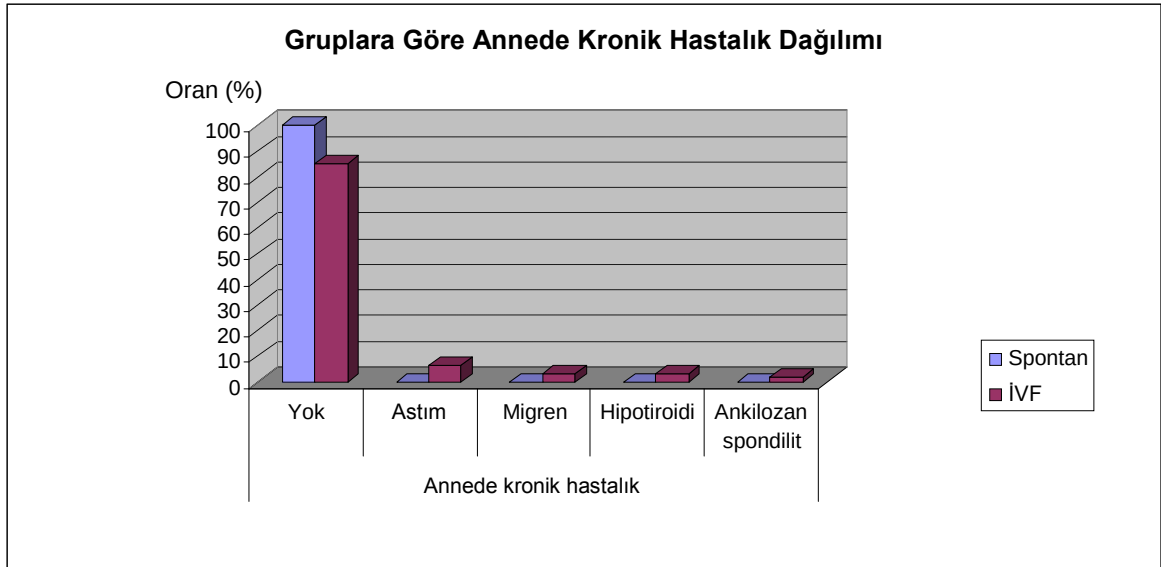
***İVF:** İn vitro fertilizasyon

Olguların 65'i (%52) spontan, 60'ı (%48) İVF gebelik sonucu doğmuştur. Anne yaşları 19 ile 43 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 28,76±5,51 yıldır. İn vitro fertilizasyon grubun anne yaşı ortalaması spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyük saptanmıştır (p<0,05).



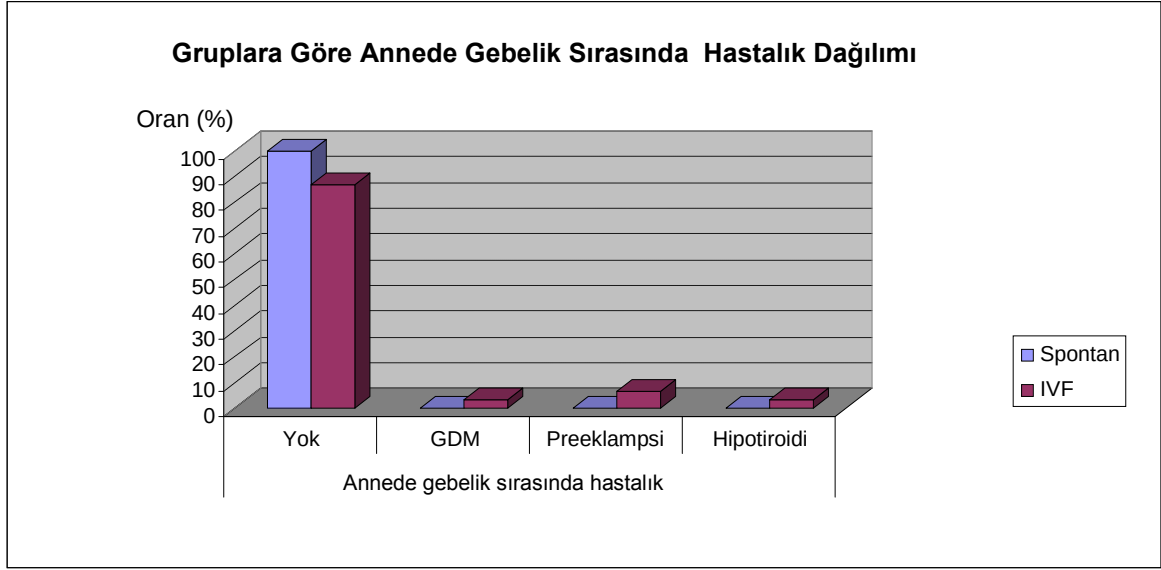
Şekil 3: Gruplara göre anne yaşı dağılımı

Annelerin 116'sında kronik hastalık görülmemekte iken, 4'ünde astım, 2'sinde migren, 2'sinde hipotiroidi, 1'inde de ankilozan spondilit görülmektedir. Çalışma grubunda annede kronik hastalık görülme oranı spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken ($p < 0,05$); spontan grupta hiçbir olgunun annesinde kronik hastalık saptanmamıştır.



Şekil 4: Gruplara göre annede kronik hastalık dağılımı

Annelerin 117'sinde gebelik sırasında hastalık saptanmaz iken, ikisinde gestasyonel diabetes mellitus (GDM), dördünde preeklampsi, ikisinde de hipotiroidi saptanmıştır. İn vitro fertilizasyon grubunda annede gebelik sırasında hastalık görülme oranı spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken ($p<0,05$); spontan grupta gebelik sırasında hastalık saptanmamıştır.



Şekil 5: Gruplara göre annede gebelik sırasında hastalık dağılımı

Tablo 4: Gruplarda Aileye İlişkin Özelliklerin Değerlendirmesi

	Spontan	İVF	⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik Düzey Skoru	29,63±,24	30,47±2,62	0,117
	n (%)	n (%)	⁺⁺<i>p</i>
Poliklinik Takiplerine Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	15 (%23,1)	2 (%3,3)	
Aralıklı Getiriliyor	12 (%18,5)	6 (%10)	
Düzenli Getiriliyor	22 (%33,8)	37 (%61,7)	0,001**
Takibe Alınmayan*	16 (%24,6)	15 (%25)	

⁺Student *t* test

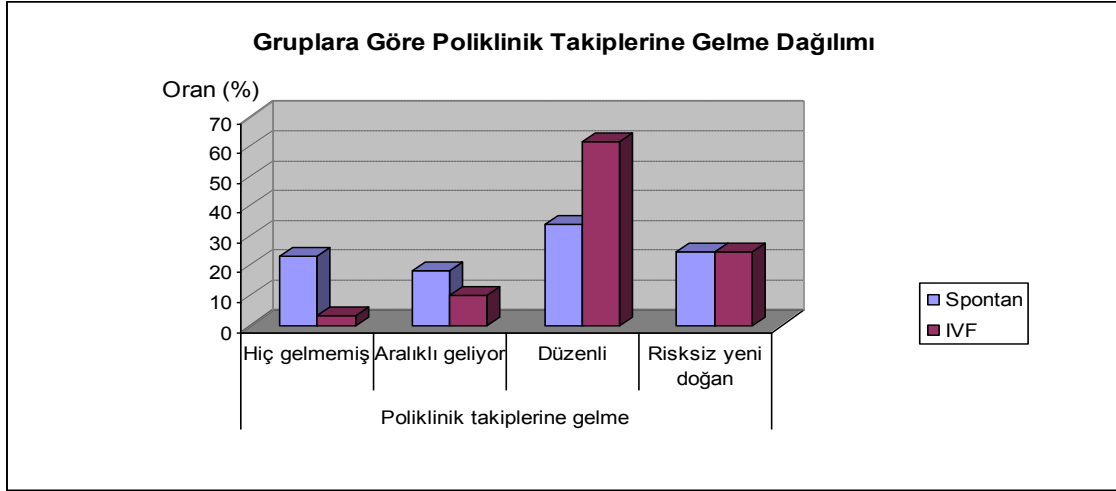
⁺⁺Ki-Kare test

**** $p<0,01$**

*I. Düzeyde anne yanından taburcu edilip izleme alınmayan olgular

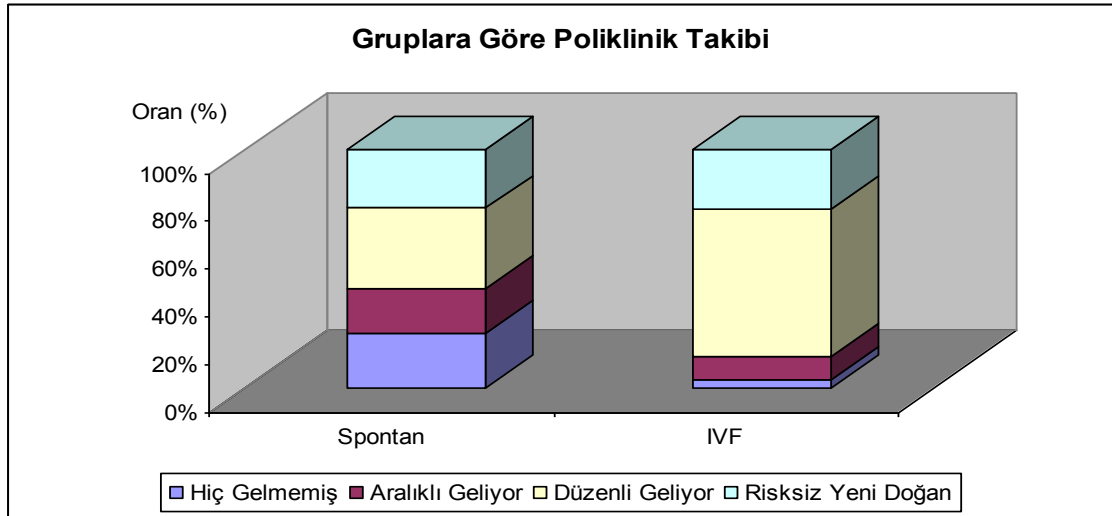
Sosyoekonomik düzey skorları 23 ile 37 arasında değişmekte olup, ortalaması $30,03 \pm 2,97$ olarak saptanmıştır. Gruplara göre sosyoekonomik düzey skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Poliklinik takiplerine hiç gelmeyen 17 (%13,6) olgu bulunmakta iken, 18'i (%14,4) aralıklı gelmekte, 59'u (%47,2) düzenli gelmektedir, 31'i (%24,8) ise yatış yapılmayıp doğum sonrası anne yanına verildiği için takibe alınmamıştır.



Şekil 6: Gruplara göre poliklinik takiplerine gelme dağılımı

Gruplara göre poliklinik takiplerine gelme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p < 0,01$). Spontan grubun %23,1'i poliklinik takiplerine hiç gelmezken, İVF grubun %61,7'si poliklinik takiplerine düzenli şekilde gelmiştir.



Şekil 7: Gruplara göre poliklinik takibi dağılımı

Tablo 5: Apgar Skorları Dağılımı

		Min-Max	Ort±SD
Apgar 1. dakika		2-8	5,63±1,29
Apgar 5.dakika		6-10	8,54±0,78
		n	%
	<4	8	6,4
Apgar 1. dakika	4-7	114	91,2
	≥ 8	3	2,4
Apgar 5.dakika	≤ 7	14	11,2
	> 7	117	88,8

Birinci dakika Apgar skorları 2 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalaması 5,63±1,29'dur. Birinci dakika Apgar skoru 4'ün altında olan 8 (%6,4) olgu, 4-7 olan 114 (%91,2) olgu, 8 ve daha yüksek olan 3 (%2,4) olgu bulunmaktadır.

Beşinci dakika Apgar skorları 6 ile 10 arasında değişmekte olup, ortalaması 8,54±0,78'dir. Beşinci dakika Apgar skoru 7 ve daha düşük olan 14 (%11,2) olgu bulunmakta olup, 7'nin üzerinde olan 117 (%88,8) olgu bulunmaktadır.

Tablo 6: Gruplara Göre Apgar Skorlarının Değerlendirmesi

		Spontan	İVF	p
		Ort±SD (medyan)	Ort±SD (medyan)	
Apgar 1. dakika		5,58±1,31 (6)	5,68±1,29 (5)	0,709
Apgar 5.dakika		8,37±0,80 (9)	8,73±0,73 (9)	0,005**
		n (%)	n (%)	
	<4	4 (%6,2)	4 (%6,7)	
Apgar 1. dakika	4-7	60 (%92,3)	54 (%90,0)	
	≥ 8	1 (%1,5)	2 (%3,3)	
Apgar 5.dakika	≤ 7	55 (%84,6)	56 (%93,3)	
	> 7	10 (%15,4)	4 (%6,7)	

Mann Whitney U test

Birinci dakika Apgar skoru gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); 5.dk Apgar skoru İVF olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

Tablo 7: Yenidoğan Döneminde Hastaneye Yatış Özellikleri

		Min-Max	Ort±SD
Hastanede Kalış Süresi (gün)		4-83	17,58±15,88
		n	%
Serviste yatış	Yatan	83	66,4
	Yatmayan	42	33,6
Yatış düzeyi (n=83)	1. düzey	8	6,4
	2. düzey	49	39,2
	3. düzey	26	20,8
Yatış Nedenleri	Solunum sıkıntısı	50	60,2
	Hipoglisemi	25	30,1
	Polisitemi	6	7,2
	Hiperbilirubinemi	20	24,1
	Erken sepsis	16	19,3
	EMR*	2	2,4
	Diğer	11	13,3

EMR*: Erken membran rüptürü

Hastanede kalış süreleri 4 ile 83 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 17,58±15,88 gündür.

Olguların 83'ü (%66,4) neonatoloji servisine yatırılırken, 42'si (%33,6) anne ile birlikte taburcu edilmiştir. Serviste yatış düzeylerine göre; 1. düzey 8 olgu; 2. düzey 49 olgu; 3. düzey 26 olgu bulunmaktadır.

Serviste yatış nedenleri arasında en fazla solunum sıkıntısı (%60,2) görülmekte olup, bunu hipoglisemi (%30,1) takip etmektedir. Diğer serviste yatış nedenleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 8: Yenidoğan Döneminde Hastaneye Yatış Özelliklerinin Gruplara Göre Dağılımı

		Spontan	İVF	⁺ <i>p</i>
		Ort±SD	Ort±SD	
Hastanede Kalış Süresi (gün)		17,69±13,68	17,49±17,81	0,443
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Serviste yatış	Yatan	40 (%61,5)	43 (%71,7)	0,231
	Yatmayan	25 (%38,5)	17 (%28,3)	
Yatış Düzeyi (n=83)	1.Düzye	2 (%5,0)	6 (%14,0)	0,260
	2.Düzye	23 (%57,5)	26 (%60,5)	
	3.Düzye	15 (%37,5)	11 (%25,6)	
Serviste Yatış Nedenleri	Solunum Sıkıntısı	31 (%77,5)	19 (%44,2)	0,002**
	Hipoglisemi	13 (%32,5)	12 (%27,9)	0,649
	•Polisitemi	2 (%5)	4 (%9,3)	0,677
	•Hiperbilirubinemi	11 (%27,5)	9 (%20,9)	0,609
	Erken Sepsis	8 (%20)	8 (%18,6)	0,872
	•EMR*	0 (%0)	2 (%4,7)	0,495
	Diğer	7 (%17,5)	4 (%9,3)	0,271

⁺Mann-Whitney U test

⁺⁺Ki-kare test

●Fisher's Exact Ki-Kare test

**p*<0,05

***p*<0,01

*EMR: Erken membran rüptürü

Gruplara göre hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0,05).

Gruplara göre serviste yatış oranları ve yatış düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (*p*>0,05).

Spontan grupta solunum sıkıntısı nedeniyle serviste yatış oranı İVF grubundan anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (*p*<0,01).

Tablo 9: Yoğun Bakımda Kalış Süresi ve YBÜ Gereksinimlerine Göre Grupların Dağılımı

	Min-Max	Ort±SD	
Yoğun Bakım Kalış Süresi (gün)	3-68	18,57±15,57	
	Spontan	İVF	⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Yoğun Bakım Kalış Süresi (gün)	19,73±17,99	17,00±12,17	0,585
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
YBÜ Gereksinim			
Yok	49 (%75,4)	49 (%81,7)	
Mekanik ventilasyon	8 (%12,3)	2 (%3,3)	0,199
Mekanik ventilasyon+süpfaktan gereksinimi	8 (%12,3)	9 (%15,0)	
⁺ Mann-Whitney U test		⁺⁺ Ki-kare test	

Yoğun bakımda kalış süreleri 3 ile 68 gün arasında değişmekte olup, ortalaması 18,57±15,57 gündür. Olguların 98'i (%78,4) yoğun bakımda kalmamışken, 10'unda (%8) mekanik ventilasyon, 17'sinde (%13,6) mekanik ventilasyon+süpfaktan gereksinimi olmuştur.

Gruplara göre olguların yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre yoğun bakım gereksinim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 10: Yenidoğan Döneminde Tanımlanan Konjenital Anomalilerin Dağılımı

Konjenital Anomali	Spontan		İVF	
	n	%	n	%
Yok	50	76,9	52	86,7
Hipospadias	2	3,1	0	0
Hidronefroz	2	3,1	0	0
VSD*+ASD*	0	0	1	1,7
ASD	2	3,1	2	3,3
ASD+VSD+PDA*	1	1,5	0	0
ASD+PDA	0	0	3	5,0
PDA	7	10,8	2	3,3
Tortikolis	1	1,5	0	0
Toplam	65	100	60	100

ASD* : Atriyal septal defekt

VSD*: Ventriküler septal defekt

PDA*: Patent duktus arteriozus

Gruplara göre konjenital anomali görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Spontan gebelik olgularının %76,9’unda anomali görülmezken; %10,8 oranında Patent duktus arteriozus; %3,1 oranında ASD; %3,1 oranlarında Hipospadias ve Hidronefroz; %1,5 oranında ise ASD+VSD+patent duktus arteriozus ve Tortikolis görülmektedir.

İn vitro fertilizasyon grubundaki olgularının %86,7’sinde anomali görülmezken; %5 oranında ASD+ patent duktus arteriozus; %3,3 oranında ASD ve Patent duktus arteriozus; %1,7 oranlarında ise VSD+ASD görülmektedir.

Yenidoğan döneminde saptanan tüm genitoüriner sistem anomalileri spontan gruptadır. Spontan grupta 7 olguda PDA saptanırken, İVF grupta 2 olguda PDA saptanmıştır. Konjenital kalp anomalilerinden ASD hem spontan hem İVF grupta iki olguda saptanırken; İVF grupta 3 olguda ASD+PDA, spontan grupta bir olguda ASD+VSD saptanmıştır. Yenidoğan döneminde saptanan konjenital anomalilerin gruplara göre dağılımı Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 11: Rehospitalizasyon Sayısı ve Nedenleri

		n	%
Rehospitalizasyon	Var	46	36,8
	Yok	79	63,2
Rehospitalizasyon sayısı	Yok	79	63,2
	1 kez	29	23,2
	2 kez	13	10,4
	≥ 3 kez	4	3,2
Rehospitalizasyon nedenleri	Hiperbilirubinemi	17	36,2
	ASYE*	22	46,8
	AGE/Dehidratasyon*	1	2,1
	İYE*	1	2,1
	Diğer	12	25,5

***ASYE:** Alt solunum yolu enfeksiyonu

***AGE:** Akut gastroenterit

***İYE:** İdrar yolu enfeksiyonu

Olguların 46'sında (%36,8) rehospitalizasyon gerekirken, 79 prematürenin (%63,2) hastaneye yatırılmadığı saptanmıştır. Rehospitalizasyon sayısı incelendiğinde; 1 kez yatan 29 olgu, 2 kez yatan 13 olgu, 3 ve daha fazla yatan 4 olgu görülmektedir.

Rehospitalizasyon nedenleri incelendiğinde; en fazla alt solunum yolu enfeksiyonu (%46,8) görülmüş olup, bunu hiperbilirubinemi takip etmiştir (%36,2); diğer rehospitalizasyon nedenleri dağılımı Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 12: Taburculuk Sonrası Yeni Anomali Dağılımı ve Gruplara Göre Taburculuk Sonrası Yeni Anomali Değerlendirmesi

		Spontan	İVF	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
Taburculuk Sonrası	Yok	61 (%93,8)	57 (%95)	1,000
Yeni Anomali	Var	4 (%6,2)	3 (%5)	

Taburculuk sonrası yeni anomali	Spontan		İVF	
	n	%	n	%
Yok	61	93,8	57	95,0
Konjenital kalp hastalığı	0	0	1	1,7
Gastrointestinal sistem	2	3,0	0	0
Genitoüriner sistem	1	1,5	2	3,3
Diğer	1	1,5	0	0

Fisher's Exact Ki-Kare test

Olguların 118'inde (%94,4) taburculuk sonrası yeni anomali saptanmaz iken, 1'inde (%0,8) konjenital kalp anomalisine, 3'ünde (%4) genitoüriner sistem anomalisine, 2'inde gastrointestinal sistem anomalisine ve 1'inde de (%0,8) diğer anomalilere rastlanmıştır. Spontan grubun %93,8'inde taburculuk sonrası yeni anomali görülmezken, %3'ünde gastrointestinal sistem, %1,5'inde genitoüriner sistem anomali görülmektedir. İn vitro fertilizasyon grubun %95,0'inde taburculuk sonrası yeni anomali görülmezken, %3,3'ünde genitoüriner sistem anomali ve %1,7'sinde ise konjenital kalp anomali saptanmıştır.

İVF grupta taburculuk sonrası en sık rastlanan yeni anomali genitoüriner sistem anomali iken spontan grupta gastrointestinal sistem anomalisidir. Genitoüriner sistem anomali olarak 2 olguda tek taraflı hidrosel bir olguda hipospadias gözlenmiştir. Tek taraflı hidroseli olan olgulardan biri spontan grupta iken, diğer olgular İVF gruptadır. Gastrointestinal sistem anomali olarak ise inguinal herni gözlenmiştir ve olgular spontan gruptadır. İn vitro fertilizasyon grupta bir olguda taburculuk sonrası

kardiyovasküler sistem anomalisi (ASD) saptanmıştır. Özetle spontan grupta bir olguda tek taraflı hidrosel, bir olguda lakrimal kanal stenozu, 2 olguda inguinal herni, İVF grupta bir olguda hipospadias, bir olguda tek taraflı hidrosel ve diğer bir olguda da ASD saptanmıştır.

Gruplara göre taburculuk sonrası yeni anomali görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 13: Kranyal USG ve Kranyal MR Sonuçları Dağılımı

		n	%
Kranyal USG	Normal	51	40,8
	Anormal	3	2,4
	Yok	71	56,8
Kranyal MR	Normal	12	9,6
	Yok	113	90,4

Yenidoğan döneminde ve izlemde intrakranyal kanama şüphesi, ileri derecede preterm ve ÇDDA olan 54 olguya kranyal USG yapılmış olup; 51’inde normal, 3’ünde anormal bulguya rastlanmıştır. Takiplerinde olguların 12’sine çeşitli nedenlerle (geçirilmiş konvülziyon, epilepsi, menenjit şüphesi, anormal nörolojik bulgu) kranyal MR çekilmiş ancak anormal bulgulara rastlanmamıştır.

Kranyal USG’ sinde anormal bulgu saptanan üç olguda İVF gruptadır. Olguların biri ileri derecede preterm olup, aynı zamanda ADDA’dır. Olguların birinde (olgu I) ventriküller geniş saptanmış olup, bu olgunun nörolojik muayenesinde kas tonusu artmıştır. Kaba Motor İşlev Ölçeği değerlendirmesi normal olan olgunun DGTT’inde ince motor, kaba motor ve dil gelişimi geri saptanmıştır. Aşırı düşük doğum ağırlıklı olgu (olgu II) RDS + erken sepsis nedeniyle izlenmiş olup, kranyal usg’de ventriküler asimetri saptanmıştır. Bu olgunun nörolojik muayenesi, DGTT ve KMIÖ değerlendirmesi normal saptanmıştır. Erken membran rüptürlü anne bebeği olan olgumuz (olgu III) erken sepsis şüphesiyle izlenmiştir. Kranyal usg’sinde ventriküler genişleme saptanmış olup, nörolojik muayenesi, DGTT ve KMIÖ değerlendirmesi normaldir.

Kranyal USG'sinde anormal bulgu saptanan olguların özellikleri Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tablo 14: Kranyal USG'de Anormal Bulgu Saptanan Olguların Genel Özellikleri

	Gebelik Haftası	Doğum Ağırlığı	Apgar 1. dak	Apgar 5.dak	Kranyal MR	Nörolojik Mua.	KMİÖ (Düzey)	DGTT
Olgu 1	32	1720	5	9	Normal	Anormal	0 (N)	Anormal
Olgu 2	26	830	3	7	Normal	Normal	0 (N)	Normal
Olgu 3	32	1450	3	8	Normal	Normal	0 (N)	Normal

KMİÖ: Kaba Motor İşlev Ölçeği

DGTT: Denver Gelişimsel Tarama Testi

Tablo 15: Nörolojik Muayene Sonucu ve Kaba Motor İşlevi Özellikleri

		n	%
Nörolojik Muayene	Normal	111	88,8
	Artmış DTR	12	9,6
	Artmış kas tonusu	2	1,6
Kaba Motor İşlevi (alt ekstremite)	Normal	124	99,2
	Düzey II	1	0,8
Kaba Motor İşlevi (üst ekstremite)	Normal	125	100

Nörolojik muayenede 111 (%88,8) olguda normal bulgular, 12 (%9,6) olguda artmış DTR, 2 olguda (%1,6) artmış kas tonusu saptanmıştır.

Alt ekstremite kaba motor işlevi 124 (%99,2) prematüre çocukta normal olup, düzey II motor işlev bozukluğu bir olguda (%0,8) tanımlanmıştır. Olguların tümünün üst ekstremite kaba motor işlevi normal bulunmuştur.

Tablo 16: Denver Gelişimsel Tarama Testi II Sonuçları Dağılımı

DGTT II	n	%
Normal	99	79,2
Anormal	26	20,8
Kişisel-sosyal	10	8,0
İnce motor-uyumsal	1	0,8
İnce motor-uyumsal-dil-kaba motor	1	0,8
İnce motor-uyumsal-kaba motor	1	0,8
Dil	11	8,8
Kaba motor	2	1,6

Tablo 17: Anormal Denver Gelişimsel Tarama Testi II Sonuçları Dağılımı

DGTT II	İVF (n)	Spontan(n)
Kişisel-sosyal	3	7
İnce motor-uyumsal	1	0
İnce motor-dil-kaba motor	1	0
İnce motor-uyumsal-kaba motor	0	1
Dil	4	7
Kaba motor	0	2

Olguların 99’unda (%79,2) DGTT II normal iken, 26 olguda (%20,8) anormal bulgular saptanmıştır. Bunlar kişisel-sosyal, ince motor-uyumsal, kaba motor ve dil gelişiminde geriliktir. Anormal bulguların dağılımı Tablo 16 ve Tablo 17’de gösterilmektedir.

İn vitro fertilizasyon olgularından (olgu 7) biri epilepsi nedeniyle hastanemizden takiplidir. Bu olgunun nörolojik muayenesi ve Kaba Motor İşlev Ölçeği ile değerlendirmesi normal olup, DGTT II’sinde kişisel-sosyal gelişme geriliği saptanmıştır.

Spontan olgularından biri ise otizm (olgu 13) nedeniyle takipli olup, nörolojik muayenesi ve Kaba Motor İşlev Ölçeği ile değerlendirmesi normal saptanmıştır. Denver Gelişimsel Tarama Testi'nde dil gelişiminde gerilik saptanmıştır ve hastanın hafif duyma kaybı mevcuttur.

İn vitro fertilizasyon grubunda kas tonusunda artma olan ve aynı zamanda DGTT'de ince motor, dil ve kaba motor gelişimi geri saptanan bir olgu mevcut olup, olgunun daha önce çekilmiş olan kranyal MR'ında özellik saptanmamıştır. Olgu fizik tedaviye devam etmektedir ve özel eğitim almaktadır.

Spontan grupta derin tendon reflekslerinde artma olan ve DGTT'de kaba motor gelişimi geri saptanan ikiz eşlerinin kranyal MR'ı çekilmiş ve normal saptanmıştır.

