

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SERAP UYSAL

KLİNİĞİMİZDE PREMATÜRELİK NEDENİYLE
İZLENEN HASTALARIN NÖROLOJİK
ÖZELLİKLERİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. NURTAÇ EKE

İSTANBUL-2010

ÖNSÖZ

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Haluk Çokuğraş başta olmak üzere tüm değerli hocalarıma, tez konumun belirlenmesi ve tamamlanmasında büyük desteğini ve yardımını gördüğüm değerli tez hocam Prof. Dr. Serap Uysal'a, çalışma sonuçlarımın değerlendirilmesinde yardımcı olan Dr. Olcay Ünver'e, verilerin istatistiksel analizlerinin yapılmasında katkısı olan sayın Emire Bor'a, asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma, tüm Çocuk Nöroloji Bilim Dalı çalışanlarına, her konuda bana destek olan sevgili ağabeyim Hakan Eke'ye, diğer kardeşlerim Gökñur Eke ve Özkan Eke'ye, son olarak bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan anneme ve babama teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Nurtaç Eke

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Prematürelilik.....	2
Prematüre Bebeğin Sorunları.....	3
Erken Döneme Ait Sorunlar.....	4
Geç Döneme Ait Sorunlar.....	9
Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Özellikler.....	11
Prematüre Bebeklerde Anormal Nörolojik Gelişim.....	13
Geçici Nörolojik Sorunlar.....	15
Majör Nörolojik Anormallikler.....	16
Minör Nörolojik Anormallikler.....	17
Prematüre Bebeklerde Nörogelişim Takibi.....	18
Taburcu Sonrası Kontrol Muayeneleri.....	19
GEREÇ veYÖNTEM.....	20
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	45
ÖZET.....	46
SUMMARY.....	47
KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

ADDA: Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGA: ‘Appropriate for Gestational Age’ (Gebelik Yaşına Uygun)
BPD: Bronkopulmoner Displazi
BSID II: ‘Bayley Scales of Infant Development II’
CMV: Sitomegalovirus
CRYO-ROP: ‘Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity’
ÇDDA: Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA: Düşük Doğum Ağırlığı
DGTT II: Denver Gelişimsel Tarama Testi II
EEG: Elektroensefalografi
EMR: Erken Membran Rüptürü
GÖR: Gastroözefageal Reflü
HELLP: ‘Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count’
HİE: Hipoksik İskemik Ensefalopati
IVF: İn Vitro Fertilizasyon
ICSI: İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
İUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği
LGA: ‘Large for Gestational Age’ (Gebelik Yaşına Göre Büyük)
NEK: Nekrotizan Enterokolit
PDA: Patent Duktus Arteriyozus
PV-İVK: Periventriküler- İntraventriküler Hemoraji
PVL: Periventriküler Lökmalazi
RDS: Respiratuvar Distres Sendromu
ROP: ‘Retinopathy of Prematurity’ (Prematüre Retinopatisi)
SGA: ‘Small for Gestational Age’ (Gebelik Yaşına Göre Küçük)
USG: Ultrasonografi
YÜT: Yardımcı Üreme Teknikleri

GİRİŞ VE AMAÇ

Prematüre bebekler, yüksek riskli yenidoğan grubunun en önemli kısmını oluşturmaktadır. Annenin son adet tarihinden itibaren gebelik yaşı itibariyle 259 günden daha önce veya gebeliğin 37. haftasının son gününün tamamlanmasından önce doğan bebeklere prematüre adı verilir. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olması durumuna düşük doğum ağırlığı (DDA), 1500 gramın altında olmasına ise çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA), adı verilir. DDA olan bebeklerin yaklaşık olarak üçte biri prematüre olup, geri kalan üçte ikisi ise zamanında doğmuş, ancak intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerdir. (1)

Son yıllarda perinatal ve neonatal tıbbi bakımdaki ilerlemeler prematüre bebeklerin hayatta kalım oranlarını belirgin biçimde artırmıştır. Hayatta kalım oranlarının artışı nörogelişimsel problemlerin de artışını beraberinde getirmiştir. Bunlar major ve minör gelişimsel bozukluklardır. Majör nöromotor bozukluklar grubu içinde; serebral palsy, epilepsi, mental retardasyon, sensörinöral işitme kaybı, görme bozukluğu, posthemorajik hidrosefali yer almaktadır. Minör nörolojik bozukluklar ise algılama kusurları, öğrenme güçlüğü, dikkat azlığı, konuşma bozukluğu, davranış sorunlarıdır. Bu nedenle prematüre bebeklerin uzun süreli takibi gerekmektedir (2,3).

Çalışmamıza hastanemiz çocuk nöroloji polikliniğine başvuran hastalardan özgeçmişinde prematür doğum öyküsü olan vakalar alındı. Çalışma grubundaki tüm olguların kliniğimize başvuru yaşı, gebelik haftası, doğum kilosu, yardımcı üreme tekniğinin kullanılıp kullanılmadığı, çoğul gebelik durumu, eğer saptanmışsa prematüreliliğin nedeni, hastanede yatış süresi, sürfaktan alıp almadığı, mekanik ventilasyon alıp almadığı, eğer aldı ise ventilatör tedavi süresi, perinatal klinik sorun (sepsis, menenjit, fototerapi ve/veya kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi, konvülsiyon, intrakranial kanama), 6. ayda Denver Gelişimsel Tarama Testi ve/veya sonrasında gelişim testi, ROP ve işitme muayene sonuçları poliklinik takip dosyalarından elde edildi. Mevcut nörolojik muayene ile majör/minör nörolojik sekel varlığı araştırıldı. Sonuçlar uygun istatistik yöntemi ile karşılaştırılarak prematüre bebeklerde nörogelişimsel süreci olumsuz etkileyen faktörler ortaya konuldu.

GENEL BİLGİLER

Prematürelilik:

Annenin son adet tarihinden itibaren gebelik yaşı itibariyle 259 günden daha önce veya gebeliğin 37. haftasının son gününün tamamlanmasından önce doğan bebeklere prematüre adı verilir. Doğum ağırlığının 2500 gramın altında olmasına düşük doğum ağırlığı (DDA), 1500 gramın altında olmasına çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA), 1000 gramın altında olmasına ise aşırı düşük doğum ağırlığı (ADDA) adı verilir. DDA olan bebeklerin yaklaşık olarak üçte biri prematüre olup, geri kalan üçte ikisi ise zamanında doğmuş, ancak intrauterin gelişme geriliği olan bebeklerdir (1).

Büyüme ve gelişme için şartlar yeterli olmadığı takdirde fetusta büyüme ve gelişme sorunları ortaya çıkar ki, bu fetuslar yüksek riskli olarak kabul edilir. Son 20 yılda çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin sağ kalım oranlarının artması ile birlikte uzun vadeli nörolojik gelişimle ilgili ciddi morbiditeye yönelik endişeler de artış göstermektedir. Daha da ötesi prematüre bebeklerin gelişimsel sorunlarında temel belirleyici faktörlerin doğum haftası ve doğum ağırlığı mı, yoksa doğum şekli ve koşulları, gebelik esnasında karşılaşılan patolojik durumlar ve fetustaki hemodinamik değişiklikler mi olduğu konusunda kesin kanıtlar mevcut değildir (4).

Yenidoğanlar doğum ağırlıklarına göre gebelik yaşına uygun (“appropriate for gestational age”; AGA), gebelik yaşına göre küçük (“small for gestational age”; SGA), gebelik yaşına göre büyük (“large for gestational age”; LGA) olarak sınıflandırılır.(5)

Ülkemizde her yıl 100.000 prematüre bebeğin doğduğu tahmin edilmektedir. Prematüre doğumların büyük kısmının nedeni bilinmemekle birlikte, bazı risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: Prematüre doğumla ilişkili anneye ait risk faktörleri (6-8).

Anne yaşının 18'den küçük, 35'den büyük olması
Sosyoekonomik düzeyin düşük olması
Eğitim düzeyinin düşük olması
Dörtten fazla doğum yapmış olma
Genitoüriner anomaliler
Bazı intrauterin enfeksiyonlar (Rubella, CMV, v.b.)
Diyabetes mellitus
Hipertansiyon
Kronik hastalıklar (böbrek hastalığı, kalp hastalığı, v.b.)
Kötü obstetrik hikaye (tekrarlayan düşükler)
Annenin sigara kullanması
Alkol ve madde alışkanlığı
Toksik madde ile temas
Yetersiz prenatal bakım
Çoğul gebelikler
Hipertansiyon/preeklampsi/eklampsi
Kanama
Oligohidramniyos/polihidramniyos
Anemi
Fetal anomaliler
Erken membran rüptürü
Servikal yetmezlik
Plasental anomaliler
Irksal faktörler (siyah ırk)
Diğer sebepler

Prematüre Bebeğin Sorunları

Matürasyonunu tamamlamadan doğarak ekstrauterin ortam ile karşılaşan bebekte organların olgunlaşamamasına ikincil olarak pek çok problem ortaya çıkabilmektedir. Sık karşılaşılan erken dönem ve geç dönem prematüre bebek sorunlarından aşağıda bahsedilmiştir.

Erken Döneme Ait Sorunlar

A. Solunum Sorunları

‘Respiratuvar distres sendromu’(RDS), prematüre bebeklerde en fazla mortalite ve morbiditeye neden olan hastalıkların başında gelmektedir. Akciğerlerin olgunlaşması oldukça karmaşık bir süreç olup RDS olan prematüre bebeklerde surfaktan seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. Surfaktanın hem miktar hem de yapısal anormallığı sonucunda RDS tablosu oluşmaktadır. Surfaktan eksikliğine bağlı olarak alveoller kollabe olur ve gaz değişiminin bozulması sonucu hipoksemi ortaya çıkar. Hipoksemi ve sonuçta oluşan hipoksi nedeniyle anaerobik metabolizma aktive olur, asidoz meydana gelir, miyokard fonksiyonları yetersizleşir, sonuç olarak hipotansiyon ortaya çıkar. Pulmoner sistem basıncı düşük kalır, fetal dolaşım devam eder.

RDS tanısı klinik ve radyolojik bulgularla konur. Klinik olarak takipne, inleme, siyanoz, retraksiyonlar ve artmış oksijen ihtiyacı ile kendini gösterirken, akciğer grafisinde atelektazi, hava bronkogramları, retikülogranüler görünüm (buzlu cam görünümü) mevcuttur (1,5,6,9).

Uygun tedavi ile RDS hızla düzelir. Son yıllarda surfaktan tedavisinin yaygınlaşması ile RDS tedavisinde olumlu değişimler olmuştur.

B. Isı Regülasyon Bozukluğu

Bebeğin ağırlığına oranla vücut yüzey alanı çok daha geniştir, subkutan yağ dokusu azalmıştır, ısı regülasyonunu sağlayabilecek kadar kalori alamazlar. Bu gibi nedenlerle özellikle prematüre bebeklerde hipotermiye yatkınlık mevcuttur. Hipotermi, yenidoğanların mortalite ve morbiditesinde çok önemli bir etkidir (1,5).

C. Kardiyolojik Sorunlar

Prematüre bebekler, hipotansiyon, hipovolemi ve patent duktus arteriyozus (PDA) gibi sorunlar açısından yüksek risk altındadırlar. Prematüre bebeklerde periferik vasküler tonusun düzenlenmesi yeterli olmayıp, bununla bağlantılı olarak erken dönemde dolaşım yetmezliği oluşabilmektedir. Miyokard fonksiyonlarındaki yetersizlik de tansiyon düşüklüğüne katkıda bulunmaktadır (1,5,10).