Spontan grupta Denver Gelişimsel Tarama Testi ve Kaba Motor İşlev Ölçeği ile değerlendirmesi normal olan, nörolojik muayenesinde artmış kas tonusu haricinde özellik saptanmayan olgunun kranyal MR'ında: Sağ hipokampus sola oranla minimal küçük volumde izlendi. Lateral ventrikül posterior hornu ve atriumları geniş ve retrakte görünümde izlenip, periaatrial T2 ve FLAIR hiperintensiteler saptandı. Prematürite ve iskemi varlığında bulguların prematür iskemik sekel değişimler lehine değerlendirilebileceği belirtildi.

Spontan grupta Kaba Motor İşlev Ölçeği alt ekstremité için 2. düzey ve DGTT II'de kaba motor-ince motor gelişimi geri saptanan olgunun kranyal MR'ında özellik saptanmamıştır. Hasta fizik tedaviye yönlendirilmiştir.

Anormal DGTT II bulgusu olan olguların genel özellikleri Tablo 18'de özetlenmiştir.

Tablo 18: Anormal DGTT II Bulguları Olan Hastaların Genel Özellikleri

Olgu	Gebelik Şekli	Gebelik Haftası	Doğum tartısı (gr)	Kranyal USG	Kranyal MR	Nörolojik muayene	KMiÖ (alt)	KMiÖ (üst)	DGTT' de gerilik alanı
Olgu 1	İVF	32	1720	Anormal	Normal	Tonus Artışı	Normal	Normal	İnce-kaba motor, dil
Olgu 2	İVF	34	2040	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 3	İVF	36	2300	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 4	İVF	36	2350	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 5	İVF	33	1740	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 6	İVF	32	1570	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	İnce motor
Olgu 7	İVF	35	1980	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 8	İVF	33	1750	Normal	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Dil
Olgu 9	İVF	37	2400	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 10	İVF	36	2070	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 11	Spontan	28	1140	Normal	Normal	Artmış DTR	Normal	Normal	Kaba motor
Olgu 12	Spontan	28	1200	Normal	Normal	Artmış DTR	Normal	Normal	Kaba motor
Olgu 13	Spontan	34	2010	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 14	Spontan	31	1000	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 15	Spontan	36	2350	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 16	Spontan	34	1420	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 17	Spontan	35	1600	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 18	Spontan	35	2480	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 19	Spontan	31	1310	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 20	Spontan	36	2070	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 21	Spontan	36	2200	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 22	Spontan	36	2230	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 23	Spontan	37	2310	Yok	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 24	Spontan	37	2120	Yok	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 25	Spontan	36	2070	Yok	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 26	Spontan	30	1370	Normal	Normal	Normal	Düzy II	Normal	İnce,kaba motor
Olgu 27	Spontan	32	1600	Yok	Normal	Tonus Artışı	Normal	Normal	Normal

İKİ GRUBA GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 19: Spontan ve İVF Gruptaki Olguların Baş Çevresi Dağılımına Göre Karşılaştırılması

	Spontan	İVF	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Baş çevresi (cm)	47,90±1,43	48,25±1,45	0,009**
	n (%)	n (%)	
Baş çevresi persantil			
<3	2 (%3,1)	0 (%0)	
3	1 (%1,5)	0 (%0)	
3-10	11 (%16,9)	4 (%6,7)	
10	0 (%0)	1 (%1,7)	
10-25	18 (%27,7)	16 (%26,7)	
25	0 (%0)	1 (%1,7)	
25-50	19 (%29,7)	13 (%21,7)	
50	2 (%3,1)	1 (%1,7)	
50-75	8 (%12,3)	8 (%13,3)	
75	0 (%0)	2 (%3,3)	
75-90	3 (%4,6)	11 (%18,3)	
90-97	1 (%1,5)	3 (%5)	

Student t test

*****p*<0,01**

Baş çevresi ölçümleri 44,5 ile 52,0 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 48,22±1,47 cm olarak saptanmıştır. İn vitro fertilizasyon grubunun baş çevresi ölçümleri ortalama değeri spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$).

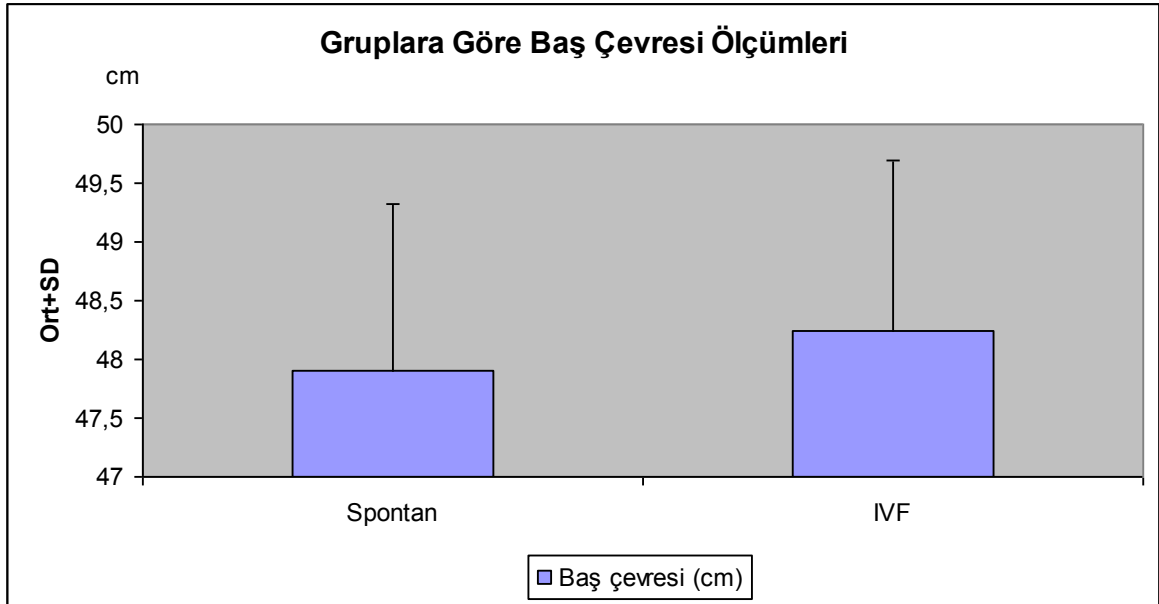
Baş çevresi persantillerine göre grupların dağılımı Tablo 19’da görülmektedir. Spontan grupta en yüksek dağılım 25-50 persantil aralığında görülürken; İVF grup 10-25 persantilde yoğunlaşmıştır.

Spontan grupta baş çevresi ölçümü 3. persantilin altında olan iki olgu saptanmıştır. Bu olguların güncel ağırlık ve boyu da 3. persantilin altında saptanmıştır. Olguların biri 31. gebelik haftasında doğmuş olup, SGA prematüredir. Hastanın kranyal usg’si normal olup, nörolojik muayenesi ve KMIÖ değerlendirmesinde özellik

saptanmamıştır. Denver Gelişim Testi II ile değerlendirmede kişisel-sosyal gelişim geri saptanmıştır. Diğer olgu ise 36. gebelik haftasında doğmuş olup, SGA prematüredir. Hastanın kranyal usg, KMIÖ ve DGTT II ile değerlendirmeleri normal saptanmış olup, nörolojik muayenesinde artmış DTR haricinde özellik saptanmamıştır. Bu hastaların gelişme geriliği simetrik ve nörolojik gelişimleri yaşlarına uygun olduğu için ileri görüntüleme yapılmamış, takiplerinin devamı planlanmıştır.

Spontan grupta bir olgunun baş çevresi ölçümü 3. persantilde saptanmıştır. Bu olgu ADDA, ileri derece preterm olup, nörolojik muayenesinde özellik saptanmamıştır. Kaba Motor İşlev Ölçeği değerlendirmesi normal olan hastanın, DGTT II değerlendirmesinde dil gelişimi geri saptanmıştır.

Baş çevresi 90. persantilin üstünde olan 4 olgu saptanmış olup bunların 3'ü İVF grubundadır. İn vitro fertilizasyon grubundaki bu 3 olgudan ikisi kardeş olup, dört olgunun da nörolojik muayenesi, DGTT II ve KMIÖ değerlendirmesi normal saptanmıştır. Geçirilmiş İKK, menenjit, hidrosefali öyküsü olmayan ve nörolojik değerlendirmesi normal saptanan bu olgularda ailesel makrosefali düşünülmüş, takiplerinin devamı planlanmıştır.



Şekil 8: Gruplara göre baş çevresi ölçümleri dağılımı

Tablo 20: Spontan ve İVF Gruptaki Olguların Ağırlık Dağılımına Göre Karşılaştırılması

	Spontan	İVF	<i>p</i>
	Ort±SD	Ort±SD	
Ağırlık (kg)	12,77±1,67	13,07±1,62	0,325
	n (%)	n (%)	
Ağırlık persantil			
<3	3 (%4,6)	1 (%1,7)	
3	1 (%1,5)	0 (%0)	
3-10	7 (%10,8)	5 (%8,3)	
10-25	11 (%16,9)	6 (%10)	
25	3 (%4,6)	2 (%3,3)	
25-50	16 (%24,6)	13 (%21,7)	
50	2 (%3,1)	1 (%1,7)	
50-75	16 (%24,6)	22 (%36,7)	
75	2 (%3,1)	0 (%0)	
75-90	2 (%3,1)	6 (%10)	
90	0 (%0)	2 (%3,3)	
90-97	2 (%3,1)	2 (%3,3)	

Student t test

Güncel ağırlık ölçümleri 8,2 ile 18,5 kg arasında değişmekte olup, ortalaması 12,91±1,64 kg dır. Gruplara göre ağırlıklar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Ağırlık persantillerine göre grupların dağılımı Tablo 20’de görülmektedir. Spontan grupta en yüksek dağılım 25-50 ve 50-75 persantil aralığında görülürken; İVF grup 50-75 persantilde yoğunlaşmıştır.

Spontan grupta ağırlık ölçümü 3. persantilin altında olan üç olgu, İVF grubunda ise bir olgu saptanmıştır. Spontan gruptaki üç olgudan ikisinin boy ve baş çevresi ölçümleri de 3. persantilin altında olup simetrik gelişme geriliği (simetrik SGA) mevcuttur. Bu olguların biri ileri derecede, diğeri ise orta derecede preterm doğumdur. Spontan gruptaki üçüncü olgunun baş çevresi ve boy ölçümleri üçüncü persantilin üzerinde olup, taburculuk sonrası 3 kez hastaneye yatış öyküsü mevcuttur. İn vitro fertilizasyon grubundaki olgu ise ADDA ileri derece preterm olup, taburculuk sonrasında üç kez rehospitalizasyon öyküsü mevcuttur.

Güncel ağırlık ölçümleri 90-97 persantil arasında olan toplam dört olgu saptanmıştır. Bu olguların ikisi İVF grubundadır. Bu olgulardan birinin nörolojik muayene, DGTT II ve KMİÖ ile değerlendirmesi normal saptanmıştır. Diğer olgunun ise boy ölçümü de 90-97 persantil arasında saptanmıştır. Patent duktus arteriyozus ve atriyal septal defekt (ASD) nedeniyle takipli olan bu olgunun; DGTT II değerlendirmesinde kişisel-sosyal gelişimi geri, nörolojik muayenesi ve KMİÖ değerlendirmesi normal saptanmıştır. Spontan gruptaki iki olgudan biri PDA, diğeri ise patent duktus arteriyozus+atriyal septal defekt+ventriküler septal defekt nedeniyle takipli olup, nörogelişimsel değerlendirmeleri normal saptanmıştır.

Tablo 21: Spontan ve İVF Gruptaki Olguların Boy Dağılımına Göre Karşılaştırılması

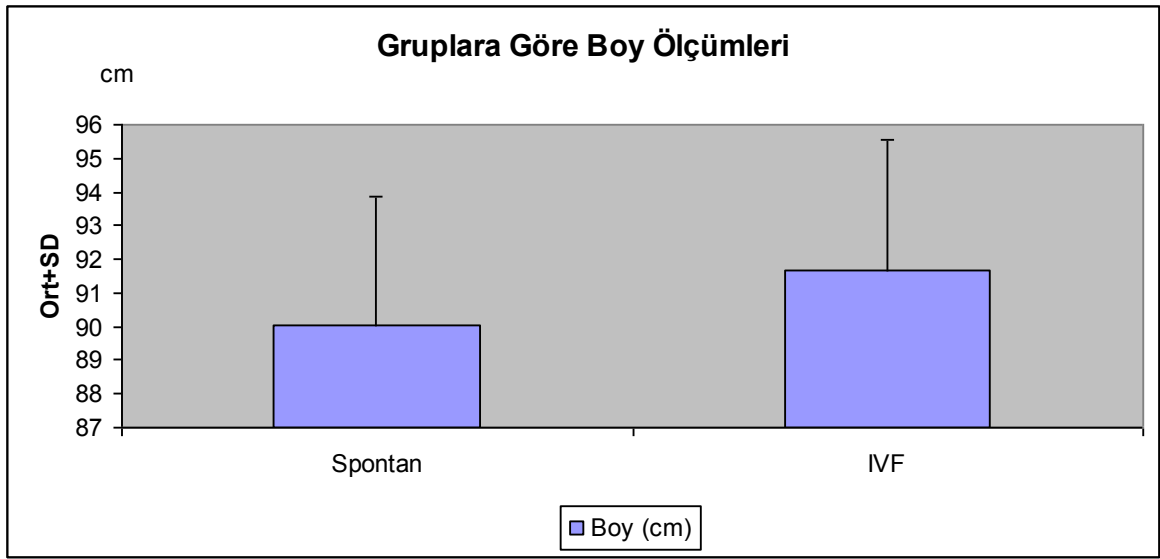
	Spontan	İVF	P
	Ort±SD	Ort±SD	
Boy (cm)	90,01±3,85	91,69±3,84	0,028*
	n (%)	n (%)	
Boy persantil			
<3	2 (%3,1)	0 (%0)	
3	1 (%1,5)	0 (%0)	
3-10	6 (%9,2)	1 (%1,7)	
10	2 (%3,1)	0 (%0)	
10-25	12 (%18,5)	7 (%11,7)	
25	4 (%6,2)	0 (%0)	
25-50	10 (%15,4)	10 (%16,7)	
50	1 (%1,5)	3 (%5)	
50-75	22 (%33,8)	15 (%25)	
75	1 (%1,5)	2 (%3,3)	
75-90	4 (%6,2)	13 (%21,7)	
90	0 (%0)	2 (%3,3)	
90-97	0 (%0)	7 (%11,7)	

Student t test

**p<0,05

Boy ölçümleri 80 ile 99 cm arasında değişmekte olup, ortalaması 90,89±3,90 cm olarak saptanmıştır. Çalışma grubunun boy ölçümleri spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p<0,05). Boy persantillerine göre grupların dağılımı Tablo 21’de görülmektedir.

Spontan grupta boy ölçümleri 3. persantilin altında olan iki olgu mevcutken İVF gruptaki tüm olguların boy ölçümü 3. persantilin üzerindedir. Spontan gruptaki bu iki olgudan daha öncede bahsedilmiş olup; boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri 3.persantilin altındaki prematürelerdi. Simetrik büyüme geriliği düşünülen bu hastaların izlem takibi planlanmıştır. Boy ölçümü 3. persantilde olan hastanın da ağırlık ölçümü 3.persantilin altında saptanmıştır ve nörogelişimsel değerlendirmesi normal bulunmuştur.



Şekil 9: Gruplara göre boy ölçümleri dağılımı

Tablo 22: Gruplara Göre Kranyal USG ve Kranyal MR Dağılımı

		Spontan	İVF
		n (%)	n (%)
Kranyal USG	Normal	23 (%35,4)	28 (%46,7)
	Anormal	0 (%0)	3 (%5)
	Yok	42 (%64,6)	29 (%48,3)
Kranyal MR	Normal	2 (%3,1)	10 (%16,7)
	Yok	63 (%96,9)	50 (%83,3)

Kranyal USG 3 olguda anormal bulunmuştur. Sayı az olduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. (Tablo 22).

Anormal Kranyal MR' a sahip olgu bulunmadığından gruplara göre değerlendirme yapılmamış yalnızca dağılımı gösterilmiştir (Tablo 22).

Tablo 23: Grupların Rehospitalizasyon Parametreleri Yönünden Değerlendirilmesi

		Spontan	İVF	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
Rehospitalizasyon	Var	26 (%40)	20 (%33,3)	0,440
	Yok	39 (%60)	40 (%66,7)	
Rehospitalizasyon Sayısı	1 kez	16 (%61,5)	13 (%65)	0,894
	2 kez	8 (%30,8)	5 (%25)	
	≥3 kez	2 (%7,7)	2 (%10)	
Rehospitalizasyon Nedenleri	Hiperbilirubinemi	10 (%37)	7 (%35)	0,866
	ASYE*	11 (%40,7)	11 (%55)	0,333
	AGE/Dehidratasyon	0 (%0)	1 (%5)	0,426
	İYE	1 (%3,7)	0 (%0)	1,000
	Diğer	9 (%33,3)	3 (%15)	0,154

Ki-Kare test

•Fisher's Exact Ki-Kare test

*ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu

*AGE: Akut gastroenterit

*İYE: İdrar yolu enfeksiyonu

Grupların rehospitalizasyon durumu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Grupların rehospitalizasyon sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplara göre rehospitalizasyon nedenleri arasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 24: Gruplara Göre Nörolojik Muayene ve DGTT II Sonuçları Değerlendirilmesi

		Spontan	İVF	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	
Nörolojik Muayene	Normal	55 (%84,6)	56 (%93,3)	0,123
	Anormal	10 (%15,3)	4 (%6,7)	
DGTT II	Normal	48 (%73,8)	51 (%85)	0,125
	Anormal	17 (%26,2)	9 (%15)	

Ki-Kare test

Gruplara göre nörolojik muayene sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Gruplara göre DGTT II sonuçları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

DENVER GELİŞİMSEL TARAMA TESTİ II SONUCUNA GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 25: Tüm Olgularda, Denver Gelişim Tarama Testi II Bulgularının Anne Yaşı, Gebelik Haftası, Doğum Tartısı ve Doğum Şekli ile Karşılaştırılması

		DGTT II		⁺ <i>p</i>
		Normal	Anormal	
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne yaşı		29,13±5,75	27,34±4,27	0,085
Gebelik Haftası		34,23±2,39	34,00±2,66	0,668
Doğum tartısı (gr)		1947,07±373,46	1876,92±433,31	0,412
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Doğum şekli	NSD*	9 (%9,1)	3 (%11,5)	0,706
	C/S	90 (%90,9)	23 (%88,5)	
Gebelik Haftası	≤ 28	3 (%3)	2 (%7,7)	
	28-32	22 (%22,2)	5 (%19,2)	
	32-37	74 (%74,7)	19 (%73,1)	
Doğum tartısı	≤ 1000	3 (%3)	1 (%3,8)	
	1000-1500	9 (%9,1)	5 (%19,2)	
	1500-2500	87 (%87,9)	20 (%76,9)	

+Student t test

++Ki-Kare test

NSD*: Normal Spontan Doğum

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre anne yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 25)

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 25)

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 25)

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre doğum şekilleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 25)

Tablo 26: Spontan Grupta; Denver Gelişim Tarama Testi II Bulgularının Anne Yaşı, Gebelik Haftası, Doğum Tartısı ve Doğum Şekli ile Karşılaştırılması

		Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
		DGTT II Normal	DGTT II Anormal	
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne yaşı		28,08±5,96	27,00±4,41	0,736
Gebelik Haftası		34,57±1,94	33,88±3,06	0,770
Doğum tartısı (gr)		1941,87±321,74	1820,59±485,60	0,782
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Doğum şekli	NSD	9 (%18,8)	3 (%17,6)	0,920
	C/S	39 (%81,3)	14 (%82,4)	
Gebelik Haftası	≤ 28	0 (%0)	2 (%11,8)	-
	28-32	11 (%22,9)	3 (%17,6)	
	32-37	37 (%77,1)	12 (%70,6)	
Doğum tartısı	≤ 1000	0 (%0)	1 (%5,9)	-
	1000-1500	6 (%12,5)	5 (%29,4)	
	1500-2500	42 (%87,5)	11 (%64,7)	
⁺ <i>Mann-Whitney U test</i>		⁺⁺ <i>Ki-kare test</i>		

Spontan grupta, Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre anne yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 26)

Spontan grupta, Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 26)

Spontan grupta, Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 26)

Spontan grupta, Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre doğum şekilleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo 26)

Tablo 27: İn vitro fertilizasyon grupta; Denver Gelişim Tarama Testi II Bulgularının Anne Yaşı, Gebelik Haftası, Doğum Tartısı ve Doğum Şekli ile Karşılaştırılması

		İVF Grup		⁺ <i>p</i>
		DGTT II Normal	DGTT II Anormal	
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne yaşı		30,12±5,43	28,00±4,15	0,304
Gebelik Haftası		33,94±2,74	34,22±1,85	0,983
Doğum tartısı (gr)		1951,96±419,54	1983,33±309,31	0,796
		n (%)	n (%)	
Doğum şekli	NSD	-	-	-
	C/S	51 (%100)	9 (%100)	
Gebelik Haftası	≤ 28	3 (%5,9)	0 (%0)	-
	28-32	11 (%21,6)	2 (%22,2)	
	32-37	37 (%72,5)	7 (%77,8)	
Doğum tartısı	≤ 1000	3 (%5,9)	0 (%0)	-
	1000-1500	3 (%5,9)	0 (%0)	
	1500-2500	45 (%88,2)	9 (%100)	

⁺Mann-Whitney U test

İn vitro fertilizasyon grubun DGTT II sonucuna göre gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); gebelik haftalarının dağılımı Tablo 27’de gösterilmektedir.

İn vitro fertilizasyon grubun DGTT II sonucuna göre doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); doğum tartısı dağılımları Tablo 27’de görülmektedir.

İn vitro fertilizasyon grubun DGTT II sonucuna göre anne yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

İn vitro fertilizasyon grupta olguların tamamı sezaryen ile doğurtulduğu için, DGTT II sonucu ve doğum şekli istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır.

Tablo 28: Tüm Olgularda, Denver Gelişim Tarama Testi II Sonucuna Göre Sosyoekonomik Düzey Skoru ve Poliklinik Takiplerine Gelme Sıklığı Değerlendirmesi

	DGTT II		⁺ <i>p</i>
	Normal	Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik düzey	29,97±3,12	30,23±2,37	0,704
	n (%)	n (%)	⁺⁺<i>p</i>
Poliklinik Takiplerine Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	12 (%12,1)	5 (%19,2)	0,752
Aralıklı Getiriliyor	14 (%14,1)	4 (%15,4)	
Düzenli Getiriliyor	47 (%47,5)	12 (%46,2)	
Takibe Alınmayan	26 (%26,3)	5 (%19,2)	

⁺Student t test

⁺⁺Ki-Kare test

Anormal DGTT II oluşmasında poliklinik izlem sayısının ve sosyoekonomik düzeyin istatistiksel anlamlı etkisi yoktur.

Tablo 29: Spontan Grupta; Denver Gelişim Tarama Testi II Sonucuna Göre Sosyoekonomik Düzey Skoru ve Poliklinik Takiplerine Gelme Sıklığı Değerlendirmesi

	Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
	DGTT II Normal	DGTT II Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik düzey	29,35±3,49	30,41±2,29	0,169
	n (%)	n (%)	⁺⁺<i>p</i>
Poliklinik Takiplerine Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	11 (%22,9)	4 (%23,5)	0,816
Aralıklı Getiriliyor	10 (%20,8)	2 (%11,8)	
Düzenli Getiriliyor	15 (%31,3)	7 (%41,2)	
Takibe Alınmayan	12 (%25,0)	4 (%23,5)	

⁺Mann-Whitney U test

⁺⁺Ki-Kare test

Spontan grupta; Anormal DGTT II oluşmasında poliklinik izlem sayısının ve sosyoekonomik düzeyin istatistiksel anlamlı etkisi yoktur.

Tablo 30: İn Vitro Fertilizasyon Grubta; Denver Gelişim Tarama Testi II Sonucuna Göre Sosyoekonomik Düzey Skoru ve Poliklinik Takiplerine Gelme Sıklığı Değerlendirmesi

	İVF Grup		⁺ <i>p</i>
	DGTT II Normal	DGTT II Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik düzey	30,57±2,63	29,89±2,62	0,363
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Poliklinik Takiplerine			
Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	1 (%2,0)	1 (%11,1)	0,223
Aralıklı Getiriliyor	4 (%7,8)	2 (%22,2)	
Düzenli Getiriliyor	32 (%62,7)	5 (%55,6)	
Takibe Alınmayan	14 (%27,5)	1 (%11,1)	
⁺ Mann-Whitney U test	⁺⁺ Ki-Kare test		

İn vitro fertilizasyon grubun DGTT II sonucuna göre sosyoekonomik düzey ortalamaları ve poliklinik takip oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 31: Tüm Olgularda, DGTT II Sonucuna Göre Apgar Skorları Değerlendirmesi

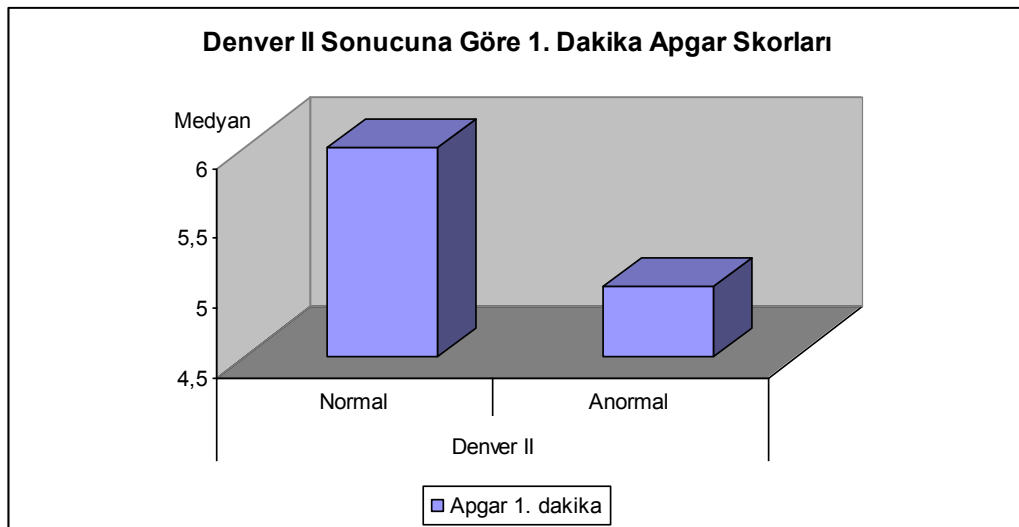
		DGTT II		p
		Normal	Anormal	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apgar 1. dakika		5,75±1,26 (6)	5,15±1,34 (5)	0,048*
Apgar 5. dakika		8,58±0,75 (9)	8,38±0,89 (9)	0,248
		n (%)	n (%)	
Apgar 1. dakika	< 4	5 (%5,1)	3 (%11,5)	
	4-7	91 (%91,9)	23 (%88,5)	
	≥ 8	3 (%3)	0 (%0)	
Apgar 5. dakika	≤ 7	10 (%10,1)	4 (%15,4)	
	> 7	89 (%89,9)	22 (%84,6)	

Mann Whitney U test

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucu anormal olan grubun 1. dakika apgar skoru, normal olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır ($p<0,05$).

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre 5. dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Apgar skorlarının 1.dk ve 5.dk sınıflanmış şekilleri Tablo 31’de görülmektedir.



Şekil 10: DGTT II bulgusuna göre 1. dakika apgar skorları dağılımı

Tablo 32: Spontan Grupta; DGTT II Sonucuna Göre Apgar Skorları Değerlendirmesi

		Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
		DGTT II	DGTT II	
		Normal	Anormal	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apgar 1. dakika		5,71±1,24	5,23±1,48	0,281
Apgar 5. dakika		8,42±0,77	8,23±0,90	0,470
		n (%)	n (%)	
Apgar 1. dakika	< 4	2 (%4,2)	2 (%11,8)	-
	4-7	45 (%93,8)	15 (%88,2)	
	≥ 8	1 (%2,1)	0 (%0)	
Apgar 5. dakika	≤ 7	7 (%14,6)	3 (%17,6)	-
	> 7	41 (%85,4)	14 (%82,4)	

⁺*Mann-Whitney U test*

Spontan grupta; DGTT II sonucuna göre 1.dakika ve 5.dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Apgar skorlarının DGTT II'ye göre dağılımları Tablo 32'de görülmektedir.

Tablo 33:İn Vitro Fertilizasyon Grupta; DGTT II Sonucuna Göre Apgar Skorları Değerlendirmesi

		İVF Grup		⁺ <i>p</i>
		DGTT II Normal	DGTT II Anormal	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apgar 1. dakika		5,80±1,30	5,00±1,12	0,080
Apgar 5. dakika		8,74±0,72	8,67±0,86	0,743
		n (%)	n (%)	
Apgar 1. dakika	< 4	3 (%5,9)	1 (%11,1)	
	4-7	46 (%90,2)	8 (%88,9)	-
	≥ 8	2 (%3,9)	0 (%0)	
•Apgar 5. dakika	≤ 7	3 (%5,9)	1 (%11,1)	
	> 7	48 (%94,1)	8 (%88,9)	-

⁺Mann-Whitney U test

İn vitro fertilizasyon grubun DGTT II sonucuna göre 1.dakika ve 5.dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 34: Tüm Olgularda, DGTT II Sonucuna Göre YBÜ’de Kalış Süresi ve Serviste Yatış Nedenlerinin Değerlendirmesi

	DGTT II		[▲] <i>p</i>
	Normal	Anormal	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
YBÜ Kalış Süresi (gün)	15,60±11,91 (10,50)	28,50±22,78 (21)	0,127
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Serviste Yatış Nedeni			
Solunum sıkıntısı	40 (%61,5)	10 (%55,6)	0,646
Hipoglisemi	21 (%32,3)	4 (%22,2)	0,409
Hiperbilirubinemi	15 (%23,7)	5 (27,7)	0,712
•Polisitemi	5 (%7,7)	1 (%5,6)	1,000
Erken sepsis	12 (%18,5)	4 (%22,2)	0,720
•EMR	2 (%3,1)	0 (%0)	1,000
Diğer	8 (%12,3)	3 (%16,7)	0,629
[▲] <i>Mann Whitney U test</i> ++ <i>Ki-Kare test</i> • <i>Fisher's Exact Ki-Kare test</i>			

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Denver II Gelişim Tarama Testi sonucuna göre serviste yatış nedenleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 35: Spontan Grupta; DGTT II Sonucuna Göre YBÜ’de Kalış Süresi ve Serviste Yatış Nedenlerinin Değerlendirmesi

	Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
	DGTT II Normal	DGTT II Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
YBÜ Kalış Süresi (gün)	13,50±11,46	32,20±23,37	0,065
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Serviste Yatış Nedeni			
Solunum sıkıntısı	22 (%75,9)	9 (%81,8)	0,687
Hipoglisemi	10 (%34,5)	3 (%27,3)	0,664
Hiperbilirubinemi	7 (%24,3)	4 (%36,4)	0,514
•Polisitemi	2 (%6,9)	0 (%0)	1,000
Erken sepsis	5 (%17,2)	3 (%27,3)	0,479
EMR	-	-	-
Diğer	4 (%13,8)	3 (%27,3)	0,316
⁺ <i>Mann-Whitney U test</i> ⁺⁺ <i>Ki-Kare test</i> • <i>Fisher’s Exact Ki-Kare test</i>			

Spontan grubun DGTT II sonucuna göre yoğun bakımda kalış süreleri ve serviste yatış nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 36: İn Vitro Fertilizasyon; DGTT II Sonucuna Göre YBÜ’de Kalış Süresi ve Serviste Yatış Nedenlerinin Değerlendirmesi

	İVF Grup		<i>p</i>
	DGTT II	DGTT II	
	Normal	Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
YBÜ Kalış Süresi (gün)	17,70±12,60	-	-
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Serviste Yatış Nedeni			
•Solunum sıkıntısı	18 (%50,0)	1 (%14,3)	0,112
Hiperbilirubinemi	8 (%22,2)	1 (%14,3)	0,642
Hipoglisemi	11 (%30,6)	1 (%14,3)	0,380
•Polisitemi	3 (%8,3)	1 (%14,3)	0,523
Erken sepsis	7 (%19,4)	1 (%14,3)	0,748
•EMR	2 (%5,6)	0 (%0)	1,000
•Diğer	4 (%11,1)	0 (%0)	1,000
⁺⁺ <i>Ki-Kare test</i> • <i>Fisher’s Exact Ki-Kare test</i>			

İn vitro fertilizasyon grupta DGTT II sonucuna göre serviste yatış nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

NÖROLOJİK MUAYENEYE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Tablo 37: Tüm Olgularda; Nörolojik Muayeneye Göre Anne Yaşı, Gebelik Haftası, Doğum Tartısı ve Doğum Şekli Karşılaştırması

		Nörolojik Muayene		⁺ <i>p</i>
		Normal	Anormal	
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne Yaşı		28,80±5,48	26,42±4,66	0,128
Gebelik Haftası		33,80±2,40	33,93±3,02	0,858
Doğum Tartısı (gr)		1869,55±386,27	1902,14±402,09	0,771
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Doğum	NSD	7 (%7,8)	4 (%28,6)	0,019*
Şekli	C/S	83 (%92,2)	10 (%71,4)	
Doğum	≤ 1000	4 (%4,4)	0 (%0)	
	1000-1500	12 (%13,3)	2 (%14,3)	
	1500-2500	74 (%82,2)	12 (%85,7)	
Gebelik	≤ 28	3 (%3,3)	2 (%14,3)	
	28-32	25 (%27,8)	2 (%14,3)	
	32-37	62 (%68,9)	10 (%71,4)	

+ Student t test

++ Ki-Kare test

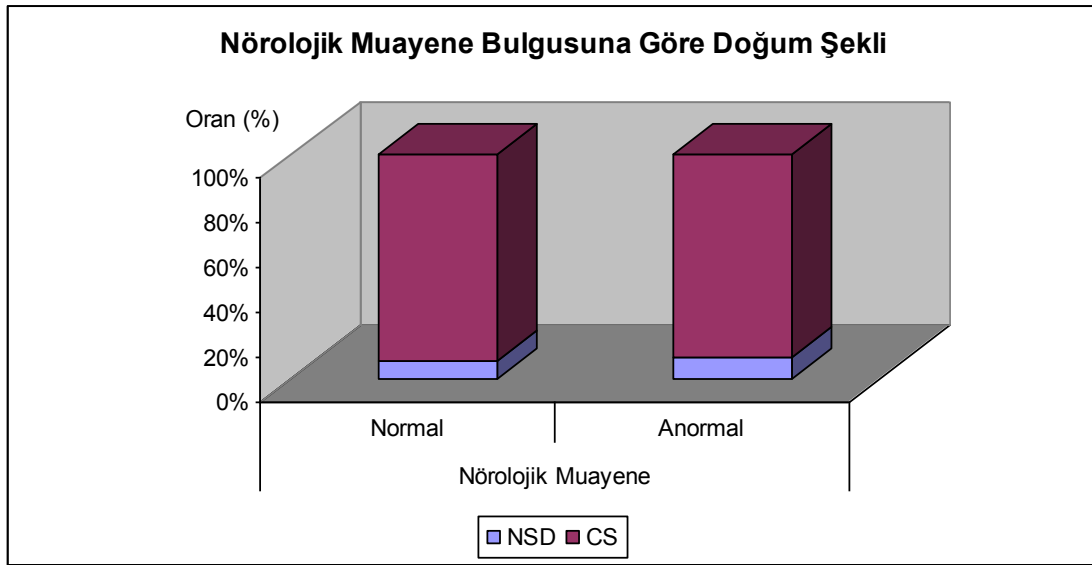
**p*<0,05

Nörolojik muayene sonucuna göre anne yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05).

Nörolojik muayene sonucuna göre gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05). Nörolojik muayeneye göre gebelik haftası gruplarının dağılımı Tablo 37'de görülmektedir.

Nörolojik muayene sonucuna göre doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05). Nörolojik muayeneye göre doğum tartılarının sınıflamaları Tablo 37'de görülmektedir.

Nörolojik muayene sonucu anormal olan olguların oranı normal doğum olan grupta yüksektir ve sezaryen ile doğum olan grupla istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (*p*<0,05).



Şekil 11: Nörolojik muayene bulgusuna göre doğum şekli dağılımı

Tablo 38: Spontan Grupta; Nörolojik Muayeneye Göre Anne Yaşı, Gebelik Haftası, Doğum Tartısı ve Doğum Şekli Karşılaştırması

Spontan Grup				
		Nörolojik Muayene Normal	Nörolojik Muayene Anormal	⁺ p
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne Yaşı		28,27±5,31	24,80±3,55	0,047*
Gebelik Haftası		34,09±2,06	34,00±3,50	0,384
Doğum Tartısı (gr)		1858,49±367,17	1879,00±439,66	0,861
		n (%)	n (%)	⁺⁺ p
Doğum Şekli	NSD	7 (%15,6)	4 (%40,0)	0,080
	C/S	38 (%84,4)	6 (%60,0)	
Doğum Tartısı (gr)	≤ 1000	1 (%2,2)	0 (%0)	-
	1000-1500	9 (%20,0)	2 (%20,0)	
	1500-2500	35 (%77,8)	8 (%80,0)	
Gebelik Haftası	≤ 28	0 (%0)	2 (%20,0)	-
	28-32	13 (%28,9)	1 (%10,0)	
	32-37	32 (%71,1)	7 (%70,0)	

⁺Mann Whitney U test

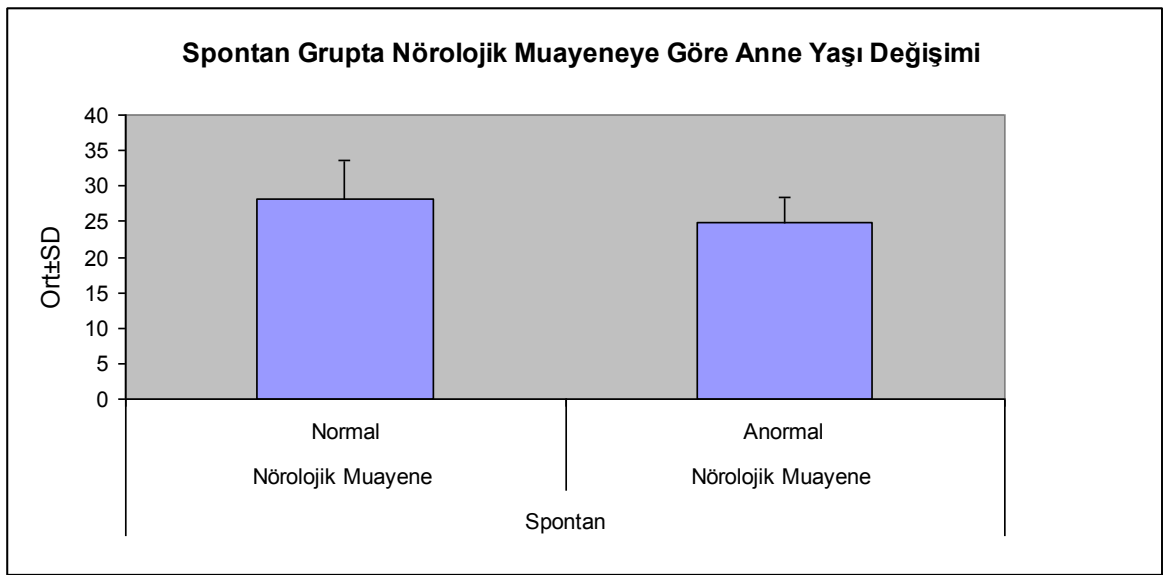
⁺⁺Ki-Kare test

****p<0,01**

Spontan grupta; nörolojik muayene sonucuna göre gebelik haftaları ve doğum şekilleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Spontan grupta; nörolojik muayene sonucuna göre doğum tartıları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Nörolojik muayene sonucuna göre doğum tartısı dağılımları Tablo 38’de görülmektedir

Spontan grupta; nörolojik muayene sonucu anormal olan grubun anne yaşı ortalaması normal gruba göre anlamlı şekilde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 12: Spontan grupta nörolojik muayeneye göre anne yaşı değişimi

Tablo 39: İn Vitro Fertilizasyon Grubunda; Nörolojik Muayeneye Göre Anne Yaşı, Gebelik Haftası, Doğum Tartısı ve Doğum Şekli Karşılaştırılması

		İVF Grup		⁺ <i>p</i>
		Nörolojik Muayene Normal	Nörolojik Muayene Anormal	
		Ort±SD	Ort±SD	
Anne Yaşı		29,33±5,65	30,50±5,06	0,728
Gebelik Haftası		33,51±2,69	33,75±1,71	0,970
Doğum Tartısı (gr)		1880,22±408,35	1960,00±338,33	1,000
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Doğum Şekli	NSD	-	-	-
	C/S	45 (%100)	4 (%100)	-
Doğum Tartısı (gr)	≤ 1000	3 (%6,7)	0 (%0)	-
	1000-1500	3 (%6,7)	0 (%0)	
	1500-2500	39 (%86,7)	4 (%100)	
Gebelik Haftası	≤ 28	3 (%6,7)	0 (%0)	-
	28-32	12 (%26,7)	1 (%25,0)	
	32-37	30 (%66,7)	3 (%75,0)	

⁺Mann Whitney U test

⁺⁺Ki-Kare test

İn vitro fertilizasyon grubunda, nörolojik muayene sonucuna göre anne yaşı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

İn vitro fertilizasyon grubunda, nörolojik muayene sonucuna göre gebelik haftaları ve doğum tartısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

İn vitro fertilizasyon grubunda, olguların tamamı C/S ile doğurtulduğu için, nörolojik muayene sonucu ve doğum şekli istatistiksel olarak karşılaştırılmamıştır.

Tablo 40: Tüm Olgularda; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre Sosyoekonomik Düzey Skoru ve Poliklinik Takibi Değerlendirmesi

	Nörolojik Muayene		⁺ <i>p</i>
	Normal	Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik düzey	29,84±3,07	30,64±2,56	0,359
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Poliklinik Takiplerine			
Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	12 (%13,3)	2 (%14,3)	0,331
Aralıklı Getiriliyor	17 (%18,9)	1 (%7,1)	
Düzenli Getiriliyor	46 (%51,1)	6 (%42,9)	
Takibe Alınmayan	15 (%16,7)	5 (%35,7)	

⁺Student t test

⁺⁺Ki-Kare test

Nörolojik muayene sonucuna göre sosyoekonomik düzey skorları ve poliklinik takiplerine gelme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 41: Spontan Grupta; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre Sosyoekonomik Düzey Skoru ve Poliklinik Takibi Değerlendirmesi

	Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
	Nörolojik Muayene Normal	Nörolojik Muayene Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik düzey	29,29±3,41	30,80±2,10	0,104
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Poliklinik Takiplerine			
Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	10 (%22,2)	2 (%20,0)	0,336
Aralıklı Getiriliyor	11 (%24,4)	1 (%10,0)	
Düzenli Getiriliyor	17 (%37,8)	3 (%30,0)	
Takibe Alınmayan	7 (%15,6)	4 (%40,0)	

⁺Mann Whitney U test

⁺⁺Ki-Kare test

**p*<0,05

Spontan grupta, nörolojik muayene sonucuna göre sosyoekonomik düzey ve poliklinik takiplerine gelme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 42: İn Vitro Fertilizasyon Grupta; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre Sosyoekonomik Düzey Skoru ve Poliklinik Takibi Değerlendirmesi

	İVF Grup		⁺ <i>p</i>
	Nörolojik Muayene	Nörolojik Muayene	
	Normal	Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sosyoekonomik düzey	30,40±2,62	30,25±3,86	0,507
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Poliklinik Takiplerine			
Getirilme Sıklığı			
Hiç Getirilmemiş	2 (%4,4)	0 (%0)	0,831
Aralıklı Getiriliyor	6 (%13,3)	0 (%0)	
Düzenli Getiriliyor	29 (%64,4)	3 (%75,0)	
Takibe Alınmayan	8 (%17,8)	1 (%25,0)	
⁺ Mann Whitney U test		⁺⁺ Ki-Kare test	

İn vitro fertilizasyon grubunda, nörolojik muayene sonucuna göre sosyoekonomik düzeyler ve poliklinik takiplerine gelme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 43: Tüm Olgularda; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre Apgar Skorları Değerlendirmesi

		Nörolojik Muayene		<i>p</i>
		Normal	Anormal	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apgar 1. dakika		5,43±1,28 (5)	5,93±1,21 (5,5)	0,236
Apgar 5. dakika		8,50±0,84 (9)	8,57±0,64 (9)	0,952
		n (%)	n (%)	
Apgar 1. Dakika	<4	8 (%8,9)	0 (%0)	
	4-7	82 (%91,1)	13 (%92,9)	
	≥8	0 (%0)	1 (%7,1)	
Apgar 5. Dakika	≤7	13 (%14,4)	1 (%7,1)	
	>7	77 (%85,6)	13 (%92,9)	

Mann Whitney U test

Nörolojik muayene sonucuna göre 1. dakika ve 5.dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Nörolojik muayeneye göre Apgar 1.dk ve 5.dk skorlarının dağılımı Tablo 43’de görülmektedir.

Tablo 44: Spontan Grupta; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre Apgar Skorları Değerlendirmesi

		Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
		Nörolojik Muayene	Nörolojik Muayene	
		Normal	Anormal	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apgar 1. dakika		5,40±1,32	6,10±1,28	0,076
Apgar 5. dakika		8,33±0,88	8,50±0,71	0,462
		n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Apgar 1. Dakika	<4	4 (%8,9)	0 (%0)	
	4-7	41 (%91,1)	9 (%90,0)	-
	≥8	0 (%0)	1 (%10,0)	
Apgar 5. Dakika	≤7	9 (%20,0)	1 (%10,0)	
	>7	36 (%80,0)	9 (%90,0)	-

⁺*Mann Whitney U test*

⁺⁺*Ki-Kare test*

Spontan grupta, nörolojik muayene sonucuna göre 1. dakika ve 5.dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Nörolojik muayeneye göre 1.dakika ve 5.dakika Apgar skorlarının dağılımı Tablo 44’te görülmektedir.

Tablo 45: İn Vitro Fertilizasyon Grupta; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre Apgar Skorları Değerlendirmesi

İVF Grup				
		Nörolojik Muayene	Nörolojik Muayene	⁺ <i>p</i>
		Normal	Anormal	
		Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
Apgar 1. dakika		5,47±1,25	5,50±1,00	0,538
Apgar 5. dakika		8,67±0,77	8,75±0,50	0,538
		n (%)	n (%)	<i>p</i>
Apgar 1. Dakika	<4	4 (%8,9)	0 (%0)	-
	4-7	41 (%91,1)	4 (%100)	
	≥8	-	-	
Apgar 5. Dakika	≤7	4 (%8,9)	0 (%0)	-
	>7	41 (%91,1)	4 (%100)	

⁺Mann Whitney U test

İn vitro fertilizasyon grupta, nörolojik muayene sonucuna göre 1. dakika ve 5.dakika apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

İn vitro fertilizasyon grupta, nörolojik muayeneye göre 1.dakika ve 5.dakika Apgar skorlarının dağılımı Tablo 45’de görülmektedir.

Tablo 46: Tüm Olgularda, Nörolojik Muayene Sonucuna Göre YBÜ’de Kalış Süresi ve Serviste Yatış Nedenleri Değerlendirmesi

Serviste Yatış Nedenleri	Nörolojik Muayene		[▲] <i>p</i>
	Normal	Anormal	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
YBÜ’de Kalış (gün)	16,52±12,41 (11)	33,33±31,07 (24)	0,395
	n (%)	n (%)	⁺⁺<i>p</i>
Serviste Yatış Nedeni			
•Solunum Sıkıntısı	47 (%61,8)	3 (%42,9)	0,488
Hipoglisemi	24 (%31,6)	1 (%14,3)	0,340
•Polisitemi	6 (%7,9)	0 (%0)	1,000
Hiperbilirubinemi	17 (%22,4)	3 (%42,9)	0,225
Erken Sepsis	14 (%18,4)	2 (%28,6)	0,515
•EMR	2 (%2,6)	0 (%0)	1,000
Diğer	9 (%11,8)	2 (%28,6)	0,212
[▲] <i>Mann Whitney U test</i> ++ <i>Ki-Kare test</i> • <i>Fisher's Exact Ki-Kare test</i>			

Nörolojik muayene sonucuna göre yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Nörolojik muayene sonucuna göre serviste yatış nedenleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Tablo 47: Spontan Grupta; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre YBÜ’de Kalış Süresi ve Serviste Yatış Nedenleri Değerlendirmesi

	Spontan Grup		⁺ <i>p</i>
	Nörolojik Muayene	Nörolojik Muayene	
	Normal	Anormal	
	Ort±SD	Ort±SD	
YBÜ’de Kalış (gün)	16,33±13,17	33,33±31,07	0,385
	n (%)	n (%)	⁺⁺ <i>p</i>
Serviste Yatış Nedeni			
•Solunum Sıkıntısı	28 (%77,8)	3 (%75,0)	1,000
•Hipoglisemi	12 (%33,3)	1 (%25,0)	1,000
•Polisitemi	2 (%5,6)	0 (%0)	1,000
•Hiperbilirubinemi	8 (%22,2)	3 (%75,0)	0,056
•Erken Sepsis	6 (%16,7)	2 (%50,0)	0,172
EMR	-	-	-
•Diğer	5 (%13,9)	2 (%50,0)	0,134
[▲] <i>Mann Whitney U test</i>	⁺⁺ <i>Ki-Kare test</i>	● <i>Fisher’s Exact Ki-Kare test</i>	

Spontan grubun nörolojik muayene sonucuna göre yoğun bakımda kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Spontan grubun nörolojik muayene sonucuna göre serviste yatış nedenleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 48: İn Vitro Fertilizasyon Grupta; Nörolojik Muayene Sonucuna Göre YBÜ’de Kalış Süresi ve Serviste Yatış Nedenleri Değerlendirmesi

	İVF Grup		<i>p</i>
	Nörolojik Muayene	Nörolojik Muayene	
	Normal	Anormal	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
YBÜ’de Kalış (gün)	17,00±12,17	-	-
	n (%)	n (%)	⁺⁺<i>p</i>
Serviste Yatış Nedeni			
•Solunum Sıkıntısı	19 (%47,5)	2 (%66)	0,243
•Hipoglisemi	12 (%30,0)	1 (%33)	0,548
•Polisitemi	4 (%10,0)	0 (%0)	1,000
•Hiperbilirubinemi	9 (%22,5)	0 (%0)	1,000
•Erken Sepsis	8 (%20,0)	0 (%0)	1,000
•EMR	2 (%5,0)	0 (%0)	1,000
•Diğer	4 (%10,0)	0 (%0)	1,000

İn vitro fertilizasyon grubun nörolojik muayene sonucuna göre serviste yatış nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Spontan gruptan 14, İVF gruptan 23 olgu olmak üzere toplam 37 olgunun nörolojik muayenesi, DGTT II değerlendirme ve kranyal USG’si normal saptanmıştır. İVF grupta bir olgunun her üç değerlendirmesinde anormal bulgular saptanırken, spontan grupta her üç değerlendirme anormal olan olgu yoktur. Olguların kranyal USG, nörolojik muayene ve DGTT II bulgularına göre dağılımı Tablo 49’da gösterilmiştir.

Tablo 49: Olguların Kranyal USG, Nörolojik Muayene ve DGTT II Bulguları ve Gruplara Göre Dağılımı

Spontan Olgular					İn Vitro Fertilizasyon Olgular					Tüm Olgular	
Nörolojik Muayene	DGTT II	Kranyal USG	N	%	Nörolojik Muayene	DGTT II	Kranyal USG	N	%	N	%
Normal	Normal	Normal	14	21,53	Normal	Normal	Normal	23	38,33	37	29,6
Normal	Normal	Anormal	-	-	Normal	Normal	Anormal	2	3,33	2	1,6
Normal	Normal	Yok	29	44,61	Normal	Normal	Yok	24	40	53	42,4
Normal	Anormal	Normal	5	7,69	Normal	Anormal	Normal	3	5	8	6,4
Normal	Anormal	Yok	7	10,76	Normal	Anormal	Yok	4	6,66	11	8,8
Normal	Anormal	Anormal	-	-	Normal	Anormal	Anormal	-	-	-	
Anormal	Normal	Normal	2	3,07	Anormal	Normal	Normal	1	1,66	3	2,4
Anormal	Normal	Anormal	-	-	Anormal	Normal	Anormal	-	-	-	
Anormal	Normal	Yok	3	4,61	Anormal	Normal	Yok	1	1,66	4	3,2
Anormal	Anormal	Normal	2	3,07	Anormal	Anormal	Normal	1	1,66	3	2,4
Anormal	Anormal	Anormal	-	-	Anormal	Anormal	Anormal	1	1,66	1	0,8
Anormal	Anormal	Yok	3	4,61	Anormal	Anormal	Yok	-	-	3	2,4
Toplam			65	100	Toplam			60	100	125	100

Tablo 50: Kranyal USG Sonuçlarına Göre Nörolojik Muayene Değerlendirmesi

		Kranyal USG						<i>p</i>
		Anormal		Normal		<i>Toplam</i>		
		n	%	n	%	<i>n</i>	%	
Nörolojik muayene	Anormal	1	1,9	6	11,1	7	13,0	0,289
	Normal	2	3,7	45	83,3	47	87,0	
	<i>Toplam</i>	3	5,6	51	94,4	54	100	
Sensitivite				33,33				
Spesifisite				88,24				
Pozitif prediktif değer				14,28				
Negatif prediktif değer				95,74				

Mc Nemar test uygulandı

Kranyal USG sonuçlarına göre, nörolojik muayene incelendiğinde iki ölçüm yöntemi arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Cohen Kappa Uyum oranı (tesadüfi olmayan uyum) 0,133 olarak saptanmıştır. Kranyal USG’de olguların %5,6’sında anormal bulgu görülürken; nörolojik muayenede anormallik saptanan olgu oranı %13’tür.

Kranyal USG’de anormallik saptanan 3 (%5,6) olgunun, nörolojik muayenesinde sadece 1 (% 1,9) olguda aynı şekilde anormallik saptanıp; diğer olgular normal saptandığından testin duyarlılığı % 33,33 olarak; özgüllüğü % 88,24 olarak bulunmuştur. Pozitif kestirim değeri ise %14,28 ve negatif kestirim değeri ise %95,74 olarak görülmektedir.

Tablo 51: Kranyal USG Sonuçlarına Göre DGTT II Değerlendirmesi

		Kranyal USG						<i>p</i>
		Anormal		Normal		<i>Toplam</i>		
		n	%	n	%	n	%	
DGTT II	Anormal	1	1,9	11	20,4	12	22,2	0,022*
	Normal	2	3,7	40	74,1	42	77,8	
	Toplam	3	5,6	51	94,4	54	100	
Sensitivite			33,33					
Spesifisite			78,43					
Pozitif prediktif değ�r			8,33					
Negatif prediktif değ�r			95,24					

* $p < 0,05$ *Mc Nemar test uygulandı*

Kranyal USG sonuçlarına göre, DGTT II incelemesi yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olduğu görülmektedir ($p < 0,05$). Cohen Kappa Uyum oranı (tesadüfi olmayan uyum) 0,049 olarak saptanmıştır. Kranyal USG’de olguların %5,6’sında anormal bulgu görülürken; DGTT II değerlendirmesinde olguların %22,2’sinde anormal bulgu saptanmıştır.

Kranyal USG’de anormal bulgu gözlenen 3 (%5,6) olgunun DGTT değerlendirmesinde sadece 1 (% 1,9) olgu geri saptanmış olup; diğer olgular normal olarak saptandığından testin duyarlılığı % 33,33 olarak; özgüllüğü % 78,43 olarak bulunmuştur. Pozitif kestirim değeri ise %8,33 ve negatif kestirim değeri ise %95,24 olarak görülmektedir.