D. Hematolojik Sorunlar

Prematüre bebeklerde anemi ve kanamaya eğilim mevcuttur.

Prematüre anemisine neden olan faktörler (11):

- Eritrositlerin yaşam sürelerinin kısa olması (40-60 gün)
- Hızlı büyümeye paralel olarak kan hacminde hızlı artış olması
- Laboratuvar çalışmaları için alınan kan örneklerine bağlı olarak ‘iyatrojenik’ anemi oluşması.

E. Beslenme /Gastrointestinal Sorunlar

Prematüre bebeklerde hem enerji depolarının az olması, hem de yetersiz alıma karşı fazla miktarda enerji ve sıvı kaybının olması ciddi sorunların ortaya çıkmasına zemin hazırlamaktadır. 34. gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde emme refleksi ve yutma fonksiyonu yeterince gelişmemiş olup, gastroözefageal reflü (GÖR), emilim yetersizliği ve motilite azlığı da beslenme sorunlarına katkıda bulunur (12,13).

F. Metabolik Sorunlar

a. Hipoglisemi/Hiperglisemi

Fetus ihtiyacı olan glukozu plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla almaktadır. Doğumdan sonra ise bebek enerji gereksinimini kendisi sağlamak durumundadır. Zamanında doğan bebekler açlığa daha dayanıklı iken, prematüre bebeklerde plazma glukoz düzeyleri daha düşük seyretmektedir (14,15). Hipoglisemi tanımı ile ilgili farklı plazma glukoz düzeyleri bildirilmekle birlikte Lucas ve arkadaşları (16) prematüre bebeklerde plazma glukoz düzeyinin 47 mg/dl’nin altında olmasını hipoglisemi olarak tanımlamışlardır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde glikojen depolarının yetersiz olması ve glikoneojenez ile ilgili enzimlerin iyi gelişmemiş olması nedeniyle glukoz yapımı yetersizdir .

Hiperglisemi, hipoglisemiye oranla daha az görülmektedir. Plazma glukoz düzeyinin 180-220 mg/dl’nin üzerinde olması hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerde hiperglisemi, insülin eksikliğinden daha çok sepsis,

mekanik ventilasyon gibi nedenlerle stres hormonlarının artmasına bağlı olarak meydana gelmektedir (14,15).

b. Hipokalsemi, Hiperkalsemi

Prematüre bebeklerde iyonize kalsiyum düzeyinin 4.0 mg/dl veya total kalsiyum düzeyinin 7 mg/dl'nin altında olmasına hipokalsemi denir. Erken neonatal hipokalsemi doğum sonrası ilk 4 günde ortaya çıkar. Prematüre bebeklerin yaklaşık %30'unda görülür. Gebelik haftası azaldıkça hipokalsemi riski artar. Yaşamın ilk günlerinde oral alımın az olması, endojen fosfor yükünün yüksek olması, kalsitonin düzeylerindeki yükseklik, geçici hipoparatiroidizm gibi nedenler hipokalsemi gelişimine katkıda bulunmaktadır (17).

Plazma total kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'nin üzerinde, iyonize kalsiyum düzeyinin 5.4 mg/dl üzerinde olması durumunda neonatal hiperkalsemiden bahsedilir. Nispeten nadir görülen bir metabolik bozukluktur. Pek çok etyolojik sebep bulunmakla birlikte, en sık neden iyatrojeniktir (17).

c. D Vitamini Eksikliği ve Raşitizm

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça raşitizm sıklığı artmaktadır. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerde raşitizm insidansı %50'den fazla olarak bildirilmektedir (17,18).

d. Hiperbilirubinemi

Prematüre bebeklerde fizyolojik hiperbilirubinemi, zamanında doğan bebeklere göre daha ciddi seyretmektedir. Bilirubin düzeyinin yükseldiğı prematüre bebeklerde akut bilirubin ensefalopatisi ve kernikterus riski term bebeklere göre daha yüksek olup, gözle görülür sarılığı olan prematüre bebekler hiperbilirubinemi açısından çok yakından takip edilmelidir (19,20).

G. Genitoüriner Sorunlar

Üriner sistem enfeksiyonu, ürosepsis, herni, inmemis testis, renal yetmezlik ve hidrosel gibi problemler prematüre bebeklerde çok daha sık görülmektedir (1).

H. Başışıklık Sistemi ile İlgili Sorunlar

Prematüre bebeklerde başışıklık sisteminin hemen her basamağı ile ilgili yetersizlik mevcuttur (21).

I. Göz Problemleri

Prematüre retinopatisi (ROP) gelişmiş ölkelerde çocukluk çağı körlüklerinin en önemli nedenlerinden birisidir. ROP, Amerika Birlesik Devletleri'nde çocukluk çağındaki potansiyel olarak tedavi edilebilir körlüklerin ikinci en sık sebebidir. İki taraflı görme kaybının tüm dünyadaki en sık beşinci nedenidir. Potansiyel olarak kalıcı görme kaybına ve körlüğe neden olabilen bir hastalık olup, bununla birlikte zamanında ve uygun biçimde yapılacak tarama ve tedavi programları ile önlenebilen ve tedavisi mümkün olabilen bir hastalıktır.

Tarama yöntemlerinin gelişmesi ve erken dönemde koruyucu önlemlerin alınması sonucunda gelişmiş ölkelerde ileri düzeyde ROP hastalığının genel olarak insidansı azalmakla birlikte, doğum ağırlığı ve gebelik haftası daha küçük olan yenidoğanlardaki ciddi ROP insidansı artış göstermektedir (22,23).

ROP gelişiminde temel mekanizma retinada damarlanmanın tamamlanamaması olup, tamamlanmamış vaskülarizasyon oftalmoskopik olarak tespit edilebilmektedir.

ROP taraması yapılması önerilen gruplar (22)

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

J. Nörolojik Sorunlar

Prematüre bebeklerde erken dönemde görülen nörolojik anormalliklerin bir kısmı doğum travmalarıyla ilişkilidir. Kraniyal travmalar kaput suksadeneum, sefal hematom gibi ekstrakraniyal kanamalara yol açabilir ki, bu tip kanamalar genellikle iyi huylu karakterlidir. İntrakraniyal kanamalar ise kanamanın yerine ve ciddiyetine göre sekel

riski taşımaktadır. Doğum travmalarına bağlı olarak periferik sinir zedelenmeleri de oluşabilir. Bunlar içerisinde en sık görüleni brakial pleksus paralizisidir (24).

Periventriküler/intraventriküler kanama (PV-İVK), yenidoğan döneminde intrakraniyal kanamalar içerisinde en sık görüleni olup, özellikle prematüre bebekler için tipiktir. Germinal matriks 34. haftadan küçük prematüre bebeklerde belirgin olan bir anatomik yapı olup, matür bebeklerde regresyona uğramaktadır. Germinal matriks içerisinde immatür yapıda vasküler yapılar mevcut olup, germinal matriks kaybolduktan sonra bu damarsal yapılar gerçek bir kapiller yatak haline gelmektedir. Serebral kan akımındaki değişiklikler germinal matriksin hassas yapıdaki damarlarında yırtılmalara ve kanamaya yol açar. Prematüre bebeklerdeki RDS, mekanik ventilasyon tedavisi, PDA, hipotansiyon, oksijen tedavisi, hiperkarbi gibi faktörler serebral kan akımında oynamalara yol açmaktadır. PV-İVK tanısında en sık kullanılan tanı aracı ultrasonografidir (24,25).

Erken dönem nörolojik sorunlardan bir diğeri perinatal asfiksidir. Prematürelilik, asfiksi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (25,26). Neonatal yaşamın ilk haftası içinde prematürelere matür bebeklere göre daha yüksek oranda hipoksik-iskemik beyin zedelenmesi meydana gelmektedir. Periventriküler dokunun immatür olması, hipoksiye yanıtın immatürite ile ilişkili olarak uygun regüle edilememesi (hipoperfüzyon, iskemiye gidişin hızlı olması), serbest oksijen radikallerine daha fazla duyarlı olması nedeniyle prematüre bebeklerde hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE) daha fazla görülmektedir. Hem prenatal hem de neonatal dönemde uygun takip ve tedavi koşullarının sağlanıp gerekli önlemlerin alınması ile iskemik beyin zedelenmesi oranı azaltılabilir. Bu durum özellikle geç dönem majör nörolojik anormalliklerin engellenmesi bakımından çok önemlidir (27).

Erken dönemde görülen nörolojik sorunlardan bir diğeri konvülziyonlardır.

Yenidoğan konvülziyonları etyolojilerine göre ilk üç günde ve üçüncü günden sonra olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu ayrım kesin bir sınıflama olmamakla birlikte etyolojik yaklaşımda kolaylık sağlaması açısından yararlıdır (1,28,29). Doğumu izleyen ilk üç günde konvülziyona yol açan nedenler en sık perinatal asfiksi olmak üzere intrakraniyal kanama, hipoglisemi, erken hipokalsemi, hiponatremi, pridoksin

bağımlılığı veya eksikliği, doğumsal serebral anomalilerdir. Doğumu izleyen ilk üç günden sonra görülen konvülziyon nedenleri arasında ise geç hipokalsemi, enfeksiyonlar (menenjit, sepsis, ensefalit, intrauterin enfeksiyonlar), hipomagnezemi, doğumsal metabolik hastalıklar (aminoasidüriler, organik asidüriler, galaktozemi, glikojen depo hastalığı, üre siklusu bozuklukları v.b.), nörokutan displaziler (tüberoskleroz, nörofibromatozis, inkontinentia pigmenti v.b.), santral sinir sisteminin dejeneratif hastalıkları, selim familyal yenidoğan konvülziyonları, kernikterius sayılabilir (29,30).

Yenidoğan konvülziyonları çok değişik şekillerde görülebilir. Klinik görünümün çok çeşitli olması, hayatın bu döneminde serebral korteksin hem fizyolojik ve hemde morfolojik yönden olgunlaşmayı tamamlamamış olmasından kaynaklanır (28,30).

Yenidoğan konvülziyonlarının klinik türleri şunlardır:

1. Apneik konvülziyon
2. Kolay farkedilemeyen (subtle) konvülziyon
3. Tonik konvülziyon
4. Multifokal klonik konvülziyon
5. Fokal klonik konvülziyon
6. Miyoklonik konvülziyon

Geç Döneme Ait Sorunlar

A. Kronik Akciğer Hastalığı

Prematüre bebeklerin en önemli geç dönem solunum problemi kronik akciğer hastalığıdır. Kronik akciğer hastalığı ve bronkopulmoner displazi (BPD) aynı klinik durumu tanımlamak için kullanılan terimlerdir (31).

B. Metabolik Sorunlar

Prematüre bebeklerde erken dönemdekine benzer metabolik problemler geç dönemde de görülebilmektedir (14).

a. Hipoglisemi/hiperglisemi

b. Hipokalsemi, hipomagnezemi

c. D vitamini eksikliği ve raşitizm

C. Fiziksel Büyüme

ÇDDA olan bebeklerin yaklaşık yarısında intrauterin ve/veya neonatal büyüme geriliği görülmektedir. Neonatal yaşamın erken döneminde beslenmenin yetersiz oluşu, beslenme intoleransı, artmış kalori ihtiyacı gibi nedenlerle neonatal büyüme geriliği meydana gelmektedir. Kronik akciğer hastalığı, tekrarlayan enfeksiyonlar, nekrotizan enterokolite (NEK) bağlı malabsorbsiyon gibi kronik hastalıklar da bu tabloya katkıda bulunmaktadır. Özellikle nörolojik bozukluğu olan bebekler büyüme geriliği açısından risk altındadır. Çünkü bu bebeklerin beslenmeleri bozulmuştur. Perinatal asfiksi ve hipoksiye bağlı olarak emme ve yutma fonksiyonları etkilenir (32-34).