Tablo 52: DGTT II Sonuçlarına Göre Nörolojik Muayene Değerlendirmesi

		DGTT II						<i>p</i>
		Anormal		Normal		Toplam		
		n	%	n	%	<i>n</i>	%	
Nörolojik Muayene	Anormal	7	5,6	7	5,6	14	11,2	0,029*
	Normal	19	15,2	92	73,	111	88,8	
	Toplam	26	20,8	99	79,2	125	100	
Sensitivite			26,92					
Spesifisite			92,93					
Pozitif prediktif değer			50,00					
Negatif prediktif değer			82,88					

* $p<0,05$ *Mc Nemar test uygulandı*

Denver II Gelişim Tarama Testi sonuçlarına göre nörolojik muayene incelemesi yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Cohen Kappa Uyum oranı (tesadüfi olmayan uyum) 0,239 olarak saptanmıştır. Denver II Gelişim Tarama Testinde olguların %20,8’inde anormal bulgu görülürken; nörolojik muayene yönteminde ise olguların %11,2’inde anormal bulgu saptanmıştır.

Denver II Gelişim Tarama Testi’nde gerilik saptanan 26 (%20,8) olgunun 7 (% 5,6)’sinde nörolojik muayenede anormal bulgu saptanırken, diğer olgular normal olarak saptanmış olduğundan testin duyarlılığı % 26,92 olarak; özgüllüğü % 92,93 olarak saptanmıştır. Pozitif kestirim değeri ise %50,0 ve negatif kestirim değeri ise %82,88 olarak görülmektedir.

Duyarlılık (Sensitivite): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Spesifisite): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun gerçekten sağlıklı olma olasılığıdır

TARTIŞMA

Çoğul gebelik oranları dünyanın çeşitli ülkelerinde farklı oranlar göstermekle beraber son yıllarda ikiz ve yüksek sayılı çoğul gebeliklerin sayısı hızla artmıştır. Bu artıştaki en önemli faktör yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesi ve yaygınlaşmasıdır. Çocuk sahibi olma yaşının otuzlu yaşların üzerine çıkması ve buna bağlı olarak infertile oranlarının artmasından dolayı yardımcı üreme teknikleri daha sık kullanılmaktadır (28,29). Gelişmiş ülkelerdeki İVF oranı %2-4 arasında değişmektedir (3). National Vital Statistics'in 2005 yılı raporuna göre ikiz doğum oranı 2005 yılında 2004 yılında da olduğu gibi her 1000 doğumda 32.2 ikiz olarak saptanmıştır. İkiz doğum oranı 1990 ve 2004 yılları arasında sürekli olarak yıllık ortalama %3' lük bir artışla toplam %42 ve 1980 yılından beri toplam %70 artmıştır. Üçüz ve daha fazla sayıdaki çoğul gebelik oranı 2005 yılında 100000 canlı doğumda 161.8 olarak rapor edilmiştir (5). Çoğul gebelikler hem anne hem fetus için risk oluşturmaktadır ve gebelik ile ilişkili komplikasyonların ve maternal risklerin en fazla görülebileceği durumdur (42,43). National Vital Statistics'in raporuna göre 2004 yılında çoğul gebelikler tüm canlı doğumların %3'ü olmasına rağmen tüm bebek ölümlerin %15'ini oluşturmaktadır (44).

Preterm doğum hızı yıllar içinde artmaktadır ve bu artışın en önemli nedenlerinden biri yardımcı üreme tekniklerine bağlı olarak artan çoğul gebeliklerdir. Erken doğum, çoğul gebelikte perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasında gelir (4). Tüm dünyada yenidoğan mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni düşük doğum ağırlığı (DDA), prematürite, ve konjenital malformasyonlardır (8). Perinatal ve neonatal tıp alanındaki gelişmeler ile özellikle 28. haftadan önce doğan prematüre bebeklerin yaşam oranları artış göstermiştir. Her ne kadar bu bebekler tüm doğumların ancak küçük bir kısmını oluştursa da, bu bebeklerde mortalite, morbidite, tıbbi bakım masrafları, uzun dönem problemler (serebral palsy, öğrenme bozukluğu, okul başarısında yetersizlik, v.b.) oldukça yüksek oranda görülmektedir (11). Prematüre yenidoğanların uzun süreli izleminde ortaya çıkabilecek birçok gelişimsel sorun vardır. Bunlar serebral palsy, mental retardasyon, körlük, sağırılık, epilepsi gibi majör nörolojik sorunlardan işitsel ve görsel sorunlar, konuşma, öğrenme, dikkat ve davranış bozuklukları, hiperaktiviteye kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (13). Son çalışmalar prematürelerde gelişimin biyolojik risk faktörlerinin yanı sıra sosyodemografik ve çevresel etmenlerden de etkilendiği göstermektedir (17).

Prematüre bebek izlemi, multidisipliner bir iştir ve ideal izlem programları her türlü medikal, sosyal ve eğitim destek programlarını, erken taburculuk döneminde ev ziyaretlerini, aile destek gruplarını, erken çocukluk çağı gelişimsel destek uygulamalarını içermelidir (193). Bu çocukların bedensel, nörolojik gelişimsel, duygusal, psikososyal potansiyellerinin en iyi duruma getirilebilmesi için izlemde ortaya çıkabilecek sorunların erken tanısı ve yönlendirmenin yapılması, desteklerin sağlanması önem taşımaktadır (18).

Yardımcı üreme tekniklerinin amacı sağlıklı bir çocuk doğurtmaktır ancak çoğul gebelik ile ilişkili riskler bunu zorlaştırmaktadır. Yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen çoğul gebeliklerin perinatal sonuçları devam eden bir tartışma konusudur. Bir çok nedenden dolayı yardımcı üreme teknikleri çocukların sağlığı ve gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmektedir ve bu çocuklara uzun süreli izlem önerilmektedir (215). Bu nedenle gelişmiş ülkelerde uzun dönem morbidite ve nörogelişimsel izlem ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır, ancak ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde uzun dönem izlem ile ilgili yeterince çalışma ve veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda İVF ve spontan çoğul gebelikler sonucu meydana gelen prematüre bebeklerin, düzeltilmiş 24-36. aylarda nörogelişimsel durumunun değerlendirilmesi, somatik büyüme özelliklerinin sorgulanması, grupların bu özellikleri bakımından karşılaştırılması, majör ve minör nörolojik sekellerin ve bunlara neden olan perinatal risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Bunun için çalışmaya alınan olguların prenatal, natal, postnatal özellikleri ve sosyoekonomik düzeyleri detaylı olarak incelendi. Olgulara ayrıntılı fizik ve nörolojik muayene yapıldı. İn vitro fertilizasyon grubunda 60, spontan gebelik grubunda 65 prematürenin 24-36 ay içinde, hastaneye yatış sayıları, yatış nedenleri, somatik büyüme özellikleri ve nörogelişimsel durumu değerlendirildi. Olguların nörogelişimsel durumunu değerlendirmede; araştırmacı tarafından nörolojik muayene ve Kaba Motor İşlev Ölçeği değerlendirmesi, gelişimsel pediatri uzmanı tarafından Denver Gelişimsel Tarama Testi II yapıldı. Gerekli durumlarda ileri tektik ve kranyal görüntüleme yöntemleri kullanıldı.

Anneye ait özellikler incelendiğinde; anne yaşı ortalaması ve gebelik sırasında hastalık görülme sıklığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Çalışma grubunun anne yaşı ortalaması, spontan gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Pinborg ve ark. (216) ve Güney ve ark.(217) çalışmalarında,

yardımcı üreme teknikleri kullanılan gebelerin anne yaşı ortalamasının, spontan gebelerin anne yaşı ortalamasından yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Manoura ve ark. (218) 73'ü İVF, 148'i spontan olmak üzere toplam 221 ikiz gebeliği retrospektif olarak inceleyerek, neonatal ve perinatal sonuçlarını karşılaştırmıştır. Hem anne yaşı ortalamasının, hem de sezaryen oranının çalışma grubunda (İVF ikiz gebelikler) spontan gruptan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hansen ve ark. (219) Batı Avusturalya'da 1994-2000 yılları arasında doğan tüm ikiz çocukların (700 YÜT, 4097 spontan ikiz) perinatal özelliklerini ve hayatın ilk 3 yılında hastaneye başvurma özelliklerini incelemiş, YÜT sonucu ikizlerin anne yaşı ortalamasını spontan ikizlerin anne yaşı ortalamasından yüksek saptamıştır. Spontan grupta annelerde gebelik sırasında hastalık saptanmaz iken, İVF grubunda gebelerin ikisinde gestasyonel diabetes mellitus (GDM), dördünde preeklampsi, ikisinde de hipotiroidi saptanmıştır. İn vitro fertilizasyon grubunda annede gebelik sırasında hastalık görülme oranı spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Güney ve arkadaşlarının (217) çalışmasında YÜT ve spontan ikiz gebelere ait hastalıklar incelendiğinde anlamlı fark bulunamamıştır. Tallo ve ark. (220) anne yaşı, fetüs sayısı ve diğer risk faktörleri benzer olan spontan ve İVF gebelerde yaptığı çalışmada, İVF gebelerde gestasyonel hipertansiyon sıklığını artmış olarak bildirmiştir. Maman ve ark. (221) İVF ve spontan tekil gebeliklerde benzer sonuçlar bildirmiştir. Allen ve ark. (222) 2006 yılındaki çalışmalarında Kanada'da YÜT ile gebe kalan kadınlarda gestasyonel hipertansiyon ve gestasyonel diyabet oranını yüksek saptamıştır. Ancak Güney ve ark. (217), Minakami ve ark. (223), ve Koudstaal ve ark. (224) YÜT ve spontan ikiz gebelikleri karşılaştırdıkları çalışmalarda anneye ait hastalıklar açısından anlamlı fark bulunamamışlardır.

Gruplara göre olguların demografik özellikleri incelendiğinde doğum şekli ve düzeltilmiş yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Normal spontan doğum görülen olguların tamamı spontan grupta iken, İVF grubun tamamı C/S ile doğurtulmuştur. Çalışmamızda sezaryen oranı İVF gebeliklerde %100, spontan gebeliklerde %18.4 olarak saptanmıştır. Tüm çoğul gebeliklerdeki sezaryen oranı literatür ile uyumlu olarak yüksek bulunmuş (25) ve gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Pinborg ve ark. (216) YÜT kullanılan 3438 ve spontan gebelikten olan 10362 ikizi karşılaştırdıkları çalışmalarında, sezaryen oranını YÜT kullanılan grupta %52.9, spontan grupta %42.7

olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde Süleyman Demirel Üniversitesi'nden Güney ve ark. (217) 52 İVF ikiz, 104 spontan ikiz gebeliği perinatal sonuçları yönünden karşılaştırmıştır. Bu çalışmada sezaryen oranı İVF ikizlerde % 84, spontan ikizlerde % 67 saptanmış ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Tawheed ve ark.(225) 39 İVF ve 85 spontan gebeliğin perinatal sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, sezaryen oranını spontan grupta %33, İVF grupta %94 olarak saptamıştır. Baxi ve ark. (226) spontan ve İVF çoğul gebeliklerin perinatal sonuçlarını karşılaştırdığı çalışmalarında; sezaryen oranının İVF çoğul gebeliklerde daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. İn vitro fertilizasyon gebelikler sonucu doğan bebeklerin kıymetli bebek olması, ailelerinin beklenti ve anksiyetelerinin çok yüksek olması; bu gebeliklerde sezaryen doğumun daha sık tercih edilmesine neden olmaktadır (218). Çalışmamızda olguların gebelik haftası 26 ile 37 hafta arasında değişmekte olup, ortalaması $34,18 \pm 2,44$ hafta idi. Otuz iki hafta altındaki prematürelerin dağılımı yaklaşık %25 idi. Doğum ağırlığı ortalaması $1932,45 \pm 385,87$ (800-2490 gr) olan prematürelerin ortalama %15'i 1500 gr. altındaydı. Manoura ve ark. (220) İVF ve spontan ikizlerin perinatal özelliklerini karşılaştırdığı çalışmada 1500 gr. altında doğum oranı %12.1, 34.gebelik haftasından önce doğum oranı %25.3 olarak bildirilmiştir. Pinborg ve ark. (216) spontan ve YÜT ikizlerini karşılaştırdığı çalışmada 32. gebelik haftasından önce doğum oranı YÜT grupta %8.5, spontan grupta %7.8; 1500 gr. altında doğum oranı YÜT grupta %7.5, spontan grupta %6.8 saptanmıştır. Değerlendirme sırasında spontan grubun düzeltilmiş yaş ortalaması $29,74 \pm 2,38$, İVF grubun ise $27,86 \pm 2,81$ ay saptanmıştır ($p=0,001$). Spontan grubun düzeltilmiş yaş ortalamasının İVF gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde büyük saptanması, spontan grubun gebelik haftası ortalamasının daha yüksek olmasına bağlanmıştır. Bonduelle ve arkadaşlarının (227) Avrupa'dan beş ulusun katıldığı kontrollü kohort çalışmasında 437 İVF, 540 ICSI ve 538 spontan gebelik sonucu doğan bebek konsepsiyonlarına göre sınıflandırılarak karşılaştırılmıştır. Gebelik haftası ortalaması ICSI grupta 39.2, İVF grupta 39.2, spontan grupta 39.7 olarak saptanmıştır. Pinborg ve ark. (216), ve Güney ve ark. (217) çalışmalarında İVF ikiz gebeliklerin ortalama doğum ağırlığı ve gebelik haftasını spontan ikiz gebeliklerden daha düşük saptanmıştır. Tallo ve ark.(220) ve Koudstaal ve ark. (224) İVF gebeliklerde preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini artmış olarak bildirmiştir. Spontan gebelik sonucu doğan 116, ve İVF gebelik sonucu doğan 116 bebeğin (tekil-çoğul) karşılaştırıldığı çalışmada

Brandes ve ark. (228) İVF bebeklerinin ortalama doğum ağırlığı ve doğum haftasını spontan gruptan daha düşük saptamışlardır. Baxi ve ark. (226) çalışmasında da YÜT çoğul gebeliklerin doğum ağırlığı ve gebelik haftası ortalaması spontan çoğul gebeliklerden düşük saptanmıştır. Bowen ve ark.(229) çalışmasında, 89 ICSI, 84 İVF ve 80 spontan çoğul ve tekil gebelikler incelenerek ortalama gebelik haftası ve ortalama doğum ağırlığı açısından gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda grupların cinsiyet dağılımı, doğum tartısı ve gebelik haftası ortalaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır, ancak spontan grubun ortalama gebelik haftası, İVF grubun ortalama doğum ağırlığı daha yüksek saptanmıştır. Birçok çalışmada olduğu gibi İVF gebeliklerin ortalama doğum haftası ve doğum ağırlığının düşük saptanmaması, çalışmaya yalnızca çoğul gebeliklerin ve 2500 gr. altında doğan prematürelerin alınmasına bağlanmıştır.

Ülkemizden Güney ve ark. (217) çalışmasında APGAR skorları 1.dakika 4'ün altı ve 5.dakika 7'nin altı olarak ayrılmış ve 5.dakika APGAR skorları arasında istatistiksel anlamlı fark bildirmiştir. Ochsenkhün ve ark. (230) 2003 yılında yayınlanan çalışmasında YÜT sonrası gerçekleşen 322 tekil ve 78 çoğul gebelikten doğan bebekler, kontrol grubu olarak spontan gebelik sonucu doğan bebekler ile karşılaştırılmış; gruplar arasında birinci, beşinci, onuncu dakika Apgar skoru ve umbilikal arter pH'sı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. 1994-2003 yılları arasında spontan ve YÜT sonucu doğan ikizlerin karşılaştırıldığı çalışmada 1. dakika APGAR skorları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (231). Moise ve ark. (232) Bikur Cholim Hastanesi'nde 1990-1995 yılları arasında doğan 40 İVF ikiz bebek ile 40 spontan ikizi karşılaştırmış, 1. ve 5. dakika APGAR skorları arasında anlamlı fark saptamamıştır. Yine aynı şekilde Koudstaal ve ark. (224)'nin spontan ve İVF ikiz gebelikleri karşılaştıran çalışmasında 5. dakika APGAR skorları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da Güney ve ark. çalışmasında olduğu gibi 1. dakika APGAR skoru <4 , $4-7$, ≥ 8 olmak üzere üç gruba, 5.dakika APGAR skoru ≤ 7 ve >7 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. APGAR 1.dk skoru gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); 5.dk APGAR skoru İVF olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p<0,01$).

Grupların hastaneye yatış özellikleri karşılaştırıldığında serviste yatış oranları, yatış düzeyleri, hastanede kalış süresi ve 3.düzyenidoğan yoğun bakım ünitesinde

izlem süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda bebeklerin hastaneye yatış oranları karşılaştırıldığında; spontan grupta bu oran %61.5, İVF grupta %43 idi. Hastanede kalış süreleri ortalamaları spontan grupta $17,69 \pm 13,68$ gün iken; İVF grupta $17,49 \pm 17,81$ gün olarak bulundu ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Servise yatış nedenlerinin her iki grupta sırasıyla en sık solunum sıkıntısı, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve erken sepsis olduğu gözlemlendi. Çalışma grubunda polisitemi daha sık gözlenirken, EMR nedeniyle yatırılarak izlenen iki hasta da İVF grubundaydı. Solunum sıkıntısı nedeniyle yatış İVF grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken, diğer yatış nedenleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Yoğun bakımda kalış süresi spontan grup için $19,73 \pm 17,99$ gün iken, İVF grup için $17,00 \pm 12,17$ gün olarak saptandı. Mekanik ventilasyon ihtiyacı spontan grupta 8 (%12.3) olguda, İVF grupta 2 (%3.3) olguda gözlenirken, sürfaktan tedavisi spontan grupta 8 (%12.3) olguya, İVF grupta 9 (%15) olguya uygulanmıştır. Gruplar arasında 3.düzye yoğun bakım ünitesinde yatış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sürfaktan tedavisi bakımından istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Baxi ve ark. (226) YÜT ile doğan 36 ikiz ve spontan gebelikten olan 138 ikizin perinatal özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, YÜT grubunda morbidite oranının spontan gruptan yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu morbiditeler ve sorunlar sıklık sırasına göre RDS, sepsis ve daha uzun süreli hospitalizasyon olup, sadece hastanede yatış süresini istatistiksel anlamlı olarak rapor etmişlerdir. Moise ve ark. (232) çalışmalarında İVF ikizleri için ortalama hastanede yatış süresini 11.5 ± 14.2 gün, spontan grup için 12.3 ± 10.8 gün olarak; yatış oranlarını İVF grup için %40, spontan grup için %29 olarak bildirmiştir. Ancak İVF gruptaki artmış hospitalizasyon oranı ve yatış süresi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Mekanik ventilasyon oranı İVF grupta % 15, spontan grupta % 2.5 saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmiştir. Manoura ve ark. (218) 73 İVF ve 148 spontan ikizi karşılaştırmış, İVF grupta yoğun bakıma yatış oranını ve hastanede kalış süresini istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olarak rapor etmiştir. 2003 yılında Nassar ve ark. (233) çalışmasında İVF ikizlerinde hastanede ve yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. 2009 yılında Hansen ve ark. (219) çalışmasında İVF ikizlerde yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranı spontan ikizlerden daha yüksek olarak bildirilmiştir. Finlandiya' dan Klemetti ve ark. (234) 2006 yılında yayınlanan çalışmasında YÜT ve spontan çoğul gebelikler arasında yenidoğan yoğun

bakıma yatış oranları arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Yine 2006 yılında ülkemizden Güney ve ark. (217) İVF ve spontan ikizler arasında yoğun bakım ünitesine yatış açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın Danimarka'dan Pinborg ve ark. (216) İVF ikizlerde artmış yoğun bakımda yatış oranı bildirmiştir. Pinborg ve ark. (216) 3438 YÜT ve 10362 spontan ikizi karşılaştırmış, yoğun bakım ünitesine yatış oranını YÜT ikizlerinde %56.3, spontan ikizlerde %52.4 olarak saptamıştır. Pinborg ve ark. (235) 472 İVF/ICSI ikizi ile 1132 spontan ikizin perinatal özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde ortalama yatış süresi İVF/ICSI ikizleri için 22.8 gün, spontan ikizler için 19.1 gün olarak saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinin en önemli komplikasyonunun çoğul gebeliğe bağlı prematürite ve düşük doğum tartısı olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranları, hastanede kalış süresi, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve sürfaktan tedavisi verilme sıklığı arasında fark saptanmaması; çalışmaya sadece çoğul gebelikten olan prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin alınmasına bağlanmıştır.

İnfertilite tedavisinde yardımcı üreme tekniklerinin kullanımının konjenital anomali riskini artırıp arttırmadığı halen tartışma konusudur. Bu konuda farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar konjenital anomali sıklığında artış olduğunu bildirirken, bazıları anlamlı fark saptamamıştır. Diğer bir tartışma konusu ise infertilitenin kendisinin konjenital anomali için bir risk faktörü olup olmadığıdır. Bizim çalışmamızda neonatal dönemde ve taburculuk sonrası konjenital anomali sıklığında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına rağmen, konjenital anomali dağılımında farklılıklar gözlenmiştir. Konjenital anomali sayısı saptanan olgu sayısının kısıtlı olmasından dolayı, konjenital anomali dağılımı ile ilgili istatistiksel analiz yapılamamıştır. Neonatal dönemde spontan gebelik olgularının %76.9'unda anomali görülmezken; %10.8 oranında Patent duktus arteriozus; %3.1 oranında ASD; %3.1 oranlarında hipospadias ve hidronefroz; %1.5 oranında ise ASD+VSD+patent duktus arteriozus ve tortikolis görülmüştür. İn vitro fertilizasyon grubundaki olgularının %86.7'sinde anomali görülmezken; %5 oranında ASD+ patent duktus arteriozus; %3.3 oranında ASD ve Patent duktus arteriozus; %1.7 oranlarında ise VSD+ASD gözlenmiştir. Spontan grupta 7 olguda izole PDA saptanırken, İVF grupta 2 olguda izole PDA saptanmıştır. Konjenital kalp anomalilerinden ASD hem spontan hem İVF grupta iki olguda saptanırken; İVF grupta 3 olguda ASD+PDA, spontan grupta bir

olguda ASD+VSD saptanmıştır. Olguların 118'inde (%94.4) taburculuk sonrası yeni anomali saptanmaz iken, 1'inde (%0.8) konjenital kalp anomalisine, 3'ünde (%4) genitoüriner sistem anomalisine, 2'inde gastrointestinal sistem anomalisine ve 1'inde de (%0.8) diğer anomalilere rastlanmıştır. Spontan grubun %93.8'inde taburculuk sonrası yeni anomali görülmezken, %3'ünde gastrointestinal sistem, %1.5'inde genitoüriner sistem anomali görülmüştür. İn vitro fertilizasyon grubun %95'inde taburculuk sonrası yeni anomali görülmezken, %3.3'ünde genitoüriner sistem anomali ve %1.7'sinde ise konjenital kalp anomali saptanmıştır. İVF grupta taburculuk sonrası en sık rastlanan yeni anomali genitoüriner sistem anomali iken spontan grupta gastrointestinal sistem anomali saptanmıştır. Genitoüriner sistem anomali olarak 2 olguda tek taraflı hidrosel bir olguda hipospadias gözlenmiştir. Tek taraflı hidroseli olan olgulardan biri spontan grupta iken, diğer olgular İVF gruptadır. Gastrointestinal sistem anomali olarak ise inguinal herni gözlenmiştir ve tüm olgular spontan gruptadır. İn vitro fertilizasyon grupta bir olguda taburculuk sonrası kardiyovasküler sistem anomali (ASD) saptanmıştır. Özetle spontan grupta bir olguda tek taraflı hidrosel, bir olguda lakrimal kanal stenozu, 2 olguda inguinal herni, İVF grupta bir olguda hipospadias, bir olguda tek taraflı hidrosel ve diğer bir olguda da ASD saptanmıştır.

İlk olarak 1980'li yıllarda Lancaster ve ark. (236) İVF bebeklerde nöral tüp defekti ve büyük arter transpozisyonu görülme sıklığının arttığını bildirmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinin konjenital anomali ile ilişkisini saptamak için bir çok çalışma yapılmıştır. Hammadeh ve ark. (237) derlemesinde bir çok yayın incelenmiş ve kendi sonuçları ile birlikte bildirilmiştir. Buna göre ilk çalışmalar (238,239,240) konjenital anomali sıklığında farklılık bildirmezken, Merlob ve ark. (241) 2005 yılında yayınlanan çalışmasında konjenital malformasyon riski İVF gebeliklerde spontan gebeliklere göre 2 kat fazla saptanmıştır. Hammadeh ve ark. (237) çalışmasında da konjenital malformasyon riski artmış olarak saptanmıştır. Hansen ve ark. (242) Avrupa'dan 18, Avusturalya'dan 4, Orta Doğu'dan 2 ve A.B.D' den 1 çalışma olmak üzere toplam 25 çalışmanın metanalizi yapmış ve 2005 yılında yayınlamıştır. İlki 1989, sonuncusu 2003 yılında yayınlanmış olmak üzere, yarısından fazlası 2000-2003 yıllarına ait olan 25 çalışmanın metaanalizinde, Hansen ve ark. YÜT sonrası doğum defektlerinin spontan gebeliklere göre artmış olduğunu bildirmiştir. İncelenen 25 çalışmanın üçte ikisi, YÜT bebeklerinde doğum defekti riskini %25 artmış olarak saptamıştır. Bu bulgular Klemetti ve ark. (243) verileriyle uyuyormaktaydı. Olson ve ark. (244) İVF çocuklarının %6.2

sinde majör doğum defekti saptarken, bu oranı spontan gebeliklerde %4.4 olarak bildirmiştir. Koivurova ve ark. (245) kardiyak malformasyonların 4 kat artmış olduğu bildirilmiştir. YÜT sonrası artmış genetik malformasyon, erkek ürogenital sistem malformasyonları ve hipospadias saptandığını bildiren yayınlar mevcuttur (234,246,247). Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde saptanan tüm genitoüriner sistem anomalileri (hidronefroz ve hipospadias) spontan gruptadır. Spontan grupta yedisi izole PDA olmak üzere kalp anomalisi olan 10 olgu, İVF grupta ise ikisi izole PDA olmak üzere toplam 8 olgu saptanmıştır. 2009 yılında A.B.D’ de yapılan bir çalışmada YÜT sonrası çoğul gebeliklerde konjenital anomali açısından fark saptanmazken, tekil gebeliklerde septal kalp defekti, yarık damak-dudak, özofagus ve anal atrezi daha sık saptanmıştır (248). Farklı merkezlerin farklı zamanlarda YÜT ve spontan gebelikleri karşılaştıran çalışmalarında konjenital anomali açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanamamıştır (216,249,250,251). Ülkemizden Güney ve ark. (217) çalışmasında spontan ve İVF gebelikler konjenital anomali sıklığı açısından karşılaştırılmış, anlamlı fark bulunmamıştır. Hastanemizden Yaman ve ark. (252) çalışmasında 2008-2009 yılları arasında spontan ve İVF çoğul gebelikler sonucu doğan bebeklerin perinatal özellikleri karşılaştırılmıştır. Spontan grupta doğum öncesi takiplerde saptanan konjenital anomali sıklığı %0.74, İVF grupta %0; doğum sonrası yapılan muayenede ise spontan grupta %0.74, İVF grupta %2.34 olarak bildirilmiştir. Doğum sonrası görüntüleme yöntemleri de kullanılarak, spontan grupta toplam 13(%3.2), İVF grupta toplam 6 bebekte (%4.6) konjenital anomali saptanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda olguların 46/125’inde (%36,8) rehospitalizasyon gerekirken, rehospitalizasyon sayısı incelendiğinde; 1 kez yatan 29 olgu, 2 kez yatan 13 olgu, 3 ve daha fazla yatan 4 olgu görülmektedir. Rehospitalizasyon nedenleri incelendiğinde; en fazla alt solunum yolu enfeksiyonu (%46.8) görülmüş olup, bunu hiperbilirubinemi (%36.8) takip etmiştir. Grupların rehospitalizasyon ihtiyacı, sayısı ve nedenleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar farklı sonuçlar bildirmektedir. Spontan ve YÜT çocuklarında erken çocukluk dönemi hospitalizasyon ihtiyacını araştıran, en geniş çaplı çalışmalar İşveç, Danimarka ve Finlandiya’dan bildirilmiştir. Pinborg ve ark. (253) 1995-2000 yılları arasında Danimarka’da doğan 3393 İVF/ICSI, 10239 spontan ikizi 2-7 yaşına kadar takip etmiş, rehospitalizasyon açısından anlamlı bir fark saptamamıştır.