Yapılan çalışmalarda, serebral palsili çocuklarda beslenme problemleri görülme sıklığı %30-90 arasındayken malnütrisyon oranı %90'lara ulaşmaktadır. En sık karşılaşılan beslenme problemleri GÖR, yutma problemleri ve reddedici beslenme davranışları olarak sıralanabilir. Bu problemlere bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, yaşam kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir. Bu hastalarda beslenme en üst düzeyde tutulmalı, yüksek kalorili beslenme rejimleri uygulanmalıdır (34-35).

D. İşitme Sorunları

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi edilen prematüre hastalarda hem iletim tipi, hem de sensorinöral tip işitme kayıpları görülme riski daha fazladır. İşitme kaybı, %2-9 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. Prematürelilik ile birlikte hipoksi, hiperbilirubinemi, enfeksiyonlar, ototoksik ilaçlar gibi faktörlerin bulunması da işitme kaybı açısından riski artıran faktörlerdir. İşitme kaybı, ileriki dönemde konuşmada gecikme, öğrenme problemleri gibi sorunlara zemin hazırlaması açısından önem arz etmektedir. Uzun süre küvöz gürültüsüne maruziyetin de işitme kaybına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (36-37).

E. Görme Sorunları

ÇDDA olan bebeklerde görme kaybının en önemli nedeni ROP'tur. Prematüre bebeklerde farklı çalışmalarda farklı oranlarda ROP sıklığı bildirilmektedir. CRYO - ROP grubu, doğum ağırlığı 1000-1250 gram arasında olan bebeklerde %47, 750 gramın altında olan bebeklerde ise %90 oranında farklı evrelerde ROP bulunduğunu bildirmektedir. Miyopi, strabismus, ambliyopi gibi göz problemleri ÇDDA'lı bebeklerin göz sorunları arasında farklı oranlarda yer almaktadır. Bu problemlerin bir kısmı ileri yaşlarda belirginleşebilir. Bu nedenle okul öncesi dönemde bu çocukların göz hekimi tarafından yeniden değerlendirilmesi uygun olacaktır (22,38).

F. Nörolojik Sorunlar

Son yıllarda yardımcı üreme tekniklerinin de yaygın ve başarılı biçimde kullanılması nedeniyle çoğul gebelikler ve prematüre doğum sayısı artış göstermektedir. Bu bebeklerde mortalite, morbidite, tıbbi bakım masrafları, uzun dönem problemler (serebral palsi, öğrenme bozukluğu, okul başarısında yetersizlik, v.b.) oldukça yüksek oranda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre çocukluk çağındaki nörogelişimsel geriliklerin (serebral palsi dahil) yarısından fazlasını prematüre bebekler oluşturmaktadır (39-43).

Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Özellikler

Santral sinir sisteminin normal gelişimi prematüre bebekte beklenmeyen bir zamanda uterus dışı ortamla karşılaşma ve uterin dönemde yaşanması gereken gelişim basamaklarının kesintiye uğraması nedeniyle daha farklı bir yerde gelişmektedir (42-44).

Çevresel etmenler fetal beynin gelişimini farklı duyular (görsel, işitsel, taktil, somastatik, kinestetik, koku, tat duyuları) aracılığı ile etkilemektedir. Son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmaları göstermektedir ki, uterin hayattaki duysal veriler ve deneyimler fetal beyin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Uterus dışısındaki duysal çevre fetal beyin için hiç beklenmedik ve bilinmeyen uyarılar içermekte olup, bu durum beyin gelişiminin etkilenmesine ve sonuç olarak nörodavranışsal fonksiyon bozukluğuna neden olur (39-40).

Serebral korteksteki milyonlarca nöron hücresinin her biri ventriküllerdeki germinal tabakadan köken almaktadır. İlgili korteks alanında yeterli kalınlıkta hücre tabakası oluşuncaya kadar germinal matriksten günde ortalama 100.000 adet kortikal nöron yapılarak göç eder. Dalgalar şeklinde olan nöron göçü ovülasyon sonrası 8. haftada başlayıp 24. gebelik haftası civarında azalır ki, bu dönemden itibaren nöronal matürasyon ve organizasyon dramatik olarak artış göstermektedir .

Prematüre bebeklerde nöronal matürasyon ve organizasyonun önemli bir kısmı intrauterin evreden ziyade ekstrauterin çevre ile olan ilişkiler neticesinde gerçekleşmektedir. Hücreler büyüdükçe ve yeni bağlantılar oluşturdukça daha fazla sulkus ve girus oluşur ve farklı beyin bölgeleri farklı fonksiyonlar görmek üzere özelleşir ve organize olur. İkinci trimester sonunda girus sayısı belirgin olarak artar, bununla birlikte kafanın oval şekli de değişerek her iki pariyetal bölgeden çıkıntılar oluşur. Bu dönem fetus davranışlarının da kompleks hale geldiği bir dönemdir; el veya parmakları ile emme, yakalama, ekstansiyon-fleksiyon hareketleri artar; uyku uyanıklık periyotları belirginleşir ve sese karşı reaksiyon belirgin hale gelir.

Aksonların etrafında miyelin denilen bir kılıf oluşarak uyarıların daha hızlı ve peş peşe iletebilmesi sağlanır. Miyelinizasyon en hızlı term doğum zamanında olur ve belirgin olarak 9 yaşına kadar devam eder (39-43).

Hücrel değişim, miyelinizasyon ve nörodavranışsal gelişim ile eş zamanlı olarak nörokimyasal gelişim de oluşmaktadır. Uyarı veya mesajların hücreler arasında iletimi kimyasal nörotransmitterler aracılığıyla olmaktadır (43).

Kortikal ileti yollarının erkenden aktivasyonu, ileri farklılaşmayı engellemekte ve uygun gelişimi kesintiye uğratmakta, kompleks mental fonksiyonlar etkilenmektedir (43-44).

Santral sinir sistemi matürasyonunun önemli bir göstergesi de ilkel reflekslerdir. Primitif refleksler nörolojik gelişim basamaklarının belirli zamanlarında ortaya çıkıp, belirli zamanlarda da kaybolmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: Primitif reflekslerin görülme zamanları (45).

Refleks	İlk ortaya çıkma zamanı	Olgunlaşma zamanı	Devam süresi
Palmar yakalama	28. hafta	32. hafta	2-3 ay
Moro	28-32. hafta	37. hafta	5-6 ay
Tonik boyun	35. hafta	Postnatal 1. ay	6-7 ay
Paraşüt	7-8. ay	10-11. ay	Hayat boyu

Prematüre bebeklerde 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 (32).

Yenidoğan ve erken çocukluk döneminde ailenin eğitilmesi ve bilgilendirilmesinin özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük ailelerde yüksek riskli prematüre bebeklerin gelişimi üzerinde olumlu katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Farklı merkezlerin verilerinin birbirleriyle karşılaştırılması da mümkün görülmemektedir, çünkü ailelerin sosyoekonomik ve demografik durumları, prematürite oranı ve derecesi, tedavi yöntemleri, doğum oranları ve sonraki takip oranları gelişimsel faktörleri çok yakından ilgilendirmektedir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça, nörolojik anormallik oranı da artmaktadır (46). Tüm yenidoğanlar için bir takip programı uygulanması mümkün olmasa da, genel kabul gören yaklaşım 32. gebelik haftasından önce doğan veya doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan yenidoğanların takip programına alınmasıdır (32).

Prematüre Bebeklerde Anormal Nörolojik Gelişim

Prematüre bebeklerin sadece hayatta kalmalarını sağlamak için değil, aynı zamanda optimal büyüme ve gelişmelerini sağlayabilmek için de nörodavranışsal gelişimlerinin bilinmesi çok önemlidir (40).

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

Prematüre bebeklerin doğal süreci değiştiren dış ortamda yaşama zorunlulukları organların yetersiz gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır . Tıbbi açıdan sağlıklı olan prematüre bebeklerde bile gelişim bozuklukları daha fazla görölmektedir (özgül öğrenme bozuklukları, zeka puanında azlık, dikkat eksikliği, yorulma eşiğinde düşüklük, görsel motor bozukluklar, dil gelişiminde bozukluklar, konuşma problemleri, duygusal bozukluklar, okul başarısında yetersizlik, v.b.). Ekstrauterin ortamda gelişimin devam etmesi gelişim basamaklarının farklı ve hatalı bir şekilde yönlenmesine neden olur. Bu bebeklerin uterus dışarısında doğru ve dengeli biçimde büyüme ve gelişmelerinin devam ettirilebilmesi için yapılması gerekenler mutlaka bilinmelidir (40).

Beyin gelişimi ve matürasyonundaki farklı basamaklar, genler ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile kontrol edilmektedir. Beyin gelişimi ile ilgili çok sayıda gen tanımlanmış olup, bu genlerin uygun biçimde eksprese olabilmeleri için uygun bir çevreye ihtiyaç vardır. İntrauterin (anne, plasenta ve amniyotik sıvıya ait) faktörler ile birlikte postnatal çevresel faktörlerin (nörotransmitterler, tropik faktörler, hormonlar) etkileşimi ilgili genlerin fonksiyon görmesinde kiritik öneme sahiptir (42).

Prematüre bebeklerde nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler Tablo 3'te görölmektedir (32).

Tablo 3: Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler.

Doğum ağırlığı <750 gram, gebelik yaşı <25 hafta

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

Periventriküler lökomalazi

Neonatal konvülziyonlar

Kronik akciğer hastalığı

Baş çevresinin normalden küçük olması

Ebeveynlerin ilaç kullanımı

Eşlik eden konjenital anomali

Prematüre bebeklerde doğum ağırlığına göre nörolojik anormallik oranları Tablo 4’te görülmektedir.

Tablo 4: Doğum ağırlığına göre nörolojik anormallik oranları (46).

<u>Nörolojik bulgular</u>		<u>Doğum ağırlığı (gram)</u>			
		<u><1000</u>	<u>1000-1499</u>	<u>1500-2499</u>	<u>≥2500</u>
Nörolojik anormallik (%)		20	15	8	<5
Serebral palsy (%)		<5	4	5	<0.4
Zeka	Ortalama IQ	88	96	96	103
	IQ <70 (%)	13	5	5	0,3
Davranış problemleri (%)		29	28	29	21

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

Geçici Nörolojik Sorunlar

Prematüre bebeklerde geçici nörolojik problem sıklığı %40-80 oranında bildirilmektedir. Geçici problemler arasında kas tonusu ile ilgili hipotoni, hipertoni, desteksiz oturmanın gecikmesi, üst ekstremitelerde geçici tonus artışı gibi anormallikler sayılabilir. İlk 3 ayda fizyolojik hipertonisite bulunabilirse de, bunu serebral palsinin erken bulgusu olan hipertonisiteden ayırt etmek oldukça zordur. Serebral palsili bebeklerde önce hipotoni gelişir ve daha sonra ekstremitelerde hipertonisite oluşur. İlk 3- 4 aydaki hipertonisite zayıf da olsa serebral palsy açısından bir ipucu olabilir. İlkel reflekslerin devamlılık göstermesi de serebral palsinin erken dönem bulgusu olabilir. İntrauterin ve neonatal dönemdeki beyin gelişimi ileriki dönemde kognitif fonksiyonları etkilemektedir (32,47).

Majör Nörolojik Anormallikler

Majör nörolojik anormallikler bir yaş civarında saptanabilir, ancak ciddi olgularda daha erken dönemde bulgu verebilir. Majör nörolojik anormallikler şunlardır: serebral palsi (spastik dipleji, spastik kuadripleji, spastik hemipleji- parezi), mental retardasyon, hidrosefali, körlük, konvülziyonlar, sağırılık.

Nörolojik problemlerin pek çoğu ilk yıl içinde ya düzelmekte, ya da belirgin hale gelmektedir. İkinci yılda ise çevresel etkiler, ailenin eğitim düzeyi ve sosyal durum, çocuğun kognitif fonksiyonlarının şekillenmesinde etkili olmaktadır. Bazı problemler ise okul çağında ortaya çıkmaktadır (hafif motor kayıplar, görme bozuklukları, davranışsal problemler, v.b.) (32,48).

Özel öğrenme bozuklukları gibi bazı problemler erken dönemde gizli kalıp okul çağında ortaya çıkmakla birlikte, serebral palsi ve belirgin gelişme geriliği gibi problemler daha erken dönemde tespit edilebilmektedir. Bu tip problemlerin erken tanısı ve özel eğitim, fiziksel rehabilitasyon gibi tedavi seçenekleri ve destek tedavisinin erken dönemde kullanılmasıyla yaşamın ileri dönemlerinde gelişebilecek gelişme geriliklerinin önlenmesi sağlanabilir (32). Majör nörolojik anormalliklerden aşağıda bahsedilmiştir.

1-Serebral palsi:

Prematüre bebeklerde en önemli nörolojik sorun olup, zamanında doğanlara göre yaklaşık 70 kat daha fazla görülmektedir. Serebral palsili bütün çocukların %40'ı prematüre doğan bebeklerdir. Literatürde prematüre bebeklerde ortaya çıkan serebral palsi ile ilgili çok sayıda yayın bulunmaktadır. 2004'te 'International Working Group on Definition and Classification of Cerebral Palsy' serebral palsiyi şu şekilde tanımlamıştır: Serebral palsi gelişmekte olan fetal veya neonatal beyinde ilerleyici olmayan bir zedelenme sonucu ortaya çıkan kalıcı hareket ve postür gelişim bozukluğuna bağlı aktivite kısıtlılığı ile karakterli bir grup bozukluktur (49). Serebral palsi bugüne kadar hep "statik ensefalopati" olarak tarif edilmiş olsa da, serebral palsinin nörolojik karakteristiklerinin zaman içerisinde değişip gelişim gösterdiği gözlenmekte ve serebral palsi için "statik" tanımlaması çok da uygun görülmemektedir. Serebral palsi beyin gelişiminin erken dönemlerine ait bozukluklar sonucu ortaya çıkan

bir grup motor anormalliği içine almaktadır. Serebral palsi için farklı risk faktörleri bildirilmişse de, pek çok hastada belirgin bir etiyolojik faktör ortaya konabilmiş değildir. Maternal antenatal kortikosteroid kullanımı, preeklampsi, antenatal magnezyum sülfat tedavisi ise koruyucu faktörler olarak öne sürülmektedir. İleri derecede prematüre bebeklerde sağ kalım oranlarındaki artışa paralel olarak serebral palsi prevalansının gittikçe arttığı görülmektedir. ÇDDA prematüre bebeklerde serebral palsi sıklığı %9-17 arasında bildirilmektedir (50-54). Erken dönemdeki nörolojik bulgular geçici karakterde olup, serebral palsinin bulgusu olarak kabul edilmez. Serebral palsi birinci yılın sonuna doğru bulgu vermeye başlar. Düzeltilmiş 12-18. aylar civarında refleks, postür, kas tonusu ve hareketlerde anormallikler gelişir. Serebral palsi klinik olarak dört grupta sınıflandırılmaktadır: 1. Spastik dipleji, 2. Spastik kuadripleji, 3. Spastik hemipleji, 4. Ekstrapiramidal tip (atetoid, diskinetik) (50).

2-Mental retardasyon:

Düşük doğum ağırlığı bulunan bebeklerin pek çoğunun mental durumu bir yaş sonrasında normal bulunmaktadır, ancak %10-20 kadarında mental durumda gecikmeler olabilmektedir. Özellikle de serebral palsisi olan çocuklarda mental retardasyon görülmektedir. Nörolojik olarak hasar olmadığı saptanan prematüre bebeklerin zeka gelişimi zamanında doğmuş olanlara göre ciddi bir farklılık göstermemektedir (40).

3- İlerleyici hidrosefali:

Hidrosefali beynin ventriküler sisteminde dilatasyon olarak tanımlanmaktadır. Yapılan araştırmalarda İVK olan yenidoğanların yaklaşık %15'inde posthemorajik ventriküler dilatasyon görülür. Fontanel bombeliğinde ilerleyen artış, ventrikül boyutlarında ilerleme, apne, irritabilite, beslenme güçlüğü gibi kafa içi basınç artışı bulguları ile karakterize ilerleyici hidrosefali bulguları %3-5 oranında saptanır. Bu olgulara ventriküloperitoneal veya eksternal şant takılması gerekir (51,55).

Minör Nörolojik Anormallikler

Okul öncesi dönemde belirgin sorun yaşamalarında prematüre çocukların özellikle doğum kilosu 1500 gramın altında olanların, minör sensorimotor nörolojik anormalliğe sahip oldukları ve bu sorunların ilkokul ya da sonrasında belirgin hale

gelebileceği belirtilmektedir. Majör nörogelişimsel sorunu olmayan ÇDDA prematüre doğmuş çocukların ince motor becerilerinde term gruba göre belirgin güçlükler yaşadığı ve bu sorunların BPD,PV-İVK, hastanede yatış süresi gibi perinatal etmenlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (56,57).

Prematüre çocuklarda termlere göre öğrenme bozukluklarının anlamlı oranda yüksek olduğunu bildiren yayınlar vardır. Özellikle 1000 gramın altında doğmuş prematürelerin okuma yazma ve matematik alanlarında benzer yaştaki kontrollere göre güçlükler yaşadıkları rapor edilmiştir. Bu sorunlar okul başarısızlıklarına, akademik ve sosyal gelişim bozukluklarına yol açar. Minör nörolojik bozukluklar şunlardır (56,57):

- Koordinasyon ve denge bozuklukları
- Konuşma gecikmesi
- Görsel ve/veya sözel anlamada algılama sorunları
- Okuma güçlüğü
- Aritmetikte başarısızlık
- Davranış bozukluğu

Prematüre Bebeklerde Nörogelişim Takibi

Prematüre bebeklerin kontrol ve izlemlerinin hangi kriterlere göre ve hangi yöntem ve muayene metodlarıyla yapılacağı da önemli bir konudur. Bu olguların kısa ve uzun dönem komplikasyonlar açısından takiplerinin belirli standartlara uygun olarak yapılması gerekir.

Prematüre bebeklerde oluşabilecek nörogelişimsel problemlerin tespiti için farklı muayene ve test yöntemleri geliştirilmiştir. Nörogelişimin değerlendirilmesinde kullanılan muayene ve gelişimsel test yöntemlerinin bazıları kabul görerek klinik ve araştırmalarda kullanım alanı bulmuştur.

Hayatın erken döneminde gelişimin takibi açısından yapılacak tarama ve tespit çalışmaları oldukça zor ve karmaşıktır, çünkü bu dönemdeki problemler klinik olarak belirsiz olup, hastanın yaşı ilerledikçe iyi yönde gelişim gösterebilmektedir. Bu bebeklerin nörolojik gelişimlerinin tespiti için farklı yöntemler (nörolojik muayene, aile

ile yapılan anket ve görüşmeler, Denver Gelişimsel Tarama Testi II (DGTT II) ve “Bayley Scales of Infant Development II” (BSID II) kullanılmaktadır (57-60). Ülkemizde bebeklerin gelişimsel durumlarını değerlendirmede kullanılan en yaygın yöntem DGTT II’dir. Türkiye’de Yalaz ve Anlar tarafından testin standardizasyonu yapılmış ve uygulamaya girmiştir (61).

Taburcu Sonrası Kontrol Muayeneleri

İlk kontrol zamanı taburcu sonrası 7-10. günlerde olmalıdır; bu bebeğin ev ortamına ne derecede adapte olduğunu görmek için önemlidir. Düzeltilmiş yaş 4 ay olduğunda yapılacak olan muayene, büyümenin takibi ve ciddi nörolojik problem varlığının tespiti ve tedavi ihtiyacının ortaya konulması açısından önemlidir. Düzeltilmiş 8. ay serebral palsi ve diğer nörolojik problemlerin tespiti için çok uygun bir zamandır ve 8. aydan itibaren gelişimsel testler uygulanabilir. Geçici nörolojik problemler 18-24. aylarda düzelmiş ve nörolojik anormalliği olan hasta da bu anormalliğe göre bir uyum mekanizması geliştirmiş olacaktır. Üç yaşında kognitif fonksiyonlar test edilebilir. Dört yaşında iken daha hafif nörolojik, görsel ve davranışsal problemler saptanabilir ki, hastanın zeka düzeyi normal olsa bile, bu tür problemler okul başarısını olumsuz yönde etkileyebilmektedir (32,40).

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların seçimi:

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan özgeçmişinde prematür doğum öyküsü olan Aralık 2002- Eylül 2009 tarihleri arasındaki toplam 532 çocuk hastanın dosya kayıtları incelenmiştir. 24-37. gebelik haftasında doğmuş olgular çalışmaya alınmıştır.

Değerlendirme:

Bu çalışmada hastanemiz Çocuk Nöroloji Polikliniği'ne başvuran hastalardan özgeçmişinde prematür doğum öyküsü olan olgular çalışmaya alındı. Çalışma grubundaki tüm olguların başvuru yaşı (ay), gebelik haftası, doğum ağırlığı, yardımcı üreme tekniğinin kullanılıp kullanılmadığı, çoğul gebelik durumu, eğer saptanmışsa prematüreliliğin nedeni, hastanede yatış süresi (gün), sürfaktan alıp almadığı, mekanik ventilasyon tedavisi alıp almadığı, eğer aldı ise ventilatör tedavi süresi (gün), perinatal klinik sorun (sepsis, menenjit, fototerapi ve/veya kan değişimi gerektiren hiperbilirubinemi, konvülziyon, intrakraniyal kanama), 6. ayda Denver Gelişimsel Tarama Testi ve/veya sonrasında gelişim testi, ROP ve işitme muayene sonuçları poliklinik takip dosyalarından elde edildi. Mevcut nörolojik muayene ile majör/minör nörolojik sekel varlığı araştırıldı. Sonuçlar uygun istatistiksel yöntem ile değerlendirilerek prematüre bebeklerde nörogelişimsel süreci olumsuz etkileyen faktörler ortaya konuldu.