Finlandiya’da 1996-1999 yılları arasında doğan 4559 İVF (tekil-çoğul) bebeği 4 yaşına kadar takip edilmiş, İVF tekil gebeliklerde hastaneye başvurma sıklığı ve hastanede yatış süresi spontan tekil gebeliklerden anlamlı yüksek saptanmıştır ancak Pinborg ve ark. (253) çalışmasıyla uyumlu olarak çoğul gebeliklerde anlamlı fark saptanmamıştır (234). Koivurova ve ark. (245) Finlandiya’ da 1990-1995 yılları arasında doğan İVF çocuklarını yedi yıl boyunca takip etmiş ve spontan gebeliklerden olan çocuklarla karşılaştırmıştır. İn vitro fertilizasyon grubu çalışma grubu, spontan grup kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunun (tüm grup) %61’i hastaneye tekrar yatırılırken, kontrol grubunda bu oran %46 olarak saptanmıştır. Yine çalışma grubunda hastanede kalış süresi daha uzun olarak saptanmıştır; İVF tekil gebeliklerin spontan tekil gebeliklerle karşılaştırması benzer sonuçlar verirken, çoğul gebeliklerde rehospitalizasyon ve yatış süresi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Çoğul gebeliklerde hastaneye yatış oranı İVF grupta %44, spontan grupta %43 olarak bildirilmiştir (245). Santral sinir sistemi ilişkili hastalıklar İVF tekil gebeliklerin çocuklarında kontrol grubuna göre 2 kat ve ikiz çocuklarda daha da fazla artmış bulunmuştur. (İVF tekil çocuklarda %7.9, İVF ikizlerinde %13.6; kontrol tekil çocuklarda %3.9, kontrol ikizlerinde %1.9). İn vitro fertilizasyon grubunda tekil gebeliklerin çocuklarında SP saptanmazken, kontrol grubunda bir olguda SP saptanmıştır (245). Ericson ve ark. (255) İsveç’te 1984-1997 yılları arasında doğan 9056 İVF çocuğunu, spontan gebelik sonucu doğan 1.417.166 çocuk ile 14 yaşına kadar olan tüm hospitalizasyon ihtiyaçları bakımından karşılaştırmıştır. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak İVF çocuklarının hastaneye yatış oranları kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin çoğul gebeliğe bağlı olduğu düşünülerek, sadece tekil gebeliklerden olan çocuklar karşılaştırıldığında, İVF grupta hastaneye yatış oranları yine daha yüksek saptanmıştır. Sadece term doğan çocuklar karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiş, ancak bu sonuçların uzun süren bir çocuksuzluk döneminden sonra anne-baba olmanın getirdiği anksiyeteye bağlı olabileceği düşünülmüş. Hastaneye yatış riski karşılaştırıldığında bu fark ikiz olmayan çocuklarda, ikizlere göre daha belirgin saptanmış, bunun sebebi olarak da İVF ikizlerinin dizigotik, spontan ikizlerin çoğunun monozigotik olması gösterilmiştir. Artmış hospitalizasyon riski , başta konjenital malformasyonlar, serebral palsi, enfeksiyon ve astım olmak üzere farklı sebeplere bağlanmıştır. İsveç’ ten Kallen ve ark. (256) yaptığı daha geniş ve tüm çoğul gebeliklerin ayrıca gruplandırıldığı çalışmada, hastaneye başvuru açısından spontan ve

YÜT ikizleri karşılaştırıldığında Ericson ve ark. (255) çalışmasından daha yüksek bir fark saptanmıştır. Hansen ve ark. (219) Batı Avusturalya'da Ekim 1993- Ekim 2000 yılları arasında YÜT ve spontan gebelik sonucu doğan ikiz çocukların üç yaşına kadar olan hastane kayıtlarını kohort olarak incelemiştir. Yardımcı üreme teknikleri ile çoğul ve tekil gebeliklerden olan çocukların hayatın ilk 3 yılında hastaneye başvurma oranları ve yenidoğan yoğunbakımda yatış oranları, kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi Hansen ve ark.'da bunun sebebinin infertiliteye, yardımcı üreme teknikleri sırasında yapılan uygulamalara ve ailenin çocuklarını kıymetli bebek olarak görmesine bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Bizim çalışmamızda gruplar arasında hastaneye yatış oranları, hastaneye yatış sayıları ve nedenleri arasında bir fark saptanmaması çalışmaya alınan olguların sayıca az olmasına ve grupların çoğul gebeliklerden doğan düşük doğum ağırlıklı prematüre çocuklardan oluşmasına bağlanmıştır.

Spontan grubun %23.1'i poliklinik takiplerine hiç gelmezken, İVF grubun %61.7'si poliklinik takiplerine düzenli şekilde gelmiştir. Her iki grubun sosyoekonomik düzey skoru ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, İVF grubun poliklinik takiplerine gelme oranının spontan gruptan istatistiksel olarak ileri düzeyde yüksek bulunması ($p<0,01$); YÜT sonucu doğan çocukların ailelerince de 'kıymetli bebek' olarak görüldüğünü göstermektedir. Literatürde Pinborg ve ark. (253) çalışmasında YÜT ve spontan gebelerin sosyoekonomik düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuç Danimarka'da ilk üç İVF/ICSI tedavisinin devlet tarafından karşılanmasına bağlanmıştır. Bu sistemden dolayı Avrupa'da kişi başına en fazla İVF/ICSI siklusu uygulanan ülke Danimarka'dır (253). Çalışmamızda sosyoekonomik düzey skoru ortalamasında fark saptanmaması, ülkemizde de yardımcı üreme tekniklerinin sosyal güvence tarafından karşılanmasına bağlanmıştır.

Olguların baş çevresi ölçümleri 44.5 ile 52.0 cm arasında değişmekte olup, ortalaması $48,22\pm1,47$ cm olarak saptanmıştır. Baş çevresi ölçümü 3. persantilin altında olan iki olgu mevcuttur ve bu olgular spontan gruptadır. İn vitro fertilizasyon grubun baş çevresi ölçümü ortalaması $48,25\pm1,45$ cm, spontan grubun baş çevresi ölçümü ortalaması $47,90\pm1,43$ cm. dir ve İVF grubunun baş çevresi ölçümleri spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,01$). Spontan grupta en yüksek dağılım 25-50 persantil aralığında görülürken; İVF grup 10-25 persantilde

yoğunlaşmıştır. Ağırlık ölçümleri 8.2 ile 18.5 kg arasında değişmekte olup, ortalaması $12,91 \pm 1,64$ kg dır. Spontan grupta iki olgunun, İVF grubunda bir olgunun ağırlığı 3.persantilin altındadır ve gruplara göre kilolar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Spontan grupta en yüksek dağılım 25-50 ve 50-75 persantil aralığında görülürken; İVF grup 50-75 persantilde yoğunlaşmıştır. Boy ölçümleri 80 ile 99 cm arasında değişmekte olup, ortalaması $90,89 \pm 3,90$ cm olarak saptanmıştır. İVF grubundaki tüm olguların boyu 3. persantilin üzerindeyken, spontan grupta iki olgunun boyu 3. persantilin altındadır ve İVF grubunun boy ölçümleri spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p < 0,05$).

Spontan gruptaki olgularımızın ikisinin hem tartısı, hem boyu, hemde baş çevresi 3. persantilin altında saptanmış olup simetrik gelişme geriliği (simetrik SGA) olan bir olgu idi. Olguların biri ileri derecede preterm doğmuş olup, doğum tartısı 1310 gr.dır. Hastanın kranyal USG'si normal olup, nörolojik muayenesi ve KMiÖ değerlendirmesinde özellik saptanmamıştır. Denver Gelişim Testi ile değerlendirmede kişisel-sosyal gelişim geri saptanmıştır. Diğer olgu ise orta derecede preterm doğmuş olup, doğum tartısı 1990 gr. dır. Hastanın kranyal USG, KMiÖ ve DGT II ile değerlendirmeleri normal saptanmış olup, nörolojik muayenesinde artmış DTR haricinde özellik saptanmamıştır. Bu hastaların nörolojik gelişimleri yaşlarına uygun olduğu için simetrik gelişme geriliği düşünülmüştür.

İn vitro fertilizasyon grubunda baş çevresi 90. persantilin üstündeki üç olgu ve spontan gruptaki bir olgunun etiyolojisi incelendiğinde; iki olgunun kardeş olduğu, tüm olguların İKK, menenjit ve hidrosefali öyküsü olmadığı öğrenildi. Çocukların nörolojik muayenesi, DGT II ve KMiÖ değerlendirmesi normal bulunduğu için ailevi makrosefali olarak kabul edildi.

Somatik büyüme, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Bu faktörler intrauterin dönemden başlayarak, büyüme evresinin sonuna kadar büyümeyi etkiler. Yardımcı üreme teknikleri sonucu doğan bebeklerin büyümelerini inceleyen birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen sonuçlar kafa karıştırıcıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda çoğul gebelikler, SGA ve prematüre bebekler karşılaştırmaya dahil edilmiştir. Yardımcı üreme tekniklerinin çoğul gebeliğin en önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülürse bu şaşırtıcı değildir (257). Kuzey Finlandiya'da in vitro fertilizasyon gebelik sonucu doğan bebeklerin uzun dönem sonuçlarını karşılaştırmak için yapılan

kohort çalışmada, Koivurova ve ark. (258) çoğul-tekil gebelik ayırımı yapmadan 1990-1995 yılları arasında doğan; 299 İVF bebeğini spontan gebelik sonucu meydana gelen 558 çocuk ile karşılaştırmıştır. Ayrıca 150 İVF ve 280 spontan tekil, 100 İVF ve 100 spontan ikiz çocukta en son 3 yaşında olmak üzere belirli aralıklarla değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmede çoğul-tekil gebelik ayırımı yapılmayan grup için, 3 yaşına kadar İVF grubundaki çocuklar spontan gruptaki çocuklara göre hem daha kısa hem de daha zayıf saptanmıştır. Tekil gebeliklerin karşılaştırıldığı çalışma grubunda boy her iki grupta benzer bulunurken, İVF grubundaki çocukların ağırlığı spontan gruptaki çocuklardan daha düşük saptanmıştır. İkiz gebeliklerin karşılaştırıldığı grupta her iki grup için boy ve ağırlık özellikleri benzer saptanmıştır. Brandes ve ark. (228) hem tekil, hem çoğul gebelikleri içeren çalışmasında, İVF ve spontan gebelik sonucu meydana gelen 232 çocuğu 12-45 ay arasında düzeltilmiş yaşa göre değerlendirilmiştir. Ortalama 22.4 ayda değerlendirilen çocukların baş çevresi, boy ve ağırlık ölçümleri benzer bulunmuştur. Saunders ve ark. (259) spontan gebelik sonucu doğan 146 ve İVF sonucu doğan 289 çocuğu ortalama 2 yaş civarında değerlendirmiş; ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerini benzer saptamıştır.

Daha öncede belirtildiği gibi çoğu çalışmada İVF grubu SGA, ve prematüre bebekleri de içermektedir. Bu çocukları içeren İVF grubunun, daha az prematüre ve SGA bebek içeren spontan gruptan daha kısa ve zayıf olması beklenmektedir (257). Buna karşın son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda farklı bulgular edinilmiştir. Makhoul ve ark. (260) 2009 yılında yayınlanan çalışmasında spontan ve İVF gebelikten doğan çocuklar 6-10 yaş arasında değerlendirildiğinde İVF grubundaki çocukların spontan gruptaki çocuklardan daha uzun olduğu rapor edilmiştir. Miles ve ark. (261) spontan ve İVF tekil gebeliklerden doğan çocukları prepubertal dönemde değerlendirmiş, İVF grubundaki çocukların boy ortalamasını spontan gruptan daha uzun bulmuştur. Yine aynı çalışmada serum IGF-I ve IGF-II düzeyleri İVF grubunda daha yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda İVF grubunun boy ortalamasının spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü ($p=0,028$). Baş çevresi ortalamaları iki grup arasında karşılaştırıldığında İVF grupta anlamlı yüksek olduğu görüldü ($p=0,009$). Brandes ve ark. (228) ortalama 22.4 ayda değerlendirdiği İVF ve spontan gebelik sonucu meydana gelen 232 çocuğun baş çevresi ölçümlerini benzer bulmuştur. Saunders ve ark. (259) spontan gebelik sonucu doğan 146 ve İVF sonucu doğan 289 çocuğu ortalama 2 yaş civarında değerlendirdiği çalışmada baş çevresi

ölçümleri benzer saptanmıştır. Gruplar arasında güncel ağırlıklar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,325$). Yardımcı üreme teknikleri ile edinilen çocukların büyümesini değerlendirmek için yapılan çalışmaların çoğunda metodsal zayıflık ve kafa karıştırıcı faktörler mevcuttur. Bu bulguları doğrulamak için grupların tam olarak eşleştiği ve daha çok olgu içeren çalışmalar yapılmalıdır (257).

Yenidoğan döneminde ve izlemde intrakranyal kanamayı ekarte etmek için, ileri derecede preterm ve 32 hafta altındaki 54 olguya rutin kranyal USG yapılmış olup; 51'inde normal, 3'ünde anormal bulunmuştur. Kranyal USG' sinde anormal bulgu saptanan üç olguda çalışma grubundadır. Birinci olgu 26. gebelik haftasında 830 gr. doğan çok riskli prematüreydi. Bu olgu RDS+erken sepsis nedeniyle izlenmiş olup, kranyal USG'de ventriküler asimetri saptanmıştır. Bu olgunun nörolojik muayenesi, DGTT ve KMIÖ değerlendirmesi normal saptanmıştır. İkinci olgu 32.gebelik haftasında 1720 gr. doğmuş olup, kranyal USG'de ventriküller geniş saptanmıştır. Kaba Motor İşlev Ölçeği değerlendirmesi normal olan olgunun, nörolojik muayenesinde kas tonusu artmış; DGTT'inde ince motor, kaba motor ve dil gelişimi geri saptanmıştır. Erken membran rüptürlü anne bebeği olup 32. gebelik haftasında 1450gr. doğan üçüncü olgumuz erken sepsis şüphesiyle izlenmiştir. Kranyal USG'sinde ventriküler genişleme saptanmış olup, nörolojik muayenesi, DGTT ve KMIÖ değerlendirmesi normaldir.

Takiplerinde olguların 12'sine çeşitli nedenlerle (geçirilmiş konvülziyon, epilepsi, menenjit şüphesi, anormal nörolojik bulgu) kranyal MR çekilmiş ancak anormal bulguya rastlanmamıştır.

Tüm dünyada yıllar içinde prematüre ve düşük doğum ağırlıklı riskli bebeklerin yaşatılması sonucu mortalite göreceli azalırken morbidite oranları yükselmiştir (11). Gelişmekte olan ülkelerde ÇDDA ile doğan çocukların gelişimsel sorunları ile ilgili çalışmalar, sıklıkla, erken bebeklik dönemini yansıtmaktadır. Bu çalışmada spontan ve İVF çoğul gebelikten olan çocukların nörogelişimsel durumunu değerlendirmek için ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı, KMIÖ ve DGTT II testleri kullanıldı. Genel olarak nörolojik muayenede 111 (%88,8) olguda normal bulgular, 12 (%9,6) olguda artmış DTR, 2 olguda (%1,6) artmış kas tonusu saptanmıştır. Spontan grupta 55 olgunun (%84,6) nörolojik muayenesi normal saptanırken; bir olgunun (%1.5) kas tonusunda, 9 olgunun (%13.7) derin tendon reflekslerinde artma saptanmıştır. Çalışma grubunda 56 (%93,3) olgunun nörolojik muayenesi normal saptanırken, 1 olgunun (%1.67) kas

tonusunda, 3 olgunun (%5.02) derin tendon reflekslerinde artma saptanmıştır. Üst ekstremitelerde KMIÖ tüm olgularda normal iken, bir prematürede alt ekstremitelerde düzey II motor işlev bozukluğu tanımlanmıştır. Hastanemizden Göçer ve ark. (157) modifiye Amiel – Tison nörolojik muayene yöntemi ile değerlendirdiği 117 ÇDDA prematürenin 102 (% 87,2)'sinin nörolojik muayenesi normal, 4 (%3,4)'ünde strabismus, 11(%9,4) 'inde majör nörolojik muayene bulgusu saptanmıştır. Koç ve ark. (158) çalışmasında anormal nörolojik muayenesi olan 32 ÇDDA olgu (%36) tesbit edilmiştir.

Araştırmamızda genel olarak prematürelere nörolojik gelişim değerlendirildiğinde, olguların 99'unda (%79,2) DGTT normal iken, 26 olguda (%20,8) anormal bulgular saptanmıştır. Onbir olguda (%8.8) dil, on olguda (%8.0) kişisel-sosyal, iki olguda (%1.6) kaba motor, bir olguda (%0.8) ince motor-uyumsal gelişimde gerilik saptanmıştır. En sık gerilik dil gelişiminde saptanmıştır ve olguların yedisi spontan, dördü İVF gruptadır. Bunu yedisi spontan, üçü İVF grupta olmak üzere toplam on olgu ile kişisel-sosyal gelişme geriliği izlemektedir. Yalnızca kaba motor gelişiminde gerilik saptanan iki olgu spontan grupta, yalnızca ince motor gelişiminde gerilik saptanan olgu çalışma grubundadır. Bununla beraber iki olguda birden fazla parametrede gelişme geriliği saptanmıştır. Bu olgulardan biri spontan grupta olup, ince motor ve kaba motor gelişiminde gerilik; diğer olguda İVF grupta olup ince motor, kaba motor ve dil gelişiminde gerilik saptanmıştır.

Dil gelişimi geri saptanan 11 olgunun 10'nun nörolojik muayenesi ve KMIÖ değerlendirmesi normal bulunmuştur. Bu on olgunun dördü neonatal dönemde kranyal USG ile değerlendirilmiş, özellik saptanmamıştır. Bu olgulardan biri 31. gebelik haftasında 1000 gr, biri 34. gebelik haftasında 1420 gr. doğmuş ve diğerleri ise düşük doğum ağırlıklıdır. Spontan gruptaki olgulardan biri otizm nedeniyle takipli olup, hafif duyma kaybı mevcuttur. Çalışma grubunda bir hastanın nörogelişimsel değerlendirmesinde hem dil gelişiminde gerilik, hem de derin tendon reflekslerinde artma saptanmıştır, olgu düşük doğum ağırlıklı olup, kranyal USG'sinde anormal bulgu yoktur.

Tablo 53: DGT II’de dil gelişimi geri saptanan olguların özellikleri

Olgu	Gebelik Şekli	Gebelik Haftası	Doğum tartısı (gr)	Kranyal USG	Kranyal MR	Nörolojik muayene	KMİÖ (alt)	KMİÖ (üst)	DGTT' de gerilik alanı
Olgu 1	İVF	34	2040	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 2	İVF	33	1740	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 3	İVF	33	1750	Normal	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Dil
Olgu 4	İVF	37	2400	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 5	Spontan	34	2010	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 6	Spontan	31	1000	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 7	Spontan	36	2350	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 8	Spontan	34	1420	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 9	Spontan	36	2070	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 10	Spontan	36	2200	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil
Olgu 11	Spontan	36	2230	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Dil

Kişisel-sosyal gelişimi geri 10 prematürenin 7’sinin nörolojik muayenesi ve KMİÖ değerlendirmesi normaldir. Patolojik bulgusu olan üç olgunun spontan gruptaki çocuklar olduğu, kişisel sosyal gerilik yanında DTR’de artma olduğu saptandı. İlave anormallik saptanan üç olgunun ikisi 37. gebelik haftasında doğmuş ikiz kardeşlerdir. Üçüncü olgu ise 36. gebelik haftasında 2070 gr. doğan ikiz eşidir. Neonatal dönem ve sonrasında hastaneye yatış öyküsü bulunmayan bu üç olgunun kranyal USG ve MR değerlendirmesi yoktur. Kişilik sosyal gelişimi geri olan olgulardan biri epilepsi nedeniyle hastanemizden takipli olup, neonatal dönemdeki kranyal USG’ si ve daha sonra çekilen kranyal MR’ı normal saptanmıştır. Diğer bir olgu ise 31.gebelik haftasında 1310 gr. doğmuş olup, neonatal dönemdeki kranyal usg’ sinde özellik yoktur.

Tablo 54: DGT II’de kişisel-sosyal gelişimi geri saptanan olguların özellikleri

Olgu	Gebelik Şekli	Gebelik Haftası	Doğum tartısı (gr)	Kranyal USG	Kranyal MR	Nörolojik muayene	KMİÖ (alt)	KMİÖ (üst)	DGTI' de gerilik alanı
Olgu 1	İVF	36	2300	Yok	Yok	Normal	N	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 2	İVF	36	2350	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
*Olgu 3	İVF	35	1980	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 4	İVF	36	2070	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 5	Spontan	35	1600	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 6	Spontan	35	2480	Yok	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 7	Spontan	31	1310	Normal	Yok	Normal	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 8	Spontan	37	2310	Yok	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 9	Spontan	37	2120	Yok	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Kişisel sosyal
Olgu 10	Spontan	36	2070	Yok	Yok	Artmış DTR	Normal	Normal	Kişisel sosyal

***Epilepsi nedeniyle takipli olan hasta**

Denver Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirmede kaba motor gelişimi geri saptanan iki olgu da spontan gruptadır ve ikiz eşleridir. Bu ikizler ileri derecede preterm olup (28.gebelik haftası), çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Neonatal dönemdeki kranyal USG’si normal olan ikizlerin, nörolojik muayenelerinde derin tendon reflekslerinde de artma saptanması üzerine kranyal MR’ları çekilmiş ancak özellik saptanmamıştır.

Tablo 55: DGTT II’de kaba motor gelişimi geri saptanan olguların özellikleri

Olgu	Gebelik Şekli	Gebelik Haftası	Doğum tartısı (gr)	Kranyal USG	Kranyal MR	Nörolojik muayene	KMIÖ (alt)	KMIÖ (üst)	DGTT' de gerilik alanı
Olgu 1	Spontan	28	1140	Normal	Normal	Artmış DTR	Normal	Normal	Kaba motor
Olgu 2	Spontan	28	1200	Normal	Normal	Artmış DTR	Normal	Normal	Kaba motor

Denver Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirmede ince motor- uyumsal gelişiminde gerilik saptanan olgunun nörolojik muayenesi ve KMIÖ değerlendirmesi normal bulunmuştur. Hem kranyal USG’ sinde hem de nörogelişimsel değerlendirmesinde anormallik saptanan tek olgu çalışma grubunda olup, nörolojik muayenesinde kas tonusunda artış, DGTT II değerlendirmesinde ince-kaba motor ve dil gelişiminde gerilik saptanmıştır. Neonatal dönemde ventriküler dilatasyon saptanan hastanın, kranyal MR’ ında özellik saptanmamıştır. Çalışmamızda KMIÖ anormal (alt ekstremite düzey II) saptanan tek olgu spontan grupta olup, DGTT II değerlendirmesinde ince ve kaba motor gelişiminde gerilik saptanmıştır. Spontan grupta nörogelişimsel değerlendirmede sadece kas tonusunda artma saptanması üzerine kranyal MR’ ı çekilen hastada; Sağ hipokampus sola oranla minimal küçük volumde izlendi. Lateral ventrikül posterior hornu ve atriumları geniş ve retrakte görünümde izlenip, periatrinal T2 ve FLAIR hiperintensiteler saptandı. Prematürite ve iskemi varlığında bulguların prematür iskemik sekel değişimler lehine değerlendirilebileceği belirtildi. Bu olgu çalışmamızda anormal kranyal MR bulgusu olan tek olgudur.

Olguların nörogelişimsel durumu gruplara göre değerlendirildiğinde nörolojik muayene ve DGTT II sonuçları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Kaba Motor İşlev Ölçeği anormal olan bir olgu, kranyal USG’de anormal bulgusu olan 3 olgu ve kranyal MR’da anormal bulgusu olan bir olgu olduğu için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamamıştır.

Sekelli prematüreler A.B.D verilerine göre çocukluk çağındaki nörogelişimsel geriliklerin (serebral palsi dahil) yarısından fazlasını oluşturmaktadır (12). Prematüre yenidoğanların uzun süreli izleminde ortaya çıkabilecek birçok gelişimsel sorun vardır.

Bunlar serebral palsi, mental retardasyon, körlük, sağırılık, epilepsi, otizm, Asperger sendromu gibi majör nörolojik sorunlardan işitsel ve görsel sorunlar, konuşma, öğrenme, dikkat ve davranış bozuklukları, hiperaktiviteye kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir (13). Saigal ve ark. (144), Horwood ve ark. (145), Mick ve ark. (146), çalışmalarında ÇDDA olan çocuklarda major nörolojik sekel oranını %10-15, ağır nörolojik sekeller dışında okul başarısını ve uyum davranışını etkileyebilecek davranış sorunları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve öğrenme güçlüğü sorunlarının toplam sıklığını ise %30-50'ye varan oranlarda bildirmektedir. Chamnanvanakij ve ark. (147) uzun dönem nörogelişimsel sorunlar için en önemli sorunları periventriküler kanama sonrası gelişen, periventriküler kistik lökomalazi, hidrosefali ve bunlara ikincil kortikal nöronlardaki kayıp, ve serebral palsi olarak bildirmiştir.