İstatistiksel İnceleme:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 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 gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

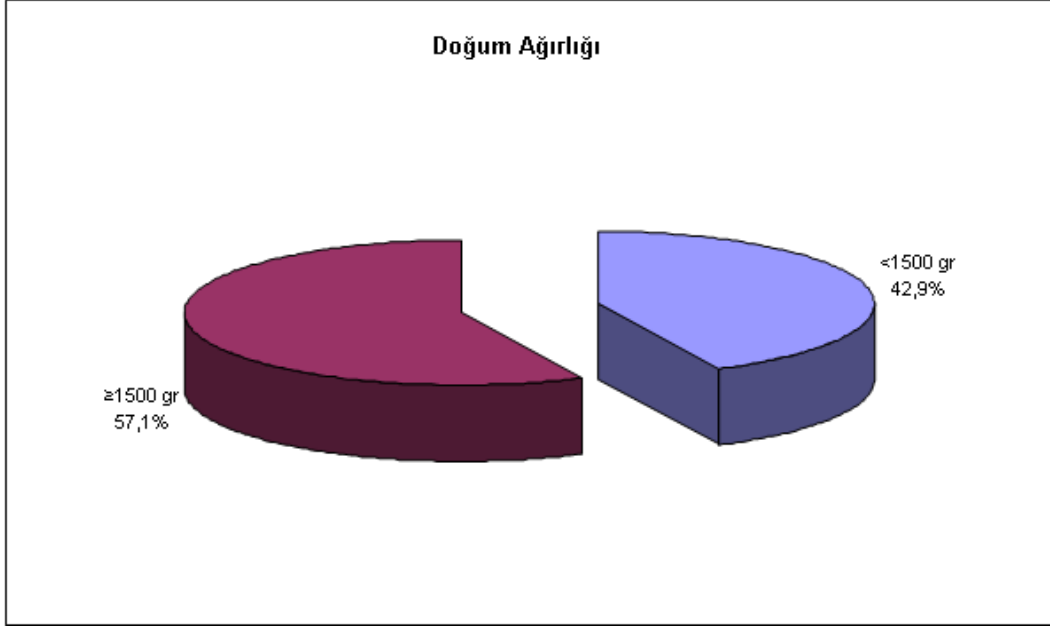
Çalışmada Aralık 2002-Eylül 2009 tarihleri arasında Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda prematüre doğum öyküsü olan 274'ü (%51,5) kız ve 258'i (%48,5) erkek olmak üzere toplam 532 çocuk hastanın dosya kayıtları incelenmiştir. Çocukların kliniğimize başvuru yaşları 1 ay ile 186 ay arasında değişmekte olup, ortalaması $16,33 \pm 26,71$ ay, medyanı 5,5 aydır. Anne yaşı 19 ile 48 arasında değişmekte olup, ortalama anne yaşı $28,78 \pm 4,7$ 'dir. Çocukların polikliniğimizdeki takip süreleri 1 ay ile 108 ay arasında değişmekte olup, ortalama takip süresi $11,08 \pm 10,85$ ay, medyanı 6 aydır. Çocukların doğum sonrası hastanede yatış süreleri 0 ile 180 gün arasında değişmekte olup, ortalaması $26,71 \pm 26,88$ gün, medyanı 20 gündür. Doğumdaki gebelik haftası 24 ile 37 hafta arasında değişmekte olup, ortalaması $31,59 \pm 2,68$ haftadır. Çocukların doğum ağırlıkları 550 gram ile 2950 gram arasında değişmekte olup, ortalaması $1630,33 \pm 139,41$ gramdır. Çocukların ventilatör tedavi süreleri 0 ile 180 gün arasında değişmekte olup, ortalaması $5,99 \pm 12,91$ gün, medyanı 2 gündür.

Araştırmada, çocukların doğum özelliklerine ait bulgular Tablo 1'de verildi.

Tablo 1: Çalışma Parametrelerinin Dağılımları

		Gebelik Haftası			Toplam
		< 28	28-32	> 32	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Doğum Ağırlığı	<1500 gr	41 (%97,6)	126 (%66,3)	61 (%20,3)	228 (%42,9)
	≥1500 gr	1 (%2,4)	64 (%33,7)	239 (%79,7)	304 (%57,1)
Gebelik Takibi	Düzenli	42 (%100)	19 (%99,5)	298 (%99,3)	529 (%99,4)
	Takipli				
	Düzensiz	0 (%0)	1 (%0,5)	0 (%0)	1 (%0,2)
	Takipsiz	0 (%0)	0 (%0)	2 (%0,7)	2 (%0,4)
Yardımcı Üreme Tekniği	Var	6 (%14,3)	39 (%20,5)	49 (%16,3)	94 (%17,7)
	Yok	36 (%85,7)	151 (%79,5)	251 (%83,7)	438 (%82,3)
Çoğul Gebelik	Yok	29 (%69)	127 (%66,8)	205 (%68,3)	361 (%67,9)
	İkiz	13 (%31)	47 (%24,7)	73 (%24,3)	133 (%25)
	Üçüz	0 (%0)	16 (%8,4)	22 (%7,3)	38 (%7,1)

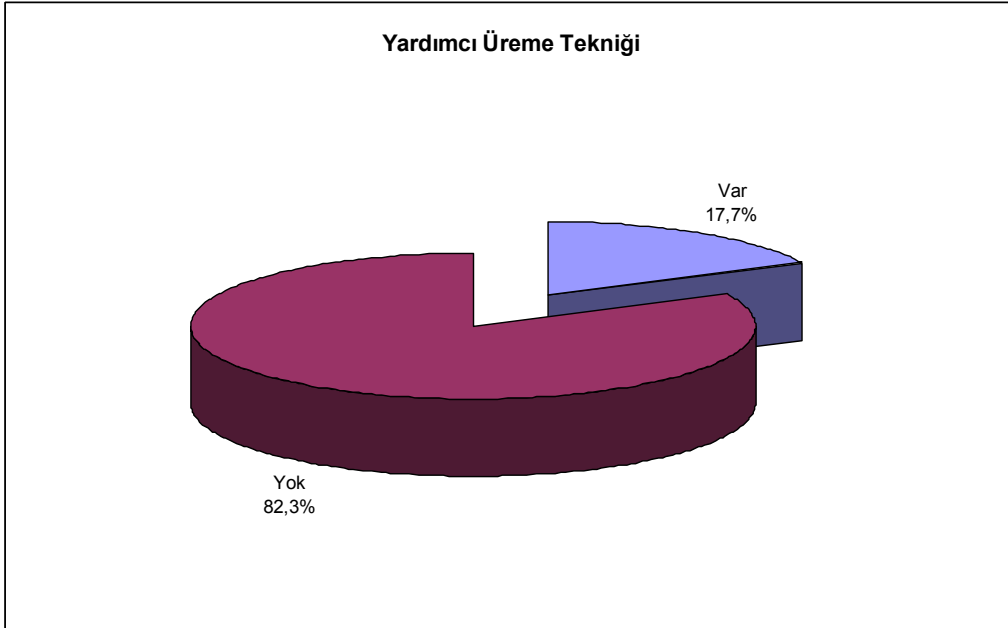
Çocukların %42,9'unun doğum ağırlığı 1500 gramın altında iken, %57,1'inin 1500 gram ve üzerindedir (Şekil 1).



Şekil 1: Doğum ağırlıklarının dağılımı

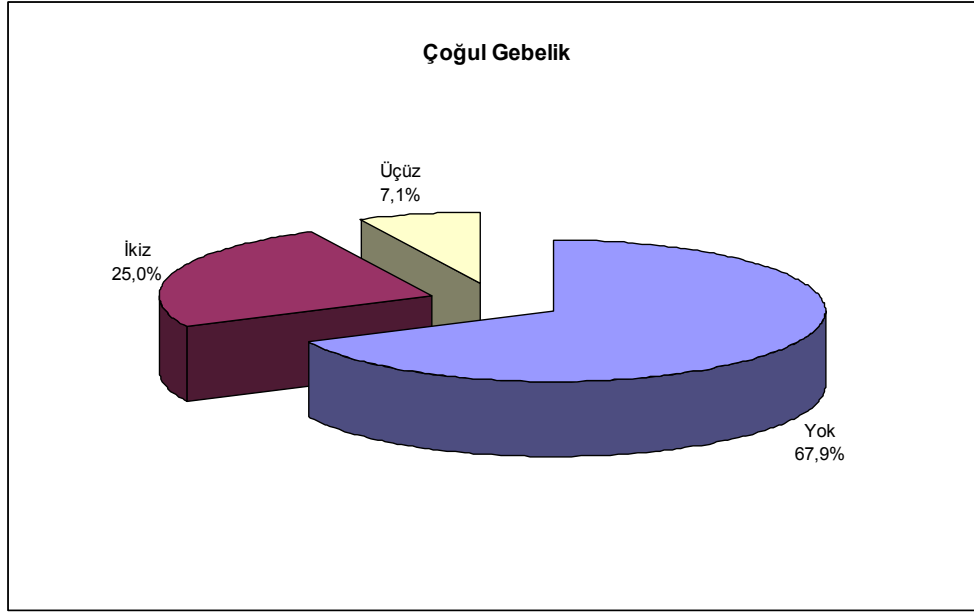
Annelerin %99,4'ü gebeliği boyunca düzenli takip edilmişken, %0,2'si düzensiz, %0,4'ü de takipsiz bir gebelik geçirmiştir.

Gebeliklerin %17,7'sinde yardımcı bir üreme tekniği kullanılmıştır (Şekil 2).



Şekil 2: Yardımcı üreme tekniği dağılımı

Gebeliklerin %67,9'unda tekiz gebelik, %25'inde ikiz, %7,1'inde üçüz gebelik görülmüştür (Şekil 3).



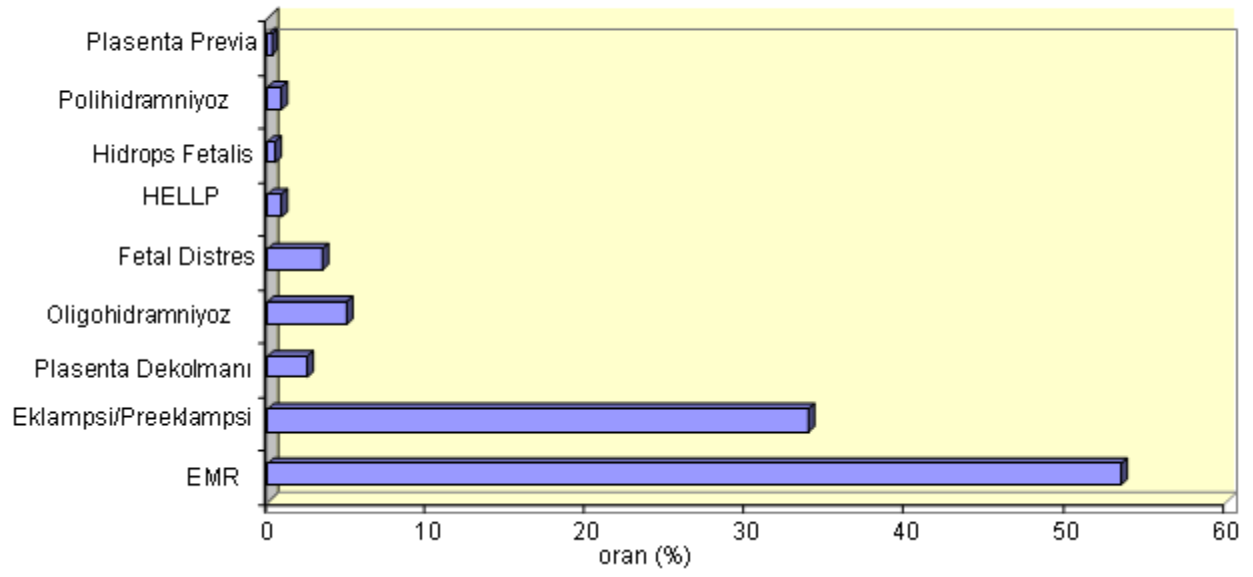
Şekil 3: Çoğul gebelik dağılımı

Çocukların prematürelilik nedenleri incelendiğinde %53,4'ünde erken membran rüptürü (EMR), %33,8'inde eklampsi/preeklampsi, %4,9'unda oligohidramniyoz, %3,4'ünde fetal distres, %2,4'ünde plasenta dekolmanı, %0,8'inde HELLP sendromu, %0,8'inde polihidramniyoz, %0,4'ünde hidrops fetalis, ve %0,1'inde plasenta previa görülmüştür (Tablo 2, Şekil 4).

Tablo 2: Prematürelilik Nedenleri

Prematürelilik Nedenleri	n	%
1. EMR	284	53,4
2.Eklampsi/Preeklampsi	180	33,8
3.Oligohidramniyoz	26	4,9
4.Fetal Distres	18	3,4
5. Plasenta Dekolmanı	13	2,4
6. HELLP Sendromu	4	0,8
7. Polihidramniyoz	4	0,8
8. Hidrops Fetalis	2	0,4
9. Plasenta Previa	1	0,1

Prematürelık Nedenlerinin Dağılımı



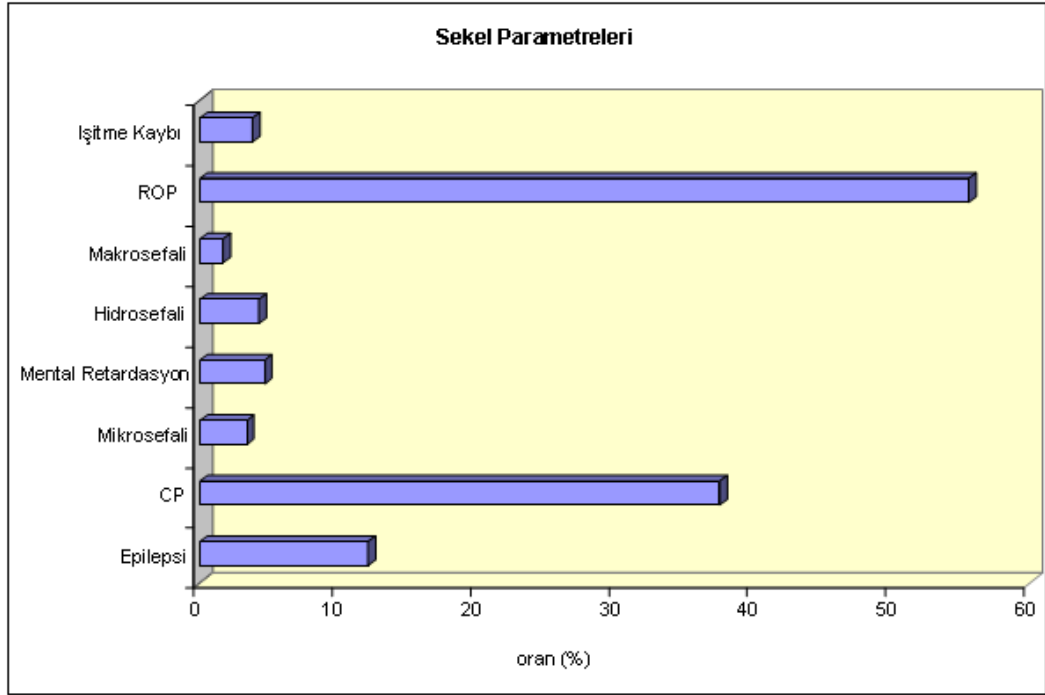
Şekil 4: Prematürelık nedenlerinin dağılımı

Nörolojik sekel parametrelerinin dağılımına bakıldığında çocukların %55,6'sında ROP, %37,6'sında serebral palsy, %12,2'sinde epilepsi, %4,7'sinde mental retardasyon, %4,3'ünde hidrosefali, %3,4'ünde mikrosefali, %1,7'sinde makrosefali, %2,3'ünde iki taraflı işitme kaybı, %1,5'inde tek taraflı işitme kaybı saptanmıştır.

Toplam sekel oranı %53,9'dur. Çocukların %29,5'inde bir sekel, %16,7'sinde iki sekel, %6,2'sinde üç sekel, %1,5'inde dört sekel birlikte görülmektedir (Tablo 3, Şekil 5).

Tablo 3: Nörolojik Sekel Parametrelerinin Dağılımları

		n	%
Epilepsi	Var	65	12,2
	Yok	467	87,8
Serebral palsy	Var	200	37,6
	Yok	332	62,4
Mikrosefali	Var	18	3,4
	Yok	514	96,4
Mental Retardasyon	Var	25	4,7
	Yok	507	95,3
Hidrosefali	Var	23	4,3
	Yok	509	95,7
Makrosefali	Var	9	1,7
	Yok	523	98,3
Prematüre retinopatisi	Var	296	55,6
	Yok	236	44,4
İşitme kaybı	Normal	512	96,2
	Tek taraflı	8	1,5
	İki taraflı	12	2,3
Toplam Sekel	Yok	245	46,1
	Var	287	53,9
Sekel Sayısı (n=287)	1 Sekel	157	29,5
	2 Sekel	89	16,7
	3 Sekel	33	6,2
	4 Sekel	8	1,5

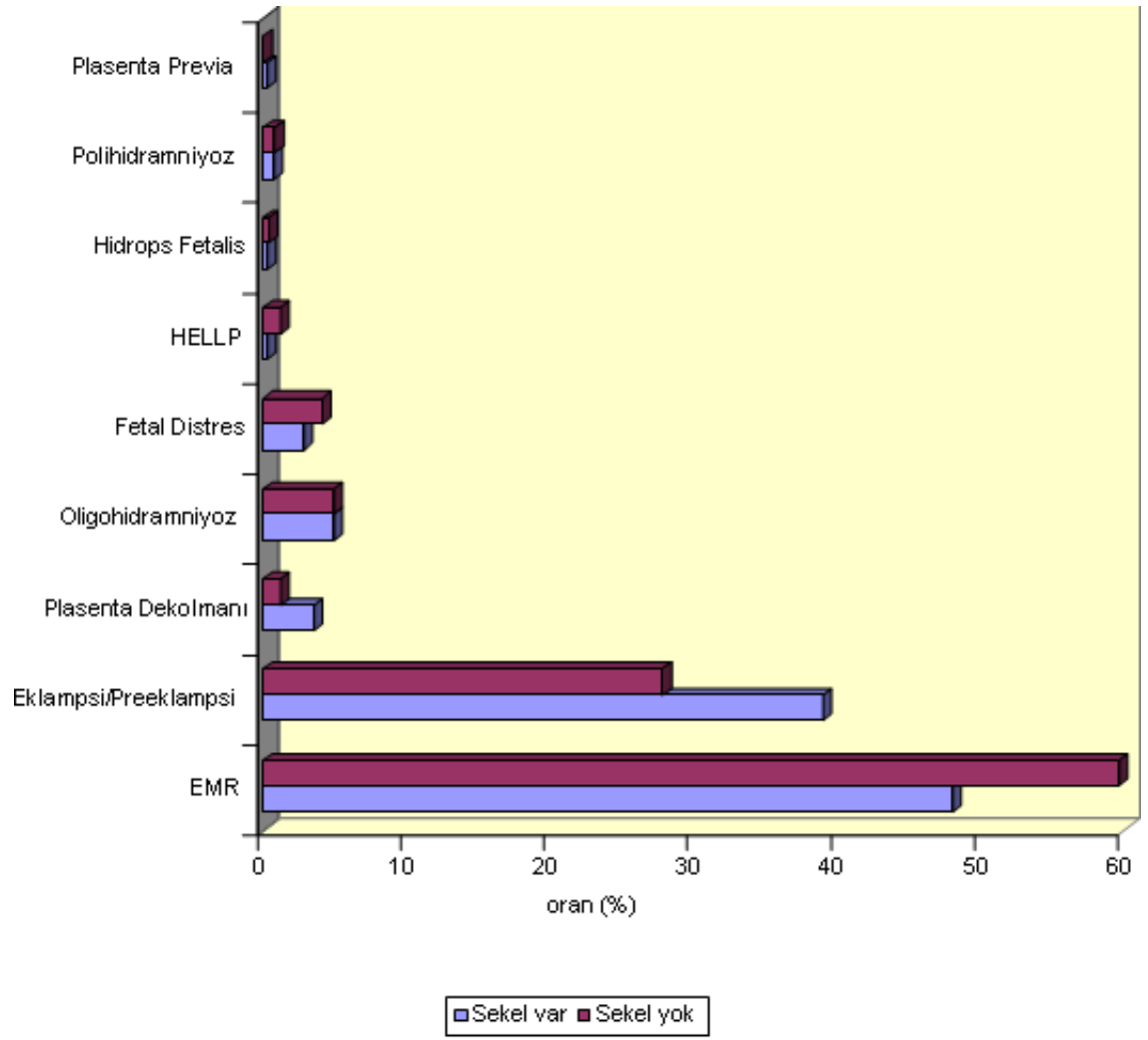


Şekil 5: Sekellerin dağılım grafiği

Sekel saptanan çocukların %48'inde prematürelilik nedeninin EMR olduğu görülürken, %39'unda eklampsi/preeklampsi, %4,9'unda oligohidramniyoz, %3,5'inde plasenta dekolmanı, %2,8'inde fetal distres, %0,7'sinde polihidramniyoz, %0,3'ünde HELLP sendromu, %0,3'ünde hidrops fetalis ve %0,3'ünde plasenta previa olduğu görülmüştür (Tablo 4, Şekil 6).

Tablo 4: Sekel Varlığına Göre Prematürelilik Nedenlerinin Dağılımı

Prematürelilik Nedeni	Sekel	
	Var (n=287)	Yok (n=245)
	n (%)	n (%)
EMR	138 (%48,0)	146 (%59,6)
Eklampsi/Preeklampsi	112 (%39)	68 (%27,8)
Oligohidramniyoz	14 (%4,9)	12 (%4,9)
Plasenta Dekolmanı	10 (%3,5)	3 (%1,2)
Fetal Distres	8 (%2,8)	10 (%4,1)
Polihidramniyoz	2 (%0,7)	2 (%0,8)
Hidrops Fetalis	1 (%0,3)	1 (%0,4)
HELLP Sendromu	1 (%0,3)	3 (%1,2)
Plasenta Previa	1 (%0,3)	0 (%0)