Danimarka'dan Pinborg ve ark. (235) 472 İVF/ICSI ikiz, 1132 spontan ikiz ve 634 İVF/ICSI tekil gebelikten olan çocukların 3-4 yaş değerlendirmesini yapmış, İVF/ICSI ikizleri ile diğer kontrol grupları arasında majör nörolojik sekel açısından anlamlı fark saptamamıştır. Bu çalışmada majör nörolojik sekel olarak zeka geriliği, aspergers sendromu, infantil otizm ve serebral palsi saptanmış olup, majör nörolojik sekel oranı İVF/ICSI ikizlerinde %0.88, spontan ikizlerde %1.25 olarak bildirilmiştir. Majör nörolojik sekeli olan dört İVF/ICSI ikizinin 33. gebelik haftasından önce doğduğunu, spontan gruptaki sekelli ikizlerin beşinin 33. gebelik haftasından önce, beşinin 33-37 gebelik haftası arasında ve dördünün 37. gebelik haftasından sonra doğduğunu rapor etmişlerdir. Gruplar arasında işitme, görme, konuşma bozukluğu ve minör nörolojik sekeller açısından anlamlı fark saptanmamıştır. 454 İVF/ICSI ikizinin toplam 30'ünde minör nörolojik sekel olup, en sık görme, konuşma ve işitme bozukluğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada Pinborg ve ark. (262) YÜT ile doğan 3393'ü ikiz 8523 çocuğu, 10239 spontan ikiz ile karşılaştırmış, nörolojik sekel, serebral palsi ve mental gerilik oranını aynı saptamıştır. Ron-El ve ark. (263) 32 İVF ve 32 spontan tekil gebelikten doğan çocukları ortalama 3 yaş civarında, pediyatrik nörolog ve psikolog ile kör olarak değerlendirmiştir. General Cognitive Index testi kullanılarak yapılan bu değerlendirmede gruplar arasında motor, dil ve hafıza indeksleri açısından fark saptanmamış olup, bir olgu hariç tüm olguların fizik ve nörolojik muayeneleri normal bulunmuştur. Saunders ve ark. (265) tekil ve çoğul İVF gebeliklerden olan 289 çocuğu, yine tekil ve çoğul spontan gebeliklerden olan 146 çocuğu ortalama iki yaşında

(İVF:2.03 yaş, Spontan:2.04 yaş) gelişimleri açısından karşılaştırmış, İVF gebeliklerden olan iki farklı ikizde spastik dipleji saptamıştır ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bildirilmemiştir. Strömberg ve ark. (264) çalışmasında serebral palsi ve nörolojik sekel riski İVF çocuklarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada İVF ikizleri spontan ikizler ile karşılaştırıldığında nörogelişimsel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Morin ve ark. (265)'nin İVF çocuklarında psikososyal gelişimi ve konjenital malformasyonu değerlendirdikleri çalışmada, İVF ve spontan grup arasında konjenital malformasyon ve nörogelişim açısından fark saptanmamıştır. Davranışsal gelişimi karşılaştırmak için Cook ve ark. (266) 12 İVF ikizi ile 14 spontan ikizi karşılaştırmış, ancak anlamlı fark saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da gruplara arasında nörolojik muayene ve DGMT II sonuçları arasında fark saptanmamıştır. Literatürde spontan ve YÜT gebelikleri sonucu doğan çocukların nörogelişimsel özelliklerini karşılaştıran ve farklı sonuçlar elde edilen çalışmalar vardır. Ericson ve ark. (255), Kallen ve ark. (256), Strömberg ve ark. (264) ve Hvidtjörn ve ark. (267) çalışmalarında İVF çocuklarında SP ve beyin hasarına işaret eden hastalık oranlarını yüksek saptamıştır. Kallen ve ark. (256) SP yanında davranışsal problemlerin, Ericson ve ark. (255) epilepsinin, Strömberg ve ark. (264) ise uyku problemlerinin İVF çocuklarında daha sık olduğunu bildirmiştir. Koivurova ve ark. (254) bu bulguların çalışmalarda term-preterm ve tekil-çoğul gebelik ayrımı yapılmadığı için, büyük ölçüde İVF gebeliklerde gözlenen preterm ve çoğul gebeliklere bağlı olduğunu belirtmiştir. Koivurova ve ark. (254) kendi çalışmalarında santral sinir sistemini etkileyen hastalıklar nedeniyle hastaneye yatırılma oranlarını, İVF ikizleri için %13.6, spontan ikizler için %3.9 olarak bildirmiştir. Bu oran tekil gebeliklerden olan çocuklar için İVF grupta %7.9, spontan grupta %1.9 olarak saptamıştır. Buna rağmen çalışmaya alınan olguların İVF çocuklarında SP insidansının artmış olduğunu göstermekte yetersiz olduğunu bildirmiştir. Klemetti ve ark. (234) çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa bile, SP sıklığını İVF çocuklarında hafif artmış saptamıştır ancak bu artmış riskin çoğul gebeliklerle açıklanabileceğini belirtmiştir. Klemetti ve ark. (234) Strömberg ve ark. (266) çalışmasındaki artmış SP riskini de prematürite ve çoğul gebelik oranlarına bağlamıştır. Nitekim aynı çalışmada sadece ikizler karşılaştırıldığında nörogelişimsel açıdan fark saptanmamıştır. Klemetti ve ark. (234)'nin çalışmasında İVF çocuklarında epilepsi sıklığı Ericson ve ark. (255) çalışmasından farklı olarak normal bulunmuştur. Scher ve ark. (268) çalışmasında

spontan tekil ve çoğul gebelikler karşılaştırılmış, ikiz çocukların serebral palsi riskinin 4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Pinborg ve ark. (262) tarafından Danimarka’da ülke çapında ve yeterli sayıda olgu ile yapılan çalışmada İVF tekil gebeliklerinden olan çocuklarda ve İVF ikizlerinde nörolojik sekel riski benzer saptanmıştır.

Araştırmamızda nörolojik muayenesinde, Denver Gelişimsel Tarama Testinde ve Kaba Motor İşlev Ölçeğinde anormal bulgular saptanan olguların özelliklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için, demografik özelliklerin, hastaneye yatış öyküsünün, yatış nedenlerinin, hastane kalış süresinin, yoğunbakımda izlem süresinin, 1. ve 5. dakika APGAR skorlarının ve sosyoekonomik düzeyin nörolojik muayeneye ve Denver Gelişim Tarama Testine etkisi tüm olgularda, çalışma grubunda ve kontrol grubunda ayrı ayrı irdelenmiştir.

Tüm gruplarda DGTT II testi sonucuna göre anne yaşı, doğum tartısı, gebelik haftası ve doğum şekli arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm olgulara göre; nörolojik muayene sonucu anormal olan olguların oranı normal doğum olan grupta yüksektir ve sezaryen ile doğum olan grup karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p<0,05$). Ayrıca spontan grupta; nörolojik muayenesi normal olan çocukların anne yaşı ortalaması anormal gruba göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Çalışma grubunda nörolojik muayene sonucuna göre anne yaşı, doğum tartısı, gebelik haftası ve doğum şekli arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda cinsiyetin DGTT II ve nörolojik muayene sonucuna etkisi saptanmazken, literatürde prematürelere erkek cinsiyette nörolojik sekel riskinin kızlardan fazla olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (269,270).

Bilişsel işlev bozuklukları, konuşma gecikmesi, davranış bozuklukları, duygusal bozukluklar ve okul başarısındaki sorunlar prematüre bebeklerde sık görülen problemlerdir. Bilişsel gelişme gebelik haftası ve doğum tartısıyla ters orantılıdır. Düzeltilmiş 18-22. ayda yapılan bir değerlendirmede 22-26. haftalar arasında doğanlarda % 37-47, 27-32. haftalar arasında doğanlarda %23-30, <1000 gr. doğanlarda %34-37 oranında bilişsel sorunlar saptanmıştır (17). 2002 yılında Bhutta ve ark. tarafından (174) 1980-2001 yılları arasında yayınlanan 227 çalışmanın içinden seçilen bilişsel alandaki 15, davranış alanındaki 16 kontrollü çalışmanın metaanalizi yayınlanmıştır. Prematüre bebeklerin bilişsel puanlarının kontrol grubundaki term olgulardan daha düşük olduğu ve prematürelerin ortalama bilişsel puanlarının gebelik

haftası ve doğum ağırlığı ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Shenkin ve ark. (271) doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça nörolojik sekel riskinin arttığı bildirmiştir. Serebral palsi sıklığı 1500 gram altında doğanlarda %7 - 10, 1000 gram altında doğan bebeklerde ise %10 - 17 arasındadır (154). Hastanemizde spastik diparezili olguların incelendiği bir çalışmada 45 spastik diparezi olgusunun 34'ünü(%75,5) preterm bebeklerin oluşturduğu saptanmıştır (156). Göçer ve ark. (157) çalışmasında 117 ÇDDA prematüre ortalama düzeltilmiş 3 yaşta değerlendirilmiş ve DGGT II ile gebelik haftası, yenidoğan yoğunbakımda kalış süresi, ROP- sepsis- BPD varlığı, Evre III-IV intrakranyal kanama öyküsü, anne eğitim düzeyi ve başka merkeze transport arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır, ancak doğum ağırlığının DGGT II sonucunu etkilediği gösterilememiştir. Koç ve ark. (158) çalışmasında doğum ağırlığı, gebelik haftası ve cinsiyet açısından bilişsel sorun tespit edilen ve edilmeyen gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Vohr ve ark. (166) çalışmasında da 1500-2500 gram arasında doğan 32 prematüre çocuk incelenmiş ve bu çocuklarda zamanında doğan çocuklara göre ince motor işlevlerinin farklılık göstermediği yalnız, kaba motor fonksiyonların hafif düzeyde etkilendiği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada ise 35. gebelik haftasından önce doğan çocukların term çocuklara göre minör nörolojik ve motor fonksiyonlar açısından belirgin güçlükleri olduğu ve özellikle 25 ile 29. gebelik haftaları arasında doğanların bu açıdan daha büyük risk taşıdığı belirtilmiştir (164). Bu çalışmalarla uyumlu olarak major nörogelişimsel problemi olmayan ÇDDA çocukların zamanında doğan kontrol grubu çocuklara göre ince motor becerilerinde güçlükler yaşadığı ve bu güçlüklerin bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve hastanede yatış süresi gibi faktörlerle yakından ilişkili olduğu diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir (167). Prematüre doğan çocuklar arasında yapılan bir çalışmada özellikle 32. gebelik haftasından önce doğanlarda, 6 yaşındaki ince ve kaba motor fonksiyonlarının zamanında doğmuş kontrol grubuna göre 2 kat daha fazla bozuk olduğu ve bu çocukların ebeveyn ve öğretmenleri tarafından sakar çocuklar olarak nitelendirildiği belirtilmektedir (165). Çalışmamızda gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile nörolojik muayene ve DGGT II sonucu arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak DGGT II'de kaba motor işlevinde gerilik saptanan üç olgu ileri derecede preterm ve çok düşük doğum ağırlıklıdır. Bu olguların ikisinin derin tendon refleksleri artmış saptanırken, birinin KMÖİ alt ekstremitte için düzey II olarak saptanmıştır. Denver Gelişim Tarama Testi anormal olan 26 olgunun 15'i 35.gebelik haftasından önce doğmuştur.

Çalışmamızda gebelik haftası ve doğum ağırlığı ile nörogelişim arasında ilişki saptanmaması, olgularımızın hepsinin prematüre ve düşük doğum ağırlıklı homojen grup olmasına bağlanmıştır. Hoekstra ve ark. (270) 23-26 gebelik haftasında doğan ileri derece prematürelerin uzun dönem nörogelişimsel durumunu değerlendirmiş ve sezaryen ile doğurtulan bebeklerin nörogelişiminin daha iyi olduğunu bildirmiştir. Araştırmamızda tüm olgularda nörolojik muayene doğum şekli karşılaştırıldığında vajinal doğan grupta anormal nörolojik bulgu C/S grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Buna karşılık spontan ve İVF gruptaki olgular, doğum şekli nörolojik muayene anormalliği bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,08$).

APGAR skrolama sistemi doğum odasında yenidoğanların değerlendirmesinde ve acil gereksinimlerinin belirlenmesinde kullanılan bir skrolama sistemi olup, 1. ve 5. dakikada yapılmaktadır (272). Yenidoğanların uzun dönem nörolojik ve gelişimsel durumunu belirlenmesi APGAR skrolamasının hedefi olmamasına rağmen, yapılan çalışmalar 5. dakika değerinin 1.dakika değerine göre mortalite ve nörolojik durumu belirlemede daha anlamlı olduğunu belirtmiştir (272,143). Stuart ve ark. (273) olguların 16 yaşındaki akademik başarısını ölçerek yaptıkları çalışmada 5. dakika APGAR skoru 7'nin altında olan olgularda kognitif bozukluğun daha fazla olduğunu saptamıştır. Literatürde 5. dakika APGAR skoru 7' nin altında olanlarda nörogelişimsel prognoz daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar vardır (274). Hastanemizde yapılan bir çalışmada 1.dakika APGAR skoru ile gelişimsel gecikme arasında ilişki bulunmamış, 5.dakika APGAR skorunun ise gelişimsel gecikme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (157). Koç ve ark. (158) çalışmasında 5. dakika APGAR skorunun WISC-R toplam zeka puanı 85' in altında olan çocuklarda daha düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Tüm gruplarda 5.dakika APGAR skorunun nörolojik muayene ve DGTT II sonucuyla ilişkisi bulunamamıştır. Spontan ve İVF grupta 1.dakika APGAR skorunun nörolojik muayene ve DGTT II sonucuyla ilişkisi bulunamazken, tüm olgularda Denver II Gelişim Tarama Testi sonucu normal olan grubun 1. dakika APGAR skoru, anormal olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Son çalışmalar prematürelerde gelişimin biyolojik risk faktörlerinin yanı sıra sosyodemografik ve çevresel etmenlerden de etkilendiği göstermektedir (17). Prematüre

çocuklar çevrenin ve psikososyal streslerin etkisine term yenidoğanlardan daha duyarlıdır (8,189). Ailenin sosyal, ekonomik ve kültürel düzeyi çocuğun büyüme ve gelişmesini etkileyen önemli faktörler arasındadır. Annenin lise düzeyinden daha düşük eğitim düzeyine sahip olması, evlenmeden çocuk sahibi olma, erken yaşta anne olma, düzenli prenatal takibin yapılmaması, ailenin gelir düzeyinin düşük olması gibi düşük sosyoekonomik düzeyi işaret eden etmenlerin hafif düzeydeki öğrenme bozuklukları ve duygulanım bozuklukları ile ilişkisi birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (190). Ross ve ark. (173) ve Resnick ve ark. (190) sosyoekonomik düzeyin, ebeveynlerin eğitim durumunun ve ailenin gelir düzeyinin çocukların gelişimi üzerine önemli etkileri olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda tüm gruplarda nörolojik muayene ve DGTT II sonucuna göre sosyoekonomik düzey ortalamaları ve poliklinik takip oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hastanemizden Göçer ve ark. (157) çalışmasında düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerle DGTT II sonuçları arasında korelasyon saptanmamıştır. Koç ve ark. (158) çalışmasında baba eğitim düzeyi ile baba mesleğinin wisc-r zeka puanı üzerine anlamlı etkili olduğu saptanmıştır.

Tüm gruplar için DGTT II ve nörolojik muayene sonucu ile yoğun bakımda kalış süresi ve serviste yatış nedenleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Denver Gelişimsel Tarama Testi'nde gerilik saptanan olgulardaki en sık yatış nedenleri solunum sıkıntısı, hipoglisemi, erken sepsis ve polisitemidir. Buna karşın nörolojik muayenesinde anormal bulgular olan hastaların en sık yatış sebepleri solunum sıkıntısı, hiperbilirubinemi, erken sepsis ve hipoglisemi olarak belirlenmiştir.

Perinatal hipoksi, solunum yetersizliği, NEK, beslenme sorunları, enfeksiyonlar, sensorinöronal duyu kayıplarına neden olurken; İVK, BPD gibi kronik hastalıklar, genetik hastalıklar, hipotroidi gibi morbiditeler nörogelişimi olumsuz etkilemektedir. Yoğunbakım izlemi sırasında gürültü, ışık ve birçok tıbbi girişime maruz kalma prematürelde aşırı hassasiyet ve davranış bozukluğuna neden olmaktadır (8,189). Prematürelere neonatal dönemde en sık karşılaştığı sorunlardan biri RDS'dir. Hastalığın seyrinde gelişebilen intraventriküler kanama, hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve BPD gibi komplikasyonlar uzun süreli izlemde nörogelişimsel sorunlara yol açabilmektedir (99,101). Çalışmamızda DGTT II sonucu anormal olan 26 olgunun 10'u solunum sıkıntısı nedeniyle izlenmiş olup, bu 10 olgunun 6'sı RDS nedeniyle yoğun bakım ünitemizde izlenmiş ve mekanik ventilasyon desteği almıştır. DGTT II sonucu

anormal saptanan çocukların %23.07'sinde RDS saptanmıştır. Respiratuar distres sendromu nedeniyle izlenen bu olguların DGTT II değerlendirmesinde; iki olguda kaba-motor, bir olguda ince-motor, bir olguda dil, bir olguda kişisel-sosyal ve bir olguda hem kaba motor hem ince motor gelişim geriliği saptanmıştır. Kaba ve ince motor gelişim geriliği olan hastanın alt ekstremitelerinde düzey II motor işlev kaybı saptanmıştır. Solunum sıkıntısı, RDS nedeniyle izlenen ve anormal DTTT II bulgusu olan on olgudan dokuzu kontrol grubundaydı. Çalışmamızda solunum sıkıntısı tanısıyla izlenen hastalar ile nörolojik muayene ve DGTT II sonucu arasında korelasyon saptanmamıştır. Hastanemizden Koç ve ark. (158) çalışmasında bilişsel sorun tespit edilen çocukların %31.2' sinde respiratuar distres sendromu (RDS) mevcut iken, bilişsel sorun tespit edilmeyen çocukların %19'unda respiratuar distres sendromu (RDS) saptanmıştır. Bu iki grup arasında respiratuar distres sendromu ve solunum sıkıntısı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Uzun süren, şiddetli, tekrarlayan semptomatik hipoglisemiler nörolojik sekele neden olabileceği (107,109) ve ciddi hipoglisemide beyinin özellikle yüzeyel kortikal bölgelerinde selektif nöronal nekroz olduğu bildirilmiştir (109). Ayrıca hipoglisemi serebral palsy için risk faktörü olarak kabul edilmektedir (161). Çalışmamızda solunum sıkıntısından sonra en sık yatış nedenlerinden biride neonatal hipoglisemiydi. Toplam 21 olgu hipoglisemi nedeniyle izlenmiş olup, bu olgulardan 9'u yalnızca hipoglisemi nedeniyle izlenmiştir. Diğer olgulara solunum sıkıntısı, hiperbilirubinemi, sepsis ve polisitemi gibi sorunlar eşlik etmekteydi. Yalnızca hipoglisemi nedeniyle izlenen 3 olguda DGTT'de gerilik saptanmıştır. Denver Gelişim Tarama Testinde gerilik saptanan bir olguda hem hipoglisemi hem de solunum sıkıntısı nedeniyle izlenmişti. Hiperbilirubinemi nedeniyle fototerapi almış ve hipoglisemi nedeniyle izlenmiş olan bir olgunun derin tendon reflekslerinde artma saptanmıştır. Hipoglisemi ile nörolojik muayene ve DGTT II sonucu arasında korelasyon saptanamamıştır. Göçer ve ark. (157) çalışmasında 5 hipoglisemili olgunun 4'ünde gelişimsel gecikme saptanmıştır. Bu olguların ikisinde spastik tetraparezi, 1'inde ise spastik diparezi saptandığı bildirilmiştir. Koç ve ark. (158) çalışmasında bilişsel sorun tespit edilen çocukların %12.5' inde, bilişsel sorun tespit edilmeyen çocukların ise %15.5' inde hipoglisemi saptanmış ancak iki grup arasında hipoglisemi ve bilişsel sorun yönünden istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

İndirekt bilirubinin nörotoksik ve kalıcı nöronal hasar yapabildiği, en yüksek bilirubin düzeyi ve yüksek kalma süresinin nörogelişimsel prognoz için önemli olduğu belirtilmiştir. Prematüreler en riskli grup olarak bildirilmiştir. Bu bebeklerde nöromotor retardasyon, serebral palsi bildirilmiş ve bazı çalışmalarda periventriküler lökomalazi (PVL) gelişebileceği öne sürülmüştür (113). Çalışmamızda 20 olguda hiperbilirubinemi izlenmiş olup, iki olgu haricinde hepsinde eşlik eden başka bir problem bulunmaktadır. Yalnızca hiperbilirubinemi nedeniyle izlenen iki olgunun birinde ve geriye kalan 18 olgunun dördünde DGT II 'de gerilik saptanmıştır. Hiperbilirubinemi nedeniyle kan değişimi yapılmış olan bir olgunun nörogelişimsel değerlendirmesinde özellik saptanmamıştır. Hiperbilirubinemi gözlenen 3 olgunun derin tendon reflekslerinde artma saptanmıştır. Hiperbilirubinemi ile nörolojik muayene ve DGT II sonucu arasında korelasyon saptanmamıştır. Koç ve ark. (158) çalışmasında hiperbilirubinemi bilişsel sorun tespit edilen çocukların %84.4'ünde, bilişsel sorun tespit edilmeyen çocukların %72.4'ünde saptanmış olup, gruplar arasında hiperbilirubinemi geçirmiş olma yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Sepsis yenidoğan ve prematüre bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (127). Mortalitesi %13-25 arasındadır ve özellikle erken sepsis olan prematüre bebeklerde daha yüksektir (128). Beyin apsesi ve ventrikülit menenjitin akut dönem komplikasyonlarıdır ancak geç dönemde işitme kaybı, konuşma bozukluğu, mental retardasyon, görme kaybı, hidrosefali görülebilir. Neonatal enfeksiyonların serebral palsi riskini arttırdığını bildiren çalışmalar vardır (130). Çalışmamızda toplam 16 olgu erken sepsis nedeniyle izlenmiş olup, bunların dördünde DGT'te gerilik saptanmıştır. Yalnızca erken sepsis nedeniyle izlenen iki olgu olup, bunların birinde DGT'te gerilik saptanmıştır. Diğer iki olgu erken membran rüptürü nedeniyle izlenen prematüreler olup nörogelişimsel değerlendirmesinde özellik saptanmamıştır. Erken sepsis ve EMR ile nörolojik muayene ve DGT II sonucu arasında korelasyon bulunmamıştır. Neonatal sepsisli 320 bebeğin prognozunu araştırıldığı bir çalışmada, %27 oranında mortalite, yaşayanların %20'sinde orta ve ağır nörolojik sekel; menenjit geçirenlerde ise %100 zeka geriliği tespit edilmiştir (275). Hastanemizde yapılan bir çalışmada 24 (%20.5) olguda sepsis saptanmış olup, sepsisli prematürelerin 12'sinde gelişimsel gecikme ve sepsis ile DGT sonuçları ilişkili bulunmuştur (157). Aynı çalışmada erken membran rüptürü bilişsel sorun tespit edilen çocukların %12.5'inde, bilişsel sorun tespit edilmeyenlerin %19'unda saptanmış olup, gruplar arasında erken membran rüptürü

açısından fark bulunamamıştır. Koç ve ark. (158) çalışmasında bilişsel sorun saptanan çocukların 14' ünün (%43,8) , bilişsel sorun tesbit edilmeyen (Wisc-r toplam zeka puanı > 85) çocukların 15'inin(%25,9) sepsis nedeniyle izlendiği bildirilmiştir. Sepsis geçirmiş olma ve nörogelişimsel prognoz arasında ilişki saptanamamıştır.

Nörogelişimsel testlerden Bayley III Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği araştırmalarda yaygın olarak kullanılmakta ve uluslararası platformlarda 1- 43 ay arası çocukların değerlendirilmesinde en kapsamlı araç olarak tanınmaktadır. Çocuklarda gelişimsel gecikmenin saptanmasında diğer değerlendirme yöntemleri arasında altın standart olarak kabul edilmektedir (201). Ülkemizde nörogelişimi değerlendirmede yaygın olarak kullanılan test ise Denver Gelişimsel Tarama Testi II'dir. Denver Gelişimsel Tarama Testi 1967'de Frankenburg ve Dodds tarafından hazırlanmış, 1971'de yeniden gözden geçirilmiştir (203,204). Çocuğun yaşına uygun becerilerini değerlendiren bu test, belirti göstermeyen gelişimsel sorunları taramada, kuşkulu durumları nesnel bir ölçütle doğrulamada, gelişimsel açıdan risk altındaki çocukları (örneğin doğuma yakın dönemde sorunlar geçirmiş bebekleri) izlemede değerlidir (214). Süt çocuğunun gelişiminin izlenmesinde ve gelişimsel sapmaların erken tanınmasında önemli yeri vardır; bu sayede rehabilitasyonun erken dönemde başlaması mümkün olmaktadır. Çok riskli prematürelde detaylı değerlendirme vermemesine rağmen, kalabalık topluluklarda tarama için ideal bir testtir. Denver Gelişimsel Tarama Testi' nin Türk toplumuna uyarlanması ve standardizasyonu 1982 yılında Yalaz ve Epir tarafından yapılmıştır (203,204).

Kranyal USG sonuçlarına göre, nörolojik muayene incelendiğinde iki ölçüm yöntemi arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Cohen Kappa Uyum oranı (tesadüfi olmayan uyum) 0.133; testin duyarlılığı % 33.33, özgüllüğü % 88,24 olarak bulunmuştur. Pozitif kestirim değeri %14.28, negatif kestirim değeri ise %95.74 olarak saptanmıştır. Kranyal USG akut dönem sorunlarını belirlemede kullanılan bir yöntem olduğundan uzun süreli nörogelişimsel prognozu değerlendirmede yeterli olmayacağı kanısına varıldı.

Kranyal USG sonuçlarına göre, DGMT II incelemesi yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Cohen Kappa Uyum oranı (tesadüfi olmayan uyum) 0.049; testin duyarlılığı % 33.33, özgüllüğü % 78.43

bulunmuştur. Pozitif ve negatif kestirim değeri sırasıyla %8.33 ve %95.24 olarak saptanmıştır.

Denver II Gelişim Tarama Testi sonuçlarına göre nörolojik muayene incelemesi yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olduğu görülmektedir ($p<0,05$). Cohen Kappa Uyum oranı (tesadüfi olmayan uyum) 0.239; testin duyarlılığı % 26.92, özgüllüğü % 92.93 saptanmıştır. Pozitif ve negatif kestirim değeri sırasıyla %50 ve %82.88 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda spontan gruptan 14, İVF gruptan 23 olgu olmak üzere toplam 37 olgunun nörolojik muayene, DGMT II ve kranyal USG'si normal saptanmıştır. Her üç değerlendirmesinde anormal bulgu saptanan bir olgu olup, bu olgu İVF gruptadır. Spontan grupta bir olgu otizm, İVF grupta bir olgu epilepsi nedeniyle izlenmektedir. Epilepsi saptanan olgunun APGAR skorlarının iyi olması, asfiksi, geçirilmiş İKK, menenjit öyküsü gibi risk faktörleri olmamasından dolayı idiyopatik epilepsi olarak kabul edilmiştir. Otizm saptanan olgu çalışmamızda majör nörolojik sekel saptanan tek olgudur. İVF ve spontan çoğul gebeliklerden olan çocukların DGMT II, nörolojik muayene ve kranyal USG sonuçları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamadı. Somatik büyüme açısından İVF grubunun boy ve baş çevresi ölçümleri ortalama değeri spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$), güncel ağırlık için anlamlı fark saptanmadı. Sezaryen doğum, anne yaşı ortalaması, annede kronik hastalık, gebelik sırasında ortaya çıkan hastalık oranları ve poliklinik takiplerine gelme sıklığı İVF grupta anlamlı yüksek saptandı. Sosyoekonomik düzey, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi, yoğun bakım gereksinimleri açısından gruplar arasında fark yoktu.

Çalışmamızda majör nörolojik sekel saptanan tek bir olgu olmasına rağmen, yaş grubunun küçük olmasından dolayı bu sonuçlar nihai prognozu yansıtmamaktadır. Bu çocukların özellikle SP, minör nörolojik anomali ve bilişsel sorunlar açısından 5-7 yaşında ve daha sonraki dönemlerde değerlendirilmeleri gerekmektedir.

Literatürde bu konuda yapılmış bir çok çalışma olup bazılarında benzer, bazılarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuyla ilgili daha net verilerin elde edilebilmesi için, çok sayıda olgu içeren, toplum bazlı ve uzun süreli takip içeren çalışmalar yapılmalıdır. Ayrıca bu çalışmalarda term-preterm, çoğul-tekil ayrımına dikkat edilmesi yardımcı üreme tekniklerinin tek başına nörogelişime ve somatik

büyümeye etkisini göstermekte daha faydalı olacaktır. Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımlarını arttıran uygulamalarla birlikte, nörogelişimsel ve somatik problemlere neden olabilecek risk faktörleri belirlenmeli ve gerekli uygulamalar geliştirilmelidir. Bu çocukların bedensel, nörogelişimsel ve psikososyal potansiyellerinin en iyi duruma getirilebilmesi için, oluşabilecek anormallikler yakından takip edilmelidir. Yenidoğan uzmanı tarafından başlatılan ve multidisipliner bilim dalları ile koordineli olarak devam ettirilen ideal izlem programları her türlü medikal, sosyal ve eğitim destek programlarını, erken taburculuk döneminde ev ziyaretlerini, aile destek gruplarını, erken çocukluk çağı gelişimsel destek uygulamalarını içermelidir.

SONUÇLAR

Bu çalışma Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında çoğul gebelikler sonucu doğan, doğum tartısı 2500 gr. altında ve doğum haftası 37. gebelik haftasından önce olan toplam 125 çocuk ile yapıldı. Çalışmamızda spontan ve İVF çoğul gebeliklerden doğan prematürelerin, düzeltilmiş 24-36 ay arasında Kaba Motor İşlev Ölçeği (KMİÖ) ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) ile nörogelişimsel durumunun değerlendirilmesi, somatik büyüme özelliklerinin sorgulanması ve grupların bu özellikleri bakımından karşılaştırılması amaçlandı.

1. Çalışmamıza 60'ı İVF, 65'i spontan gebelikten olmak üzere toplam 125 olgu alındı. İn vitro fertilizasyon gebelik sonucu doğan olgular çalışma grubu, spontan gebelik sonucu doğan olgular kontrol grubu olarak belirlendi.

2. Gruplara arasında gebelik haftası ortalaması ve doğum ağırlığı ortalaması, cinsiyet oranları, dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı. İn vitro fertilizasyon düzeltilmiş yaş ortalaması spontan gruptan anlamlı düşük bulundu. Gruplar arasında doğum şekilleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı. Spontan çoğul gebelik grubunda vajinal doğum daha fazla iken, İVF grubun tamamı C/S ile doğurtulmuştu ($p < 0,01$).