Şekil 6: Sekel Varlığına Göre Prematürelilik Nedenlerinin Dağılımı

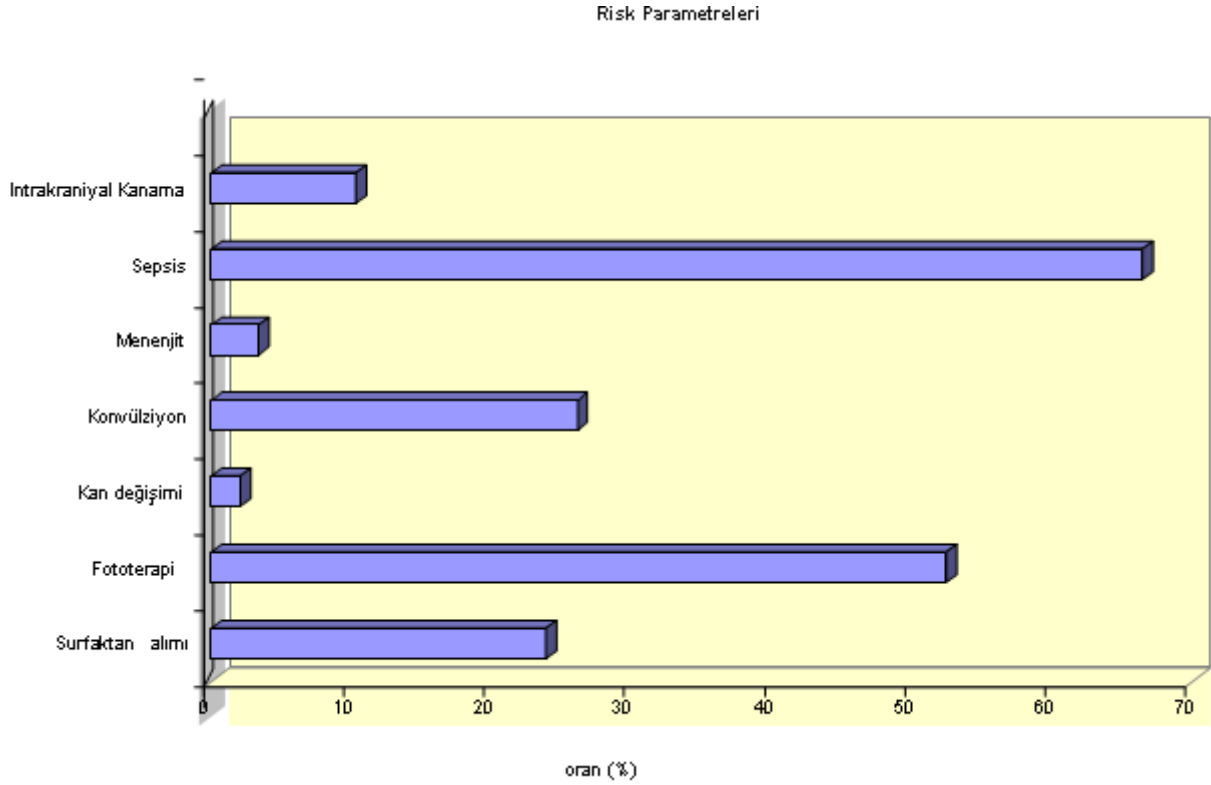
Nörogelişimsel özellikleri olumsuz yönde etkileyebilecek faktörler incelendiğinde çocukların %45,5'i hiperbilirubinemi tedavisi görmemişken, %52,4'üne fototerapi, %2,1'ine kan değişimi uygulanmıştır.

Çocukların %23,9'unun surfaktan aldığı, %26,1'inde konvülziyon, %3,4'ünde menenjit, %66,4'ünde sepsis, %10,3'ünde intrakraniyal kanama görülmüştür.

Çocukların %22,7'si normal doğum ile doğmuşken, %77,3'ü sezeryan ile doğmuştur (Tablo 5, Şekil 7).

Tablo 5: Risk Parametrelerinin Dağılımları

		n	%
Surfaktan	Alan	127	23,9
	Almayan	405	76,1
Hiperbilirubinemi Tedavisi	Almayan	242	45,5
	Kan değişimi	11	2,1
	Fototerapi	279	52,4
Konvülziyon	Var	139	26,1
	Yok	393	73,9
Menenjit	Var	18	3,4
	Yok	514	96,6
Sepsis	Var	353	66,4
	Yok	179	33,6
İntrakraniyal Kanama	Var	55	10,3
	Yok	477	89,7
Doğum Şekli	Normal Doğum	121	22,7
	Sezeryan	411	77,3
EEG	Normal	45	8,5
	Anormal	77	14,5
	Yapılmadı	410	77,1



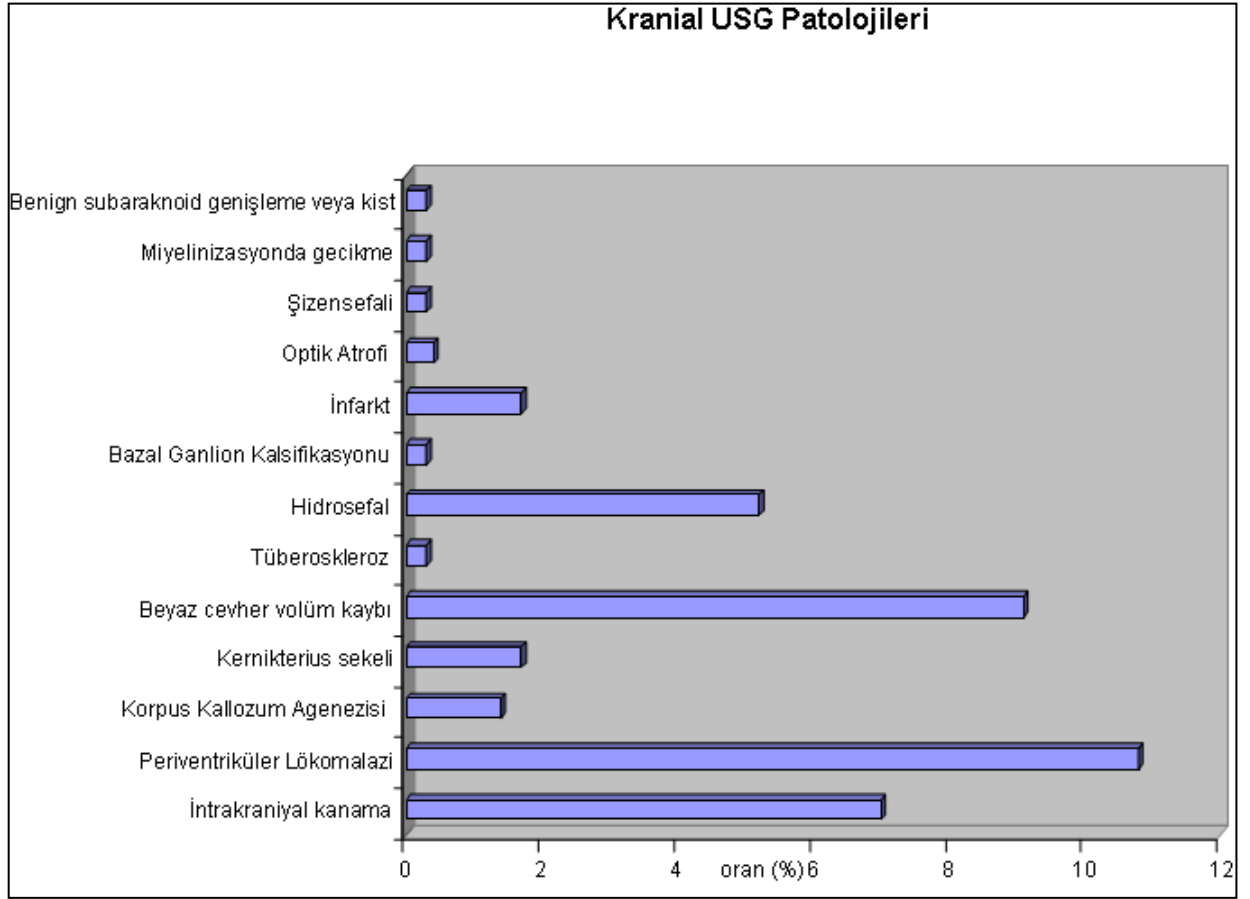
Şekil 7: Risk parametrelerinin dağılımı

Kraniyal USG bulgusu çocukların %68,6'sında normal iken, %9,4'ünde periventriküler lökomalazi, %7,3'ünde beyaz cevher volüm kaybı, %5,5'inde intrakraniyal kanama, %4,3'ünde hidrosefali, %1,1'inde korpus kallozum agenezisi, %1,1'inde infarkt, %0,9'unda kernikterius sekeli, %0,9'unda benign subaraknoid genişleme veya kist, %0,2'sinde tüberoskleroz, %0,2'sinde bazal ganglion kalsifikasyonu, %0,2'sinde miyelinizasyonda gecikme ve %0,2'sinde şizensefali görülmüştür.

Sekel görülen çocukların %58,8'inin kraniyal USG bulgusu normal iken, %10,8'inde periventriküler lökomalazi, %9,1'inde beyaz cevher volüm kaybı, %8'inde hidrosefali, %7'sinde intrakraniyal kanama, %1,7'sinde kernikterius sekeli, %1,7'sinde infarkt, %1,4'ünde korpus kallozum agenezisi, %0,3'ünde tüberoskleroz, %0,3'ünde bazal ganglion kalsifikasyonu, %0,3'ünde şizensefali, %0,3'ünde miyelinizasyonda gecikme, %0,3'ünde benign subaraknoid genişleme veya kist saptanmıştır (Tablo 6, Şekil 8)

Tablo 6: Sekel Varlığına Göre Kraniyal USG Bulgularının Dağılımı

Kraniyal USG	Sekel		Toplam
	Var (n=287)	Yok (n=245)	
	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	169 (%58,8)	196 (%80)	365(%68,6)
Periventriküler Lökomalazi	31 (%10,8)	19 (%7,8)	50 (%9,4)
Beyaz Cevher Volüm Kaybı	26 (%9,1)	13 (%5,3)	39 (%7,3)
İntrakraniyal Kanama	20 (%7)	9 (%3,7)	29 (%5,5)
Hidrosefali	22 (%8)	1 (%0,4)	23 (%4,3)
İnfarkt	5 (%1,7)	1 (%0,4)	6 (%1,1)
Korpus Kallozum Agenezisi	4 (%1,4)	2 (%0,8)	6 (%1,1)
Kernikterius Sekeli	5 (%1,7)	0 (%0)	5(%0,9)
Benign Subaraknoid Genişleme veya Kist	1 (%0,3)	4 (%1,6)	5 (%0,9)
Tüberoskleroz	1 (%0,3)	0 (%0)	1 (%0,2)
Bazal Ganlion Kalsifikasyonu	1 (%0,3)	0 (%0)	1 (%0,2)
Şizensefali	1 (%0,3)	0 (%0)	1 (%0,2)
Miyelinizasyonda Gecikme	1 (%0,3)	0 (%0)	1(%0,2)



Şekil 8: Kraniyal USG patolojik sonuçları dağılımı

Çocukların gelişimsel değerlendirme, nörolojik muayene ve EEG bulgularına göre özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

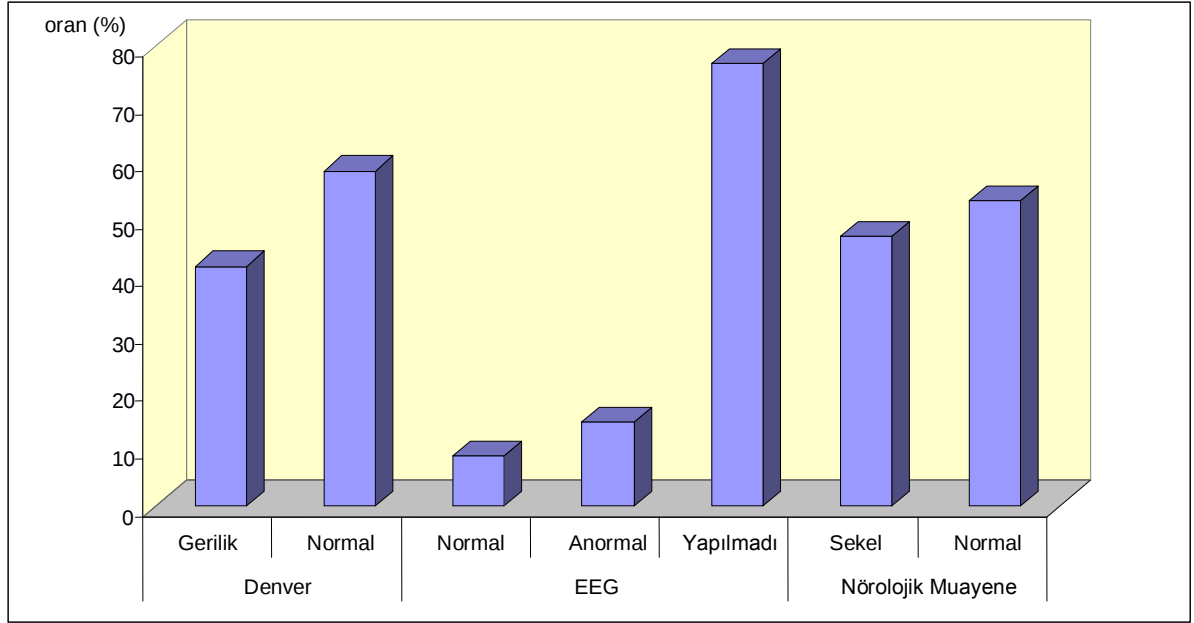
Tablo 7: Çalışma Parametrelerinin Dağılımları

		n	%
DGTT	Gerilik	222	41,7
	Normal	310	58,3
EEG	Normal	45	8,4
	Anormal	77	14,5
	Yapılmayan	410	77,1
Nörolojik Muayene	Anormal	250	47
	Normal	282	53

Çocukların %4,7'sinin DGTT bulgusunda gerilik saptanmıştır.