3. İn vitro fertilizasyon grubunun anne yaşı ortalaması spontan gruptan istatistiksel anlamlı büyük idi ($p < 0,05$). Çalışma grubunda annede kronik hastalık görülme ve gebelik sırasında ortaya çıkan hastalık oranı spontan gruptan istatistiksel anlamlı yüksek iken ($p < 0,05$); spontan grupta hiçbir olgunun annesinde kronik hastalık saptanmadı. Annede kronik hastalık olarak 4'ünde astım, 2'sinde migren, 2'sinde hipotiroidi, 1'inde de ankilozan spondilit, gebelik sırasında ortaya çıkan hastalık olarak ise ikisinde gestasyonel diabetes mellitus (GDM), dördünde preeklamps, ikisinde de hipotiroidi görüldü.

4. Gruplara göre sosyoekonomik düzey skorları arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$). Gruplar arasında poliklinik takiplerine gelme oranları istatistiksel anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Spontan grubun %23,1'i poliklinik takiplerine hiç gelmezken, İVF grubun %61,7'si poliklinik takiplerine düzenli şekilde getirilmişti. Buda infertil çiftlerin çocuklarını 'kıymetli bebek' olarak gördüklerinin;

sosyoekonomik düzeyleri nasıl olursa olsun gereken her türlü ilgi ve desteği verdiklerinin göstergesi olarak kabul edildi.

5. Gruplar arasında servise yatış oranları, serviste kalış süresi, yoğun bakımda kalma süresi, yoğun bakım gereksinimleri, rehospitalizasyon sayısı ve nedenleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Rehospitalizasyon nedenlerinin başında; en fazla alt solunum yolu enfeksiyonu (%46,8) olup, sonrasında hiperbilirubinemi geliyordu (%36,8). Spontan grupta solunum sıkıntısı nedeniyle serviste yatış oranı İVF grubundan düzeyinde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).

6. Gruplar arasında yenidoğan döneminde ve taburculuk sonrası saptanan konjenital anomaliler açısından anlamlı fark saptanmadı. Spontan gebelik olgularının %76,9'unda anomali görülmezken; %10,8 oranında Patent Duktus Arteriozus; %3,1 oranında ASD; %3,1 oranlarında hipospadias ve hidronefroz; %1,5 oranında ise ASD+VSD+PDA ve Tortikolis görüldü. İn vitro fertilizasyon grubundaki olgularının %86,7'sinde anomali görülmezken; %5 oranında ASD+PDA; %3,3 oranında ASD, %3,3 oranında PDA ve %1,7 oranında VSD+ASD görüldü.

7. Yenidoğan döneminde 54 olguya kranyal USG yapılmış olup; 3'ünde anormal bulguya rastlandı. Doğumdan çalışmamıza kadar geçen süre içinde 12, çalışmamız döneminde 5 olguya MRI çekildi. Bir olguda prematür iskemik sekel değişimler lehine bulgular saptandı.

8. Nörolojik muayenede 111 (%88,8) olguda normal bulgular, 12 (%9,6) olguda artmış DTR, 2 olguda (%1,6) artmış kas tonusu saptandı.

9. Alt ekstremité kaba motor işlevi 124 (%99,2) prematüre çocukta normal olup, düzey II motor işlev bozukluğu bir olguda (%0,8) tanımlandı. Olguların tümünün üst ekstremité kaba motor işlevi normal bulundu.

10. Olguların 99'unda (%79,2) DGTT normal iken, 26 olguda (%20,8) anormal bulgular saptandı. Onbir olguda (%8,8) dil, on olguda (%8,0) kişisel-sosyal, iki olguda (%1,6) kaba motor, bir olguda (%0,8) ince motor-uyumsal gelişimde gerilik saptandı. En sık gerilik dil gelişiminde saptandı ve olguların yedisi spontan, dördü İVF gruptaydı. Bunu yedisi spontan, üçü İVF grupta olmak üzere toplam on olgu ile kişisel-sosyal gelişme geriliği izlemekteydi. Yalnızca kaba motor gelişiminde gerilik saptanan iki olgu spontan grupta, yalnızca ince motor gelişiminde gerilik saptanan olgu çalışma

grubundaydı. Bununla beraber iki olguda birden fazla parametrede gelişme geriliği saptandı. Bu olgulardan biri spontan grupta olup, ince motor ve kaba motor gelişiminde gerilik; diğer olguda İVF grupta olup ince motor, kaba motor ve dil gelişiminde gerilik saptandı.

11. İn vitro fertilizasyon gruptan bir olgu epilepsi nedeniyle takipli idi. Bu olgunun nörolojik muayenesi ve KMIÖ ile değerlendirmesi normal olup, DGTT’de kişisel-sosyal gelişme geriliği saptandı. APGAR skorları iyi olan, asfiksi, geçirilmiş İKK ve menenjit öyküsü gibi risk faktörleri olmamasından dolayı hastada idiyopatik epilepsi düşünüldü.

12. Spontan grupta ise olgulardan biri otizm nedeniyle takipli olup, nörolojik muayenesi ve KMIÖ ile değerlendirmesi normal saptandı. Olgunun dil gelişiminde gerilik saptandı ve hastanın hafif duyma kaybı mevcuttu.

13. Çalışma grubunun boy ve baş çevresi ölçümleri ortalama değeri spontan gruptan istatistiksel anlamlı yüksek saptanırken ($p<0,05$), güncel ağırlık için anlamlı fark saptanmadı. Spontan grupta doğumda simetrik gelişme geriliği olan iki olgunun tüm ölçümlerde geri olduğu görüldü.

14. Denver Gelişimsel Tarama Testi II sonucuna etki eden faktörler irdelendiğinde; anne yaşı- gebelik haftası-doğum tartısı ortalaması, doğum şekli, yoğun bakımda kalış süreleri ve serviste yatış nedenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

15. 5. Apgar 1. dakika skoru 4’ün altında olan 8 (%6,4) olgu, Apgar 5. dakika skoru 7 ve daha düşük olan 14 (%11,2) olgu saptandı. Apgar 1.dk skoru gruplara göre istatistiksel anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); 5.dk Apgar skoru İVF olgularda anlamlı yüksek saptandı ($p<0,01$).

16. Tüm olgularda DGTT II Apgar ilişkisi değerlendirildiğinde, DGTT II anormal olan grubun 1.dakika Apgar skorunun istatistiksel anlamlı düşük olduğu görüldü ($p< 0,05$). Ancak spontan ve İVF grubun ayrı ayrı, Apgar-DGTT II bulguları sorgulandığında 1.-5.dakika Apgar skorları ile anormal DGTT bulgusu arasında istatistiksel fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).

17. Nörolojik muayene sonucuna etki eden faktörler incelendiğinde; anne yaşı- gebelik haftası-doğum tartısı ortalaması, yoğun bakımda kalış süreleri ve serviste yatış

nedenleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Tüm olgularda nörolojik muayene sonucu anormal olan olguların oranı vajinal doğum grubunda yüksek ve istatistiksel anlamlı farklıydı ($p<0,05$). Buna karşılık İVF ve spontan gruptaki çocuklarda nörolojik anormallik görülme ile 1. ve 5. Dakika Apgar skoru arasında korelasyon saptanmadı.

18.Sosyoekonomik düzey skoru ortalamasının ve poliklinik takiplerine gelme sıklığının nörolojik muayene ve DGTT II sonucunu etkilemediği gösterilmiştir.

19. Riskli yenidoğan olup YBÜ’nde yatan hastlara yapılan Kranyal USG sonuçları ve nörolojik muayene incelendiğinde iki ölçüm yöntemi arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Cohen Kappa Uyum Oranı: 0.133 Duyarlılık: %33.33 Özgüllük: %88.24

Pozitif kestirim değeri: %14.28 Negatif kestirim değeri: %95.74

20.Kranyal USG sonuçlarına göre, DGTT II incelemesi yapıldığında iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Cohen Kappa Uyum Oranı: 0.049 Duyarlılık: %33.33 Özgüllük: %78.43

Pozitif kestirim değeri: %8.33 Negatif kestirim değeri: %95.24

21. Denver Gelişim Tarama Testi sonuçlarına göre, nörolojik muayene incelendiğinde iki ölçüm yöntemi arasında uyumsuzluk olduğu görülmektedir ($p<0,05$).

Cohen Kappa Uyum Oranı: 0.239 Duyarlılık: %26.92 Özgüllük: %92.93

Pozitif kestirim değeri: %50 Negatif kestirim değeri: %82.88

ÖZET

Amaç: Spontan ve in vitro fertilizasyon (İVF) çoğul gebeliklerden olan prematürelerin düzeltilmiş yaşı 24-36 aylık prematürelerin nörogelişimsel durumlarının değerlendirilmesi, somatik büyüme özelliklerinin sorgulanması, grupların bu özellikleri bakımından karşılaştırılması ve prenatal, natal, postnatal risk faktörlerinin nörogelişimsel duruma etkisinin irdelenmesi idi.

Gereç ve Yöntem: Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Şubat 2008 - Şubat 2009 tarihleri arasında arasında 60'ı İVF, 65'i spontan çoğul gebelikler sonucu meydana gelen, doğum tartısı 2500 gr. altında ve doğum haftası 37. gebelik haftasından önce olan toplam 125 prematüre çalışmaya alındı. Büyüme ve gelişmeye etki eden başlıca faktörlerden maternal yaş, hastalık, erken membran rüptürü yanında; neonatal özelliklerden doğum ağırlığı, gebelik haftası, cinsiyet, APGAR skoru, erken dönem hastaneye yatış nedenleri, yoğun bakım gereksinimi, konjenital anomali sıklığı, poliklinik izlem durumu, rehospitalizasyon ve sosyoekonomik düzey sorgulandı. Somatik büyümeyi değerlendirmek için ayrıntılı fizik muayene, güncel boy, ağırlık ve baş çevresi ölçümleri; nörogelişimsel durumu değerlendirmek için ayrıntılı nörolojik muayene, Kaba Motor İşlev Ölçeği (KMIÖ) ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) yapıldı.

Bulgular: İn vitro fertilizasyon grupta sezaryen doğum oranı, anne yaşı ortalaması, annede kronik hastalık görülme ve gebelik sırasında ortaya çıkan hastalık oranı spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Neonatal özelliklerden tüm olguların ortalama gebelik haftası $34,18 \pm 2,44$ hafta, doğum ağırlığı $1932,45 \pm 385,87$ gr. olup, gruplar arasında fark yoktu. Beşinci dakika APGAR skoru İVF grupta anlamlı yüksekti; hastaneye yatış oranı, hastanede kalış süresi, yoğun bakımda izlem sıklığı, konjenital anomali ve rehospitalizasyon oranları gruplar arasında farksız bulundu. Sosyoekonomik skor farksızdı ancak İVF grubu poliklinik izlemine daha düzenli getirilmişti. Çalışma grubunun boy ve baş çevresi ölçümleri ortalama değeri spontan gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p < 0,05$), güncel ağırlık için anlamlı fark saptanmadı. Nörolojik muayenede 111 (%88,8) olguda normal bulgular, 12 (%9,6) olguda artmış derin tendon refleksleri

(DTR), 2 olguda (%1,6) artmış kas tonusu saptandı. Bir olguda (%0,8) alt ekstremitte için KMIÖ düzey II motor işlev bozukluğu tespit edildi. Olguların 99'unda (%79,2) DGTT normal, 26 olguda (%20,8) anormal iken, en sık dil (%8.8) ve kişisel-sosyal (%8.0) gelişimde gerilik izlendi. Spontan grupta bir olgu otizm nedeniyle, İVF grupta bir olgu epilepsi nedeniyle izlem altındaydı.

Sonuç: Ortalama 32-37. haftada yoğunlaşan olgularımızın majör nörolojik sekel oranı düşüktür. Nörolojik muayenede %11, KMIÖ'de %0,8, DGTT II'de %20 anormal bulgular saptandı, DGTT' de anormal bulgular dil ve kişisel-sosyal gelişiminde gerilik olarak dikkat çekmektedir. Motor işlev bozukluğu 5 yaş ve sonrasında ortaya çıkabileceğinden olguların izlemine devam edilmiştir. Sosyoekonomik düzeyi düşük de olsa özellikle İVF grubundaki ebeveynler çocuklarını düzenli takibe getirerek uzun süreli morbiditelerin erken tanısına ve tedavisine destek vermektedir.

SUMMARY

Aim: To assess and compare neurodevelopmental outcome and somatic growth characteristics of prematures, who are born as a result of IVF or spontaneous multiple pregnancies, and to evaluate effect of prenatal, natal and postnatal risk factors to neurodevelopmental outcome at 24-36 months of corrected age.

Method: The study included, all the babies from spontaneous or IVF multiple pregnancies born before 37.th gestational week and with birthweight less than 2500 gr., that were delivered in Bakırköy Gynecology Obstetrics and Pediatrics Research and Education Hospital from February 2008 to February 2009. A total of 125 children, 60 of them IVF children, were enrolled. Risk factors affecting growth and development; besides maternal age, maternal disease, premature rupture of membranes neonatal properties such as birthweight, gestational age, sex, APGAR score, early hospitalization reasons, neonatal intensive care (NICU) admission, presence of congenital anomalies, referral to outpatient follow-ups, rehospitalization, and socioeconomic level were investigated. To assess somatic growth, each patient's detailed physical examination, current height, weight and head circumference measurement, for neurodevelopmental status, detailed neurological examination, DDST II and GMFCS were performed.

Results: Rate of cesarean delivery, mean maternal age, rate of chronic illness and pregnancy related diseases of mother were statistically significantly higher in IVF group. Without a significant difference among groups for all cases, mean gestational age was $34,18 \pm 2,44$ week, and mean birthweight was $1932,45 \pm 385,87$ gr. APGAR score at 5. minute was significantly higher in IVF group; early hospitalization ratio, hospitalization duration, NICU admission, presence of congenital anomaly and rehospitalization ratios were similar. Although socioeconomic level scores were similar, IVF group was more regularly referring to outpatient follow-ups. Mean height and head circumference measurement was statistically significantly higher in IVF group compared to spontaneous group, although mean weight measurements were similar. Two cases in spontaneous group had symmetrical growth retardation. Neurological examination revealed that 111 (88.8%) cases had normal findings, 12 (9.6%) children had increased deep tendon reflexes, 2 children (1.6%) had increased muscle tone. One case was (0.8%) classified as GMFCS level II for lower extremity.

In 99 of cases (79.2%) DDST II were normal, 26 cases (20.8%) had abnormal findings; abnormal findings were mostly in language (8.8%) and personal-social (8.0%) developmental retardation. One patient in spontaneous group had autism whereas one patient in IVF group had epilepsy.

Discussion: Major neurological sequela of our cases was significantly low. Ratio of abnormal findings was 11 % in neurological examination, 0.8% in GMFCS and 20% in DDST. Abnormal findings in DDST was chiefly in language and personal-social development. We planned to continue follow-ups regarding that motor function disorders should not be notified until 5 years of age. Although their socioeconomical levels are low, parents give rise to early diagnosis and treatment of long terms morbidities by referring to follow-ups.

KAYNAKLAR

- 1- Assisted Reproductive Technologies in: Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Seventh Edition, Philadelphia: Lippincott Williams,2005;32:1215-1274
- 2- Van Voorhis BJ, Stovall DW. Autoantibodies and infertility: a review of the literature. Journal of Reproductive Immunology 1997 Jul;33(3):239–256
- 3- Revenis MA, Johnson-Robbins LA. Multiple Gestations in: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MK. Avery's Neonatology, 6th Edition, U.S.A: Lippincott Williams & Wilkins,2005;27: 524-534
- 4- Macones AG. Prematurity: Prevention and causes in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's disease of the newborn 8.th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;14: 139-146
- 5- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2005. National Vital Statistics Report 2007 Dec;56(6):1-30
- 6- Altuncu E. 5000 canlı doğumda düşük doğum ağırlıklı bebek oranı ve etiyojideki risk faktörleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul,2000:19-25
- 7- Kavuncuoğlu S, Altuncu E, Ramoğlu M, ve ark. Üitemizde bir yıl içinde doğan tüm yenidoğanların demografik dağılımı, mortalite ve morbidite sonuçları. Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi, 2010 Eyl; 2(3):106-114
- 8- Stoll BJ, Chapman IA. The high risk infant in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics 18.th edition, U.S.A: Saunders, 2007;97: 698-711
- 9- Eichenwad EC. Care of extremely low-birtweight infant in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's disease of the newborn 8.th edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;32: 410-426
- 10- Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Jan 23;(1):CD000456
- 11- Als H, Butler S. Neurobehavioral development of the preterm infant in: Fanaroff AA, Martin R J, Walsh MC. Neonatal-Perinatal Medicine (8th ed), Philadelphia: Mosby Elsevier,2006:1051-1068
- 12- Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2006;19: 773-782
- 13- Hack M. The Outcome of Neonatal Intensive Care in: Klaus MH, Fanaroff AA. Care of the High-Risk Neonate 5th Edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:528-535
- 14- Deanne E, Wilson-Costello M. Follow-up for high risk neonates in: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC. Neonatal-Perinatal Medicine (8th ed), Philadelphia: Mosby Elsevier,2006:1035-1043

- 15- Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 March; 93(2):153–156
- 16- Rickards AL, Kelly EA, Doyle LW, Callanan C. Cognition, academic progress, behavior and self-concept at 14 years of very low birth weight children. Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, 2001; 22(1):11-18
- 17- Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. Pediatr Clin N Am 2009; 56(3):631-646
- 18- Glascoe FP. Screening for developmental and behavioral problems. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2005;11(3):173-179
- 19- Erkeğe bağılı infertilite, Androloji in: Kisisçi HA, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi Ankara : Güneş Kitabevi, 1996:1119-1129
- 20- Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. Fertility and Sterility 1992;56(5): 836-841
- 21- Female Infertility in: Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Seventh Edition Philadelphia: Lippincott Williams, 2005;27:1013-1067
- 22- Mackenna AL, Zegers-Hochschild F, Fernandez EO et al. Fertilization rate in couples with unexplained infertility. Human Reproduction 1992 Feb;7(2):223-226
- 23- HFEA Guide to Infertility 2005/06 – national average for 1 April 2002-31 March 2003
- 24- SART (Society for Assisted Reproductive Technology) IVF Success Rate Reports 2007
- 25- Beral V, Doyle P, Tan SL, Mason BA, Campbell S. Outcome of pregnancies resulting from assisted conception. British Medical Bulletin. 1990 Jul;46(3):753-768
- 26- Office of Population Censuses and Surveys. Birth Statistics. HMSO, London, UK, Series FM1, No: 1-22
- 27- T.C. Sağlık Bakanlığı Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü Üremeye yardımcı tedavi merkezleri yönetmeliğinde değişiklik yapılmasına dair yönetmelik. 08.07.2005 tarihli 25869 sayılı genelge, 2005
- 28- Çoğul gebelikler in: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrik 23.cü Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;39:839-850
- 29- American College of Obstetricians and Gynecologists, Special problems of multiple gestations. Educational Bulletin No 253, ACOG, Washington DC (1998)

- 30- Russell RB, Petrini JR, Damus K, Mattison DR, Schwarz RH. The changing epidemiology of multiple births in the United States. *Obstetrics and Gynecology*, 2003 Jan;101(1):129-135
- 31- Benirschke K. Multiple gestation: incidence, etiology and inheritance in: Creasy RK, Resnik R. *Maternal-fetal medicine: principles and practice* 4.th edition, Philadelphia: WB Saunders, 1999:561-585
- 32- Wright LL, Vohr RB, and Fanaroff AA. Perinatal-Neonatal Epidemiology in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. *Avery's disease of the newborn* 8. th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;1:1-9
- 33- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al. Births: Final data for 2000. *National Vital Statistics Report* 2002 Feb;50(5):1-20
- 34- Myrionthopoulos NC. An epidemiologic survey of twins in a large, prospectively studied population. *American Journal of Human Genetics*. 1970 November; 22(6): 611–629
- 35- Can G, İnce Z. Preterm doğanlar, intrauterin büyüme geriliği, makrozomi, çoğul gebelikler in: Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediyatri* 4. Baskı Cilt 1 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 3:367-387
- 36- Machin AG. Multipl birth in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. *Avery's disease of the newborn* 8.th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;7:57-63
- 37- Azubuike JC. Multiple births in Igbo women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1982 Jan;89(1):77–79
- 38- Eriksson AW, Fellman J. Seasonal variation of livebirths, stillbirths, extramarital births and twin maternities in Switzerland, *Twin Research* 2000 Dec;3(4):189-201
- 39- Elwood JM. Maternal and environmental factors affecting twin births in Canadian cities. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1978 May;85(5):351-358
- 40- Gan JP, Wu ZH, Tu ZM, Zheng J. The comparison of twinning rates between urban and rural areas in China. *Twin Research and Human Genetics*. 2007 Aug;10(4):633-637
- 41- Picard R, Fraser D, Hagay ZJ, Leiberman JR. Twinning in southern Israel; secular trends, ethnic variation and effects of maternal age and parity *European Journal of Obstetrics, Gynecology, Reproductive Biology*.1989 Nov;33(2):131-139
- 42- American College of Obstetricians and Gynecologists. Multiple Gestation: Complicated twin, triplet, and high order multifetal pregnancy. *ACOG Practice Bulletin* no. 56, Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists. 2004
- 43- Ayres A, Johnson TR. Management of multiple pregnancy: Prenatal care– Part 1. *Obstetrics and Gynecology* 2005;60(8):527–537

- 44- Mathews TJ, MacDorman MF. Infant Mortality Statistics from the 2007 Period Linked Birth/Infant Death Data Set National Vital Statistics Reports 2011 June;59 (16):1-25
- 45- Hays PM, Smeltzer JS. Multiple gestation. Clinical Obstetrics and Gynecology 1986; 29(2):264-285
- 46- Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in medical research. New England Journal of Medicine, 1984;310(7):435-441
- 47- Spellacy WN, Handler A, Ferre CD. A case-control study of 1253 twin pregnancies from a 1982-1987 perinatal data base. Obstetrics Gynecology,1990; 75(2): 168-171
- 48- Bush MC, Pernoll ML. Multiple Pregnancy in : DeCherney AH, Nathan L, Goodwin T, Laufer N. Current Diagnosis&Treatment Obstetrics and Gynecology, 10 th. Edition, U.S.A: McGraw Hill,2007;17:301-311
- 49- Doyle P. The outcome of multiple pregnancy Human Reproduction 1996;11(14): 110-120
- 50- Hemminki E, Shelley J, Gissler M. Mode of delivery and problems in subsequent births: a register-based study from Finland. American Journal of Obstetrics Gynecology 2005 Jul;193(1):169-177
- 51- Dodd MJ, Grivell MR, Crowther CA. Multiple pregnancy in: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Goniks B. High Risk Pregnancy: Management Options 4rd edition, China: Elsevier – Saunders, 2010;59:1053-1065
- 52- Sebire NJ, Thornton S, Hughes K, Snijders RJ, Nicolaides KH. The prevalence and consequence of missed abortion in twin pregnancies at 10–14 weeks of gestation. BJOG 1997;104(7):847-848
- 53- Livingston JE, Poland BJ. A study of spontaneously aborted twins. Teratology, 1980;21(2): 139–148
- 54- Uchida IA, Freeman VC, Gedeon M, Goldmaker J. Twinning rate in spontaneous abortions. American Journal of Human Genetics,1983;35(3):987–993
- 55- Campbell DM, Templeton A. Maternal complications of twin pregnancy. Int J Gynaecol Obstet,2004; 81(1):71-73
- 56- Krafft A, Breymann C, Streich J, Huch R, Huch A. Hemoglobin concentration in multiple versus singleton pregnancies: Retrospective evidence for physiology not pathology. Eur J ObstetReprod Biol 2001; 99(2):184-187
- 57- Blickstein I, Goldschmit R, Lurie S. Hemoglobin levels during twin vs singleton pregnancies: Parity makes a difference. J Reprod Med 1995; 40(1):47-50
- 58- Sibai BM, Hauth J, Caritis S, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. Am J Obstet Gynecol, 2000;182(4):938-942
- 59- Schwartz DB, Daoud Y, Zazula P, et al. Gestational diabetes mellitus metabolic and blood glucose parameters in singleton versus twin pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1999;181(4):912-914

- 60-Roach VJ, Lau TK, Wilson D, Rogers MS. The incidence of gestational diabetes in multiple pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998;38: 56-57
- 61-Buhling KJ, Henrich W, Star E, et al. Risk for gestational diabetes and hypertension for women with twin pregnancy compared to singleton pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2003;269(1):33-36
- 62-Henderson CE, Scarpelli S, LaRosa D, Divon D. Assessing the risk of gestational diabetes in twin gestation. *J. Natl Med Assos* 1995;87(10):757-758
- 63-Williamson C, Girling J. Hepatic and Gastrointestinal disease in: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Goniks B. *High Risk Pregnancy: Management Options* 4rd edition, China: Elsevier – Saunders, 2010;47: 839-861
- 64-Kroumpouzou G. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: what's new. *JEADV*, 2002;16: 316-318
- 65-Senat MV, Ancel PY, Bouvier-Colle MH, Breart G. How does multiple pregnancy affect maternal mortality and morbidity? *Clinical obstet and Gynecol*, 1998;41(1): 78-83
- 66-PolzinWJ, Brady K. The etiology of premature rupture of membranes. *Clin. Obstet. And Gynecol*, 1998;41(4):810-816
- 67-Mercer BM, Goldenberg RL, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: Analysis of risk factors for preterm premature rupture of the membranes *J Soc Gynecol Invest*,2000 Sep;183(3):738-745
- 68-Svigos JM, Dodd MJ, Robinson JS. Prelabor Rupture of the Membranes in: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Goniks B. *High Risk Pregnancy: Management Options* 4rd edition, China: Elsevier – Saunders, 2010;62:1091-1101
- 69-Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV, et al. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol* 2001; 154(4): 307-315
- 70-Ho PC, Haynes WD, Ing RM, Jones WR. Histological, ultrastructural, and immunofluorescence studies on the amniochorionic membrane. *Placenta*, 1982; 3(2):109-126
- 71-Preterm doğum in: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom LS, Hauth CJ, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrik 23.cü baskı*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 36;804-832
- 72-Lewi L, Deprest J. Fetal Problems in Multiple Pregnancy in: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Goniks B. *High Risk Pregnancy: Management Options* 4rd edition, China: Elsevier – Saunders, 2010;23:405-437
- 73-Leveno KJ, Santos-Ramos R, Duenhoelter JH, Reisch JS, Whalley PJ. Sonar cephalometry in twins: A table of biparietal diameters for normal twin fetuses and a comparison with singletons. *Am J Obstet Gynecol*, 1979;135(6):727-732
- 74-Hamilton EF, Platt RW, Morin L, Usher R, Kramer M. How small is too small in a twin pregnancy? *Am J Obstet Gynecol*, 1998;179(3):682-685

- 75-Sebire NJ, D'Ercole C, Soares W, Nayar R, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic pregnancies. *Obstet and Gynaecol*, 1998;91(1): 82-85
- 76-Smiljan SN, Mamula O, Petrovic O. Neonatal outcome in discordant eutrophic twins: twin growth. *Internat J of Gynecol and Obstet*, 2004;86(1):16-21
- 77-Rodis JF, Egan JF, Craffey A, Ciarleglio L, Greenstein RM, Scorza WE. Calculated risk of chromosomal abnormalities in twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990; 76(6): 1037-1041
- 78-Baldvin VJ. Anomalous development of twins in: Baldvin VJ. *Pathology of Multiple Pregnancy*, New York: Springer-Verlag,1994:169-197
- 79-Schinzal AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J.Pediatr*, 1979;95(6):921-930
- 80-Anderson RL, Golbus MS, Curry CJ, Callen PW, Hastrup WH. Central nervous system damage and other abnormalities in surviving fetus following second trimester antenatal death of co-twin. *Prenat Diagn*, 1990;10(8):513-518
- 81-Peterec SM, Warshaw JB. The premature newborn in: McMillan JA, DcAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB *Oski's Pediatrics, Principle and Practices* 4rd edition Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2006:220-235
- 82-Hamilton BE, Martin JA, Ventura JS. Births: Preliminary Data for 2009 *National Vital Statistics Reports* 2010 Dec; 59(3):1-19
- 83-Smith-Levitin M, Skupski DW, Chervenak FA. Multifetal pregnancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1995;7(6):465-471
- 84-Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wiser WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. *Obstetrics and Gynecology* 1990 Jul;76(1):85-89
- 85-Dyson CD, Danbe HK, Bamber AJ, et al. Monitoring Women at Risk for Preterm Labor. *New England Journal of Medicine* 1998 Jan; 338:15-19
- 86-Mathews TJ, MacDorman MF. Infant Mortality Statistics from the 2007 Period Linked Birth/Infant Death Data Set *National Vital Statistics Reports* 2011 June;59 (6):1-25
- 87-E Fabre, Gonzalez de Agüero R, de Agustin JL, Ezquerro A. Intrauterin Growth Restriction Concept and Epidemiology in: Kurjak A, Chervenak FA. *Textbook of Perinatal Medicine Second Edition Informa Health Care: United Kingdom*,2006; 13 118:1238-1247
- 88-Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması-2003 Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, 2004
- 89-Stoll BJ. Overview of mortality and morbidity in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, Nelson *Textbook of Pediatrics* 18.th edition, U.S.A: Saunders, 2007;93:671-678

- 90-Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *New England Journal of Medicine* 2005;352:9–19
- 91-Van Barr AL, Van Wassenae AG, Briet JM, Dekker FW, Kok JH. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Ped Psych* 2005;30(3):247–255
- 92-Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics Gynecology*. 2007 Feb;196(2):147-148
- 93-Ülkemizdeki Yenidoğan Bakım Merkezleri. 2009 Mortalite Yüzdeleri Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2011:23
- 94-Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* April 2003; 110(20): 8–16
- 95-Aldemir E, Kavuncuoglu S, Özbek S. Gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına göre mortalite. 15. Ulusal Neoatoloji Kongresi UNEKO-15 Antalya, (2007)
- 96-Mathews TJ, MacDorman MF. Infant Mortality Statistics from the 2004 Period Linked Birth/Infant Death Data Set National Vital Statistics Reports. 2007 June;55 (14):1-32
- 97-Dudell GD, Stoll BJ. Respiratory tract disorders in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18.th edition, U.S.A: Saunders, 2007; 11 (101):728-753
- 98-Hunt CE, Thompson MW. Control of Breathing: Development, Apnea of Prematurity, Apparent Life-Threatening Events, Sudden Infant Death Syndrome in: Macdonal MG, Mullet MD, Seshiaq MK. Avery's Neonatology, 6th Edition U.S.A: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;28:535-553
- 99-Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda solunum sorunları in: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 4. Baskı Cilt 1, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;89:423-452
- 100-Whitsett JA, Rice RW, Warner BB, Wert ES, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders in: Macdonal MG, Mullet MD, Seshiaq MK. Avery's Neonatology, 6th Edition U.S.A: Lippincott Williams & Wilkins, 2005;29: 553-578
- 101-Gaillard EA, Cooke RWI, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch. Dis. Chid. Fetal Neonatal Ed*. 2001;84:194-196
- 102-Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug;30(4):164-170
- 103-Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am j Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1723-1729

- 104-Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol*. 2000; 42(1): 53-60
- 105-Clyman RI. Patent ductus arteriosus in the premature infant. Avery's disease of the newborn 8.th edition Philadelphia: Elsevier Saunders 2005;56:816-826
- 106-Çoban A. Yenidoğanda hematolojik hastalıklar in: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 4. Baskı Cilt 1 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;12:491-504
- 107-Stoll Bj. The endocrine system in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics 18.th edition U.S.A: Saunders, 2007;11(107):782-786
- 108-Çoban A. Yenidoğanda metabolik sorunlar in: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 4. Baskı Cilt 1 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;10:453-467
- 109-Traill Z, Squier M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycemia. *Archives of disease in childhood. Fetal Neonatal Ed*. 1998;79(2):145-147
- 110-Piazza AJ, Stoll BJ. Digestive system disorders in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics 18.th edition, U.S.A: Saunders, 2007;11 (102):753-766
- 111-Berseth CL, Poenaru D. Necrotizing Enterocolitis and Short Bowel Syndrome in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's disease of the newborn 8. th edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;74: 1123-1135
- 112-Madan A, MacMahon JR, Stevenson DK. Neonatal Hyperbilirubinemia in:Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's disease of the newborn 8. th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;79:1226-1257
- 113-Maisels MJ. Jaundice in: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M (eds). Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn 6th edition, Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2005: 1532-1700
- 114-Watchko JF Oski AF. Kernikterus in preterm. Newborns: Past, present and future. *Pediatrics*. 1992; 90(5):707-713
- 115-Olitsky SE, Hug D, Smith LP. Disorders of the retina and vitreous in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson Textbook of Pediatrics 18.th edition, U.S.A: Saunders; 2007;28(629):2569-2615
- 116-Quiram PA, Capone JA. Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Current Opinion in Ophthalmol* 2007 May;18(3):228-234
- 117-Lad EM, Nguyen TC, Morton JM, Moshfeghi DM. Retinopathy of prematurity in the United States. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 320-325
- 118-Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Ophthalmology. 1991 Nov;98(11):1628-40

- 119-Good WV, Hardy RJ, Dobson V, et al. The incidence and course of retinopathy of prematurity: findings from the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study, Pediatrics, 2005 Jul;116(1):15-23
- 120-Kavuncuoğlu S, Akar S, Yeşinel S, ve ark. Riskli prematürelde 5 yıllık retinopati taraması ve sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13)
- 121-Chow LC, Wright KW, Sola A and the CSMC Oxygen Administration Study Group. Can Changes in Clinical Practice Decrease the Incidence of Severe Retinopathy of Prematurity in Very Low Birth Weight Infants? Pediatrics 2003;111(2):339-345
- 122-Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi,2006;49:185-192
- 123-Mikkola K, Ritari N, TommiskaV, et al. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997, Pediatrics 2005;116(6):1391-1400
- 124-AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity PEDIATRICS September 2001;108(3): 809-811
- 125-Can G. Perinatal Asfiksi in: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 4. Baskı Cilt 1 İstanbul : Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;6:403-408
- 126-Madan A, Hamrick S, Ferriero DM. Central Nervous System Injury and Neuroprotection in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's disease of the newborn 8.th edition Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005;12 (64): 965-993
- 127-Mary A, Short RN. Linking the sepsis triad to infants: Incidence of neonatal sepsis. Advanced Neonatal Care. 2004;4(5):15-17
- 128-Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye'de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite 2006;4:10-14
- 129-Puopolo KM. Bacterial and Fungal Infections in: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). Manual of Neonatal Care 6th edition, U.S.A: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 274-300
- 130-Çoban A Yenidoğan enfeksiyonları in: Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 4. Baskı Cilt 1 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;13:505-521
- 131-Cotten CM, Taylor S, Stoll B, et al. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants Pediatrics 2009;123(1): 58-66
- 132-Edwards SM. Postnatal Bacterial Infections in: Martin JR, Fanaroff AA, Walsh MC Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant 8.th edition Philadelphia, U.S.A: Mosby Elsevier,2006;37(2):791-804

- 133-Anita K, Durrane T, Asad AS, Ahmed KT. Pathogens associated with sepsis in newborns and young infants in developing countries. *Journal of Pediatric Infectious Disease* 2009; 28: 10-18
- 134-Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2008 Aug; 122(2): 299-305
- 135-Çoban A. Intrakranial kanamalar."Neonatoloji" Ed. Yurdakök M. Erdem G., Türk Neonatoloji Derneği, Alp Ofset Ankara, (2004), 738-751
- 136-Stoll BJ, Chapman IA. Nervous system disorders in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18.th edition, U.S.A: Saunders, 2007;99: 713-723
- 137-Volpe JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant-current concept. Part I. *Ann. Neurol*. 1989;25(1):3-11
- 138-Yıldız H, Kutanis A, Bilgiç E, ve ark. Neonatoloji ünitemizdeki intrakranial kanama sonuçlarımız. "39.Türk Pediatri Kongresi 17-22 Haziran 2003 Kapadokya. Kongre Kitabı. 2003; 490. 67
- 139-Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clin Perinatol* 2009; 36(4):737-762
- 140-Soul JS. Intracranial hemorrhage in: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 499-518
- 141-Saka N, Baş F. Hipotalomo hipofizer sistem hastalıkları in: Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N.(eds) *Neonatoloji İstanbul* : Nobel Tıp Kitapevleri Ltd, 2000: 625-626
- 142-Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Outcome of children in the indomethacin hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2000; 105(3):485-491
- 143-Finegold JG, Mizrahi EM, Lee RT. The newborn nervous system in: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. *Avery's disease of the newborn* 8.th edition, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:839-891
- 144-Saigal S, Rosenbaum P, Szatmari P, Campell D. Learning disabilities and school problems in a regional cohort of extremely low birth weight(less than 1000 G) children: a comparison with term controls. *Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics*, 1991;12(5): 294–300
- 145-Horwood L, Mogridge N, Darloww B. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1998;79(1):12–20
- 146-Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention deficit hyperactivity disorder. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 2002; 23 (1): 16-22
- 147-Chamnanvanakij S, Rogers CG, Luppino C, Broyles SR, Hickman J, Perlman JM. Linear hyperechogenicity within the basal ganglia and thalamus of preterm infants. *Pediatric Neurology* 2000;23(2): 129-133

- 148-Perlman JM. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care potential medical and neonatal environmental risk factors. *Pediatrics*, (2001); 108 (6):1339-1348
- 149-Ment LR, Hirtz D, Hüppi PS. Imaging biomarkers of outcome in the developing preterm brain. *Lancet Neurology* 2009;8(11):1042–1055
- 150-Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. *Lancet* 2000;356: 1162–1163
- 151-Gressens P, Hüppi PS. Normal and abnormal brain development in: Fanaroff AA, Martin R J, Walsh MC. *Neonatal-Perinatal Medicine* (8th ed), Philadelphia: Mosby Elsevier, 2006:883-1034
- 152-Russman BS. Cerebral palsy. Definition, manifestations and etiology. *Türk J Phys Med Rehab* 2002;48(2):4-6
- 153-Köksal N. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin izlemi. Yurdakök M, Erdem G, (eds). *Neonatoloji*, Ankara: Alp Ofset, 2004: 254-264
- 154-Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007; 369(9555):43-50
- 155-Kerimoğlu G, Kavuncuoğlu S, Arslan G, ve ark. Prematüre bebeklerin uzun dönemdeki nöromotor gelişimleri. *SSK Tepecik Hast. Derg.* 2004; 14(1):33-39
- 156-Biçer S, Arslan G, Aksüyek E, Kavuncuoğlu S. Spastik Diparezi Olgularının Klinik ve MRG Bulgularıyla Değerlendirilmesi. *Göztepe Tıp Dergisi* 2003;18:135-138
- 157- Göçer C, Kavuncuoğlu S, Arslan G ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik hastalığa etki eden etmenlerin araştırılması. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi* 2011;46(3):207-215
- 158-Koç Ö. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre çocukların okul çağındaki nörogelişimsel durumlarının değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi İstanbul*, 2009
- 159-Korbal P, Cwiklinska-Jurkowska M, Krawczenco-Sadowska M, Krawczenco-Sadowska I, Szymanski W. Coagulation inhibitors-antithrombin and protein C and periventricular leukomalacia in premature infants. *Med Sci Monit*, 2004;10 (2): 88-91
- 160-Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: Neuropathology, clinical aspects, and pathogenesis. *Ment Retard and Dev Disabil*, 1997;24(3):3-12
- 161-Dunin-Wasowicz D, Rowecka-Trzebicka K, Milewska-Bobula B, et al. Risk factors for cerebral palsy in very low birth weight infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol*. 2000;15(6): 417-420
- 162-Vurucu S, Sarı O, Gülgün M, Ünay B, Akın R, Özcan O. Evaluation of the Etiological, Clinical and Laboratory Findings in Patients with Cerebral Palsy *TAF Prev Med Bull*. 2008; 7(6): 477-484

- 163-Johnston MV. Encephalopathies in: Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B, Nelson Textbook of Pediatrics 18.th edition, U.S.A: Saunders, 2007;598:2494-2498
- 164-Jongmans M, Mercuri E, De Vries L, Dubowitz L, Henderson S. Minor neurological signs and perceptual-motor difficulties in prematurely born children. Archives Diseases in Childhood, 1997; 76(1): 9-14
- 165-Marlow N, Roberts BL, Cooke RWI. Motor skills in extremely low birth weight children at the age of 6 years. Arch Dis Child 1989;64:839-847
- 166-Vohr B, Garcia CC, Flanagan P, Oh W. Effects of intraventricular hemorrhage and socioeconomic status on perceptual, cognitive and neurologic status of low birth weight infants at 5 years of age. J Pediatr 1992;121(2):280-285
- 167-Williamson WD, Wilson GS, Lifschitz MH, Thurber SA. Nonhandicapped verylow-birth-weight infants at one year of age: developmental profile. Pediatrics 1990; 85(3):405-410
- 168-Lane SJ, Atanasio CS, Huselid RF. Prediction of preschool sensory and motor performance by 18-month neurologic scores among children born prematurely. The American Journal of Occupational Therapy 1994; 48(5):391-396
- 169-AHRQ. Agency For Healthcare Research And Quality Publication (2002). Criteria for determining disability in infants and children: Low birth weight 70, 1-136
- 170-Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle school age outcomes in children with very low birth weight. Child Development, 2000;71(6):1495-1511
- 171-Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. Clin Perinatol 2009;36(4):776-789
- 172-Wolke D. Psychological development of prematurely born children. Archives Diseases in Childhood, 1998;78: 567-570
- 173-Ross G, Lipper E, Auld AM. Educational status and school-related abilities of very low birth weight premature children. Pediatrics, 1991; 88(6):1125-1134
- 174-Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. JAMA, 288 (6): 728-737
- 175-Chaudhari S, Otiv M, Chitale A, Pandit A, Hoge M. Pune low birth weight study-cognitive abilities and educational performance at twelve years. Indian Pediatr, 2004;41(2): 121-128
- 176-Can G, Karadeniz L, Özmen M, ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde erken adolesan dönemde morbidite: preliminar sonuçlar. 14. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Antalya, (2006)
- 177-Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. Semin Neonatol 2000;5(2):89-106

- 178-Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113(4):781–789
- 179-Wrightson A. Universal newborn hearing screening. *American Family Physician*. 2007;75 (9):1349-1352
- 180-Öner S, Şiraneci R, Kavuncuoğlu S, Ramoğlu M. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen riskli yenidoğanların iki basamaklı işitme taramasıyla değerlendirilmesi, *Jinekoloji Obstetrik Pediatri ve Pediatrik Cerrahi Dergisi*, 2010 Ocak; 2(1):35-40
- 181-Binay Ç. Riskli term yenidoğanlar ve prematürelerde işitme fonksiyonlarının beyin sapı işitsel yanıtları (ABR) ile değerlendirilmesi, risk faktörlerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, İstanbul, 2009
- 182-Belgin E. Prematüre bebeklerin odyolojik izlemi. *Katkı Pediatri Dergisi*, 2005; 27(5):502-510
- 183-Sykes DH, Hoy EA, Bill JM, McClure BG, Halliday HL, Reid MM. Behavioural adjustment in school of very low birth weight children. *J Child Psychol Psychiatry*, 1997;38(3): 315-326
- 184-McCormick MC, Workman-Danials K, Brooks-Gunn J. The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. *Pediatrics* 1996;97(1):18-25
- 185-Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al. Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics* January 2009; 123(1): 101-109
- 186-Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk A-M. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2004;89(5): 445-450
- 187-Hanke C, Lohaus A, Gawrilow C, Hartke I, Köhler B, Leonhardt A. Preschool development of very low birth weight children born 1994-1995. *Eur J Pediatr*, 162(3):159-164
- 188-Hoff B, Hansen BM, Munck H, Mortensen EL. Behavioral and social development of children born extremely premature: 5-year follow-up. *Scand J Psychol*, 2004;5(4): 285-292
- 189-SWittenberg JVP. Psychiatric considerations in premature birth. *Can J Psychiatry* 1990; 35(9):734-740
- 190-Resnick MB, Gueorgu Iva RV, Carter RL, et al. The impact of lowbirth weight, perinatal conditions and sociodemographic factors on educational outcome in kindergarten. *Pediatrics* 1999; (104): 174-178
- 191-Olson A, Kemper K, Kelleher K, Hammond CS, Zuckerman BS, Dietrich AJ. Primary care pediatrician's roles and perceived responsibilities in the identification and management of maternal depression. *Pediatrics*, 2002;110(6):1169-1176
- 192-Chaudron LH. Postpartum depression: What pediatricians need to know. *Pediatrics in Review*, 2003;24(5): 154-161

- 193-Stewart JE, Martin CR, Joselow MR. Follow-Up Care of Very Low Birth Weight Infants. in: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). Manual of Neonatal Care 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008; 159-163
- 194-Korkmaz A. Prematüre Bebeklerde İzlemin Temel İlkeleri 14. Ulusal Neonatoloji Kongresi (12-16 Nisan 2006). Antalya. Kongre Kitabı(s. 47-49)
- 195-AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Follow up care of high risk infants. Suppl. Pediatrics, 2004;114(5):1377-1397
- 196-Wildin SR, Simth K, Anderson A, Swank P, Denson S, Landry S. Prediction of developmental patterns through 40 months from 6- and 12-month neurologic examinations in very low birth weight infants, J DevBehav Pediatr, 1998;18(4): 215-221
- 197-Leonard C H, Piecuch RE, Cooper BA. Use of Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with low birth weight infants, J Pediatr Psychol, 2001;26(1):33-40
- 198-Amiel-Tison C, Stewart A. Follow up studies during the first five years of life: a pervasive assessment of neurological function. Arch Dis Child, 1989;64(4):496-502
- 199-Bayley N. Bayley Scales of Infant Development, New York, NY: Psychological Corp; 1969
- 200-Bayley N. Bayley Scales of Infant Development. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1993
- 201-Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition Technical Manual. Texas: PsychCorp, Harcourt Assessment, Inc, 2006
- 202-Vanlı L. Doğum Ağırlığı Normal Olan Bebekler ile Doğum Ağırlığı Düşük Olan Bebeklerin İlk Altı Ay İçerisindeki Psikomotor Gelişimleri. Psikoloji Dergisi, 1982; 4(16):6-11
- 203-Karasalihoğlu S, Kırımı E, Biner B, Boz A, Bozdereli H. Süt Çocuklarında Denver ve Gelişimsel Tarama Testi (DGTT) Sonuçları ve Gelişimsel Gecikmelerin Değerlendirilmesinde Önemi Van Tıp Dergisi, 1997;4(3):147-150
- 204-Frankenburg WK, Dodds JB. The Denver Developmental Screening Test. The Journal of Pediatrics 1967;71(2):181-191
- 205-Palisano RJ, Rosenbaum PL, Walters SD, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. Developmental Medicine & Child Neurology 1997; 39(4):214-223
- 206-Wood E, Rosenbaum P. The Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy: a study of reliability and stability over time Developmental Medicine & Child Neurology 2000 May;42(5):292-296
- 207-Leonard CH, Piecuch RE, Cooper BA. Use of Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with low birth weight infants. J Pediatr Psychol, 2001;26(1):33-40

- 208-Marsal K, Herbst A. Time Between Membrane Rupture and Delivery and Septicemia in Term Neonates *Obstetrics & Gynecology*: September 2007;110 (3): 612-618
- 209-Baskett TF, Naegele F. Naegele's rule: a reappraisal *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2000;107(11):1433–1435
- 210-Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *Journal of Pediatrics* 1991;119(3):417-423
- 211-Hegyi T, Carone T, Anwar M, et al. The Apgar score and its components in the preterm infant. *Pediatrics*. 1998;101:77–81
- 212-Neyzi O, Binyıldız P, Alp H. Türk çocuklarında büyüme standartları. *İst Tıp Fak Mecm* 1978; 41(74): 1-41
- 213-Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations, and participation restrictions in children with cerebral palsy *Dev Med Child Neurol* 2002;44(5):309-316
- 214-Anlar B, Bayoğlu B, Yalaz K. Denver II gelişimsel tarama testi el kitabı Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2007:1-61
- 215-Khan NZ, Muslima H, Parveen M, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants in Bangladesh. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):280-289
- 216-Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10362 non IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Human Reprod* 2004; 19(2):435-441
- 217-Güney M, Oral B, Mungan T, Özbasar D. In vitro fertilization sonrası ikiz gebeliklerin antepartum, intrapartum ve perinatal sonuçları. *J Turkish-German Gynecol Assoc*, 2006;7(2):115-119
- 218-Manoura A, Korakaki E, Hatzidaki E, Bikouvarakis S, Papageorgiou M, Giannakopoulou C. Perinatal outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004 Nov;83(11):1079-1084
- 219-Hansen M, Colvin L, Petterson B, Kurinczuk J, Klerk N, Bower C. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Human Reproduction* 2009; 24 (9): 2321-2331
- 220-Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning RV. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995;127(5):794–800
- 221-Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998;70:240–245
- 222-Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *Joint SOGC-CFAS guideline*, 2006;173:220-233

- 223- Minakami H, Sayama M, Honma Y, et al. Lower risks of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. *Hum Reprod* 1998;13(7): 2005-2008
- 224- Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JPW, Willemsen WNP, Viser GHA. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals, *Human Reprod* . 2000; 15(4):935-940
- 225-Tawheed ER, Al Mutawa I, Mottawa M. Perinatal outcome of multiple pregnancy: In vitro fertilization versus spontaneous pregnancy. *Bahrein Medical Bulletin* 2000 Jun;22(2):1-5
- 226-Baxi A, Kaushal M. Outcome of twin pregnancies conceived after assisted reproductive techniques. *J Hum Reprod Sci.* 2008 Jan-Jun;1(1): 25–28
- 227- Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005;20(2):413–419
- 228-Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Sarid M, Thaler I, Gershoni-Baruch R. Growth and development of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics* 1992;90(3):424–429.
- 229- Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998;351(9115):1529–1534.
- 230- Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, et al. Pregnancy complications, obstetric risks, and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet.* 2003 Oct;268(4):256-261
- 231- Cai L, Izumi S, Koido S, et al. Abnormal placental cord insertion may induce intrauterine growth restriction in IVF-twin pregnancies *Hum. Reprod.* May, 2006;21(5): 1285-1290
- 232- Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R. The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum. Reprod.* 1998;13(6): 1702-1705
- 233-Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(2):513-518
- 234-Klemetti R, Sevón T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006;118(5):1819-1827
- 235-Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Andersen AN. Morbidity in a Danish National cohort of 472 IVF/ICSI twins, 1132 non-IVF/ICSI twins and 634 IVF/ICSI singletons: health related and social implications for the children and their families. *Human Reproduction* 2003;18(6):1234-1243
- 236-Lancaster PA. Obstetric outcome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12(4):847-864
- 237-Hammadeh ME, Ertan K, Rosenbaum P, Schmidt W. Comparison between children born after natural conception and those born after assisted

- reproduction technology: a review of the literature and results from our survey. *J Turkish-German Gynecol Assoc.* 2007;8(1): 94-110
- 238-Aboulghar MA. Perinatal complications of assisted reproduction. *Croat Med J* 2005;46(5):751-758
- 239-Bonduelle M, Legein J, Derde MP et al. Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130 children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995;10(12):3327-3331.
- 240-Lancaster PA. Congenital malformations after in-vitro fertilisation. *Lancet* 1987;2(8572):1392-1393
- 241-Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted reproduction technology. *Eur J Med Genet* 2005;48(1):5-11
- 242-Hansen M, Bower C, Milne E, Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum. Reprod.* 2005;20 (2): 328-338
- 243- Klemetti R, Gissler M, Sevon T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 2005;84(5):1300-1307
- 244- Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA et al. In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects. *Fertil Steril* 2005;84(5):1308-1315
- 245-Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 2002;17(5):1391-1398
- 246-Imbar T, Tsafrir A, Lev-Sagie A, Hurwitz A, Laufer N, Holzer H. Assisted reproduction technologies and the risk of fetal, chromosomal and genetic malformations. *Harefuah* 2006;145(3):223-228,243-244
- 247-Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online* 2002;5(2):171-178
- 248-Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, et al. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009; 24(2):360-366
- 249-Rajesh H, Yap H, Wu YJ. Pregnancy outcome from in-vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection: a comparison. *Sinngapore Med J* 2006;47(4): 309-314
- 250-McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohisson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(1):141-152
- 251- Hourvitz A, Pri-Paz S, Dor J, Seidman DS. Neonatal and obstetric outcome of pregnancies conceived by ICSI or IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;11(4):469-475

- 252-Çakar E. Spontan ve in vitro fertilizasyon sonucu gerçekleşen çoğul gebeliklerde perinatal özellikler ve neonatal prognoz. Uzmanlık Tezi İstanbul, 2009.
- 253- Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Andersen AN. Hospital care utilization of IVF/ICSI twins followed until 2–7 years of age: a controlled Danish national cohort study. *Hum Reprod* 2004;19(11):2529-2536
- 254- Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Jarvelin MR. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study *Hum. Reprod.* 2007;22(8):2136-2141
- 255-Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infants born after IVF. *Hum Reprod* 2002;17(4):929-932
- 256-Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweeden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril* 2005;84(3):605-610
- 257-Savage T, Peek J, Hofman PL, Cutfield WS. Childhood outcomes of assisted reproductive technology *Human Reproduction*, 2011;26(9):2392–2400
- 258-Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Jarvelin MR. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3years of age in children born after IVF *Human Reproduction* 2003;18(11): 2328-2336
- 259-Saunders K, Spensley J, Munro J, Halasz G. Growth and physicalvoutcome of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*1996;97(5):688–692
- 260-Makhoul IR, Tamir A, Bader D, et al. In vitro fertilizationand use of ovulation enhancers may both influence childhood height in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:355–359.
- 261-Miles HL, Hofman PL, Peek J, et al. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3441–3445
- 262-Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Greisen G, Rasmussen S, Andersen AN. Neurological sequelae in twins born after assisted conception:controlled national cohort study. *BMJ* 2004;329(7461):311-314
- 263-Ron-El R, Lahat E, Golan A, Lerman M, Bukovsky I, Herman A. Development of children born after ovarian superovulation induced by long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist and menotropins, and by in vitro fertilization. *J Pediatr.* 1994 Nov;125(5):734-737
- 264-Strömberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002;359:461–465
- 265-Morin NC, Wirth FH, Johnson DH, et al. Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization. *J Pediatrics* 1989;115(2):222–227
- 266-Cook R, Bradley S, Golombok S. A preliminary study of parental stress and child behaviour in families with twins conceived by in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13(11):3244–3246

- 267- Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006;118(2):475–482
- 268- Scher AI, Petterson B, Blair E, et al. The risk of mortality or cerebral palsy in twins: a collaborative population-based study. *Pediatr Res* 2002;52(5):671–681
- 269- Pharoah POD, Stevenson CJ, Cooke RWI, Stevenson RC. Prevalance of behaviour disorders in low birth weight infants. *Arch. Dis. Child.* 1994;70: 271-274
- 270-Hoekstra RE, Ferrara BT, Couser RJ, Payne NR, Connett JE. Survival and Long-Term Neurodevelopmental Outcome of Extremely Premature Infants Born at 23–26 Weeks' Gestational Age at a Tertiary Center *Lancet.* 2002;359:461-465
- 271-Shenkin SD, Star JM, Pattie A, Rush MA, Whalley LJ, Deary IJ. Birth weight and cognitive function at age 11 years: the Scottish Mental Survey. *Arch. Dis. Child.* 2001;85:189-197
- 272-Montgomery KS. Apgar Scores: Examining the Long-term Significance. *J Perinat Educ.* 2000; 9(3):5–9
- 273-Stuart A, Otterblad-Olausson P, Källen K. Apgar Scores at 5 Minutes After Birth in Relation to School Performance at 16 Years of Age. *Obstetrics & Gynecology.* Aug 2011;118(2): 201-208
- 274- Holcroft JC, Blakemore KJ, Allen M, Graham EM. Association of prematurity and neonatal infection with neurologic morbidity in very low birth weight infants., *Obstet Gynecol*, 2003;101(6):1249-1253
- 275- Bennet R, Bergdahl S, Eriksson M, Zetterström R. The outcome of neonatal sepsisemia during fifteen years. *Acta Pediatr. Scand* 1989;78(1):40-43