Çocukların %77,1'ine EEG yapılmamışken, %14,5'inin EEG bulgusu anormal, %8,4'ünün normal olarak saptanmıştır.

Çocukların %47'sinin nörolojik muayenesinde anormal bulgu saptanmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: DGTT, EEG ve nörolojik muayene bulguları dağılımı

Sekel varlığı ile çalışma parametreleri arasındaki ilişki Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8: Sekel Varlığına Göre Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Nörolojik Sekel		p
		Var (n=287)	Yok (n=245)	
		n (%)	n (%)	
Doğum Ağırlığı	<1500 gr	128 (%44,6)	100 (%40,8)	0,379
	≥1500 gr	159 (%55,4)	145 (%59,2)	
	<1000 gr	40(%13,9)	20(%8,2)	0,036*
	≥1000 gr	247(%86,1)	225(%91,8)	
Yardımcı	Var	39 (%13,6)	55 (%22,4)	0,008**
Üreme Tekniği	Yok	248 (%86,4)	190 (%77,6)	
	Yok	214 (%74,6)	147(%60)	0,001**
Çoğul Gebelik	İkiz	66 (%23)	67 (%27,3)	
	Üçüz	7 (%2,4)	31 (%12,7)	

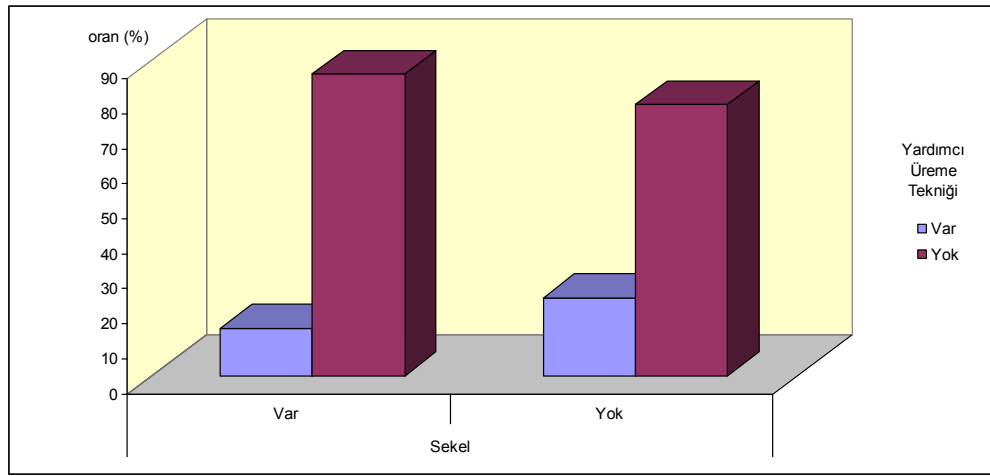
Ki-kare test kullanıldı

*p<0.05

** p<0.01

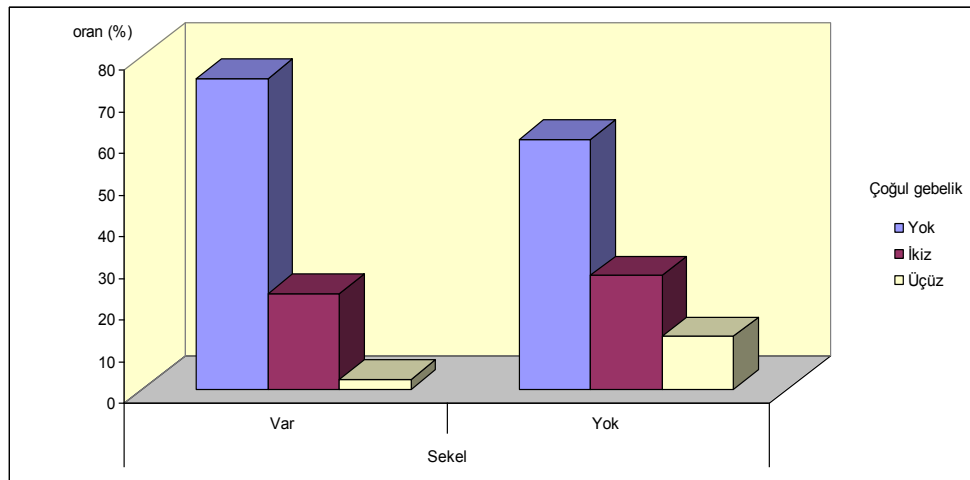
Buna göre doğum ağırlıkları ile sekel varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde doğum ağırlığının 1500 gramın altında olması ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Ancak doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan hastalarda sekel görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$).

Yardımcı üreme tekniği kullanılan çocuklarda sekel görülme oranı, yardımcı üreme tekniği kullanılmayan çocuklardan ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0,01$). (Şekil 10)



Şekil 10: Yardımcı üreme tekniğine göre sekel dağılımı

Çoğul gebelik ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). Çoğul gebelik olmayan olgularda sekel görülme oranı anlamlı düzeyde yüksektir (Şekil 11).



Şekil 11: Çoğul gebeliğe göre sekel dağılımı

Risk parametreleri (Tablo 5’te gösterilen) ile sekel varlığı arasındaki ilişki araştırıldı (Tablo 9).

Tablo 9: Sekel Varlığına Göre Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi

		Nörolojik Sekel		<i>p</i>
		Var (n=287)	Yok (n=245)	
		n (%)	n (%)	
Surfaktan	Alan	71 (%24,7)	56 (%22,9)	0,612
	Almayan	216 (%75,3)	189 (%77,1)	
Hiperbilirubinemi Tedavisi	Almayan	120 (%41,8)	122 (%49,8)	0,108
	Fototerapi	159 (%55,4)	120 (%49)	
	Kan değişimi	8 (%2,8)	3 (%1,2)	
Konvülziyon	Var	93 (%32,4)	46 (%18,8)	0,001**
	Yok	194 (%67,6)	199 (%81,2)	
Menenjit	Var	13 (%4,5)	5 (%2)	0,114
	Yok	274 (%95,5)	240 (%98)	
Sepsis	Var	198 (%69)	155 (%63,3)	0,164
	Yok	89 (%31)	90 (%36,7)	
İntrakraniyal Kanama	Var	35 (%12,2)	20 (%8,2)	0,128
	Yok	252 (%87,8)	225 (%91,8)	
Doğum şekli	Normal Doğum	70(%24,4)	51(%20,8)	0,327
	Sezeryan	217(75,6)	194(79,2)	
EEG	Normal	28(9,8)	17(%6,9)	0,001**
	Anormal	55(%19,2)	22(%9)	
	Yapılmayan	204(%71,1)	206(%84,1)	

Ki-kare test kullanıldı

**** $p < 0.01$**

Buna göre surfaktan alma ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Hiperbilirubinemi tedavisi görme ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Menenjit, sepsis, intrakraniyal kanama, doğum şekli ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Konvülziyon geçiren çocuklarda sekel görülme oranı, konvülziyon geçirmeyen çocuklardan ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

EEG anormalliği saptanan hastalarda sekel görülme oranı ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).

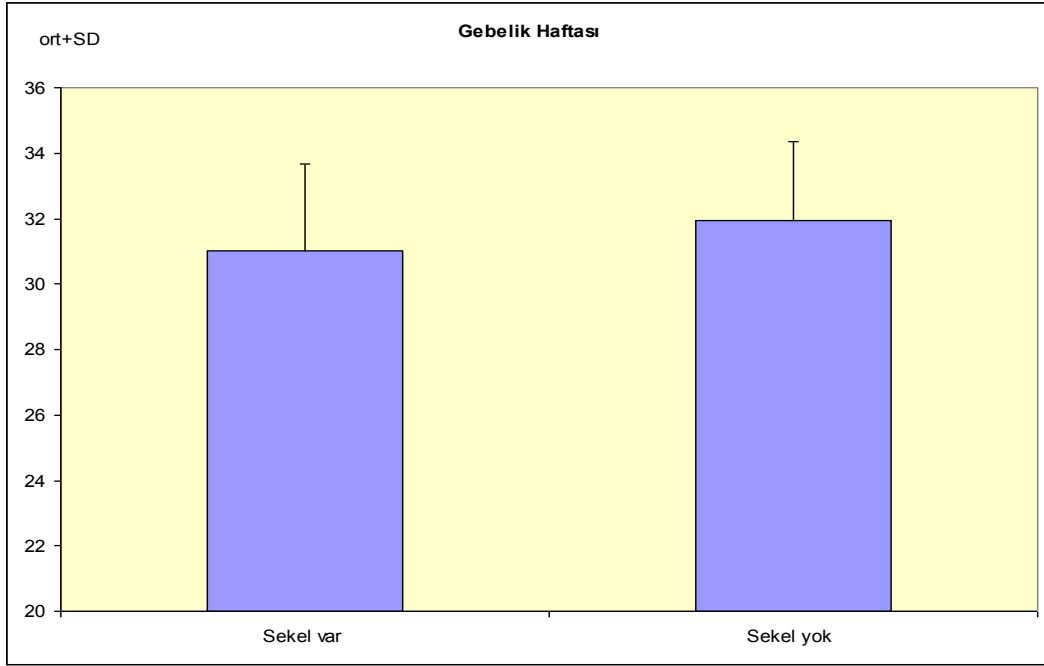
Tablo 10’da sekel varlığına göre çalışma parametreleri arasındaki ilişki sunuldu.

Tablo 10: Sekel Varlığına Göre Çalışma Parametrelerinin Değerlendirilmesi

	Sekel		<i>p</i>
	Var (n=287)	Yok (n=245)	
	Ort±SS (Medyan)	Ort±SS (Medyan)	
⁺ Anne yaşı	28,77±4,71	28,79±4,76	0,965
⁺ Gebelik Haftası	31,0±2,67	31,92±2,45	0,001**
⁺⁺ Hastanede yatış süresi (gün)	30,57±29,57 (21)	23,92±23,38(18)	0,022*
⁺⁺ Ventilatör tedavisi (gün)	7,55±15,73 (3)	4,55±8,96 (0)	0,001**
⁺ Student t test kullanıldı		⁺⁺ Mann Whitney U test kullanıldı	
* $p<0,05$		** $p<0,01$	

Buna göre sekel varlığına göre anne yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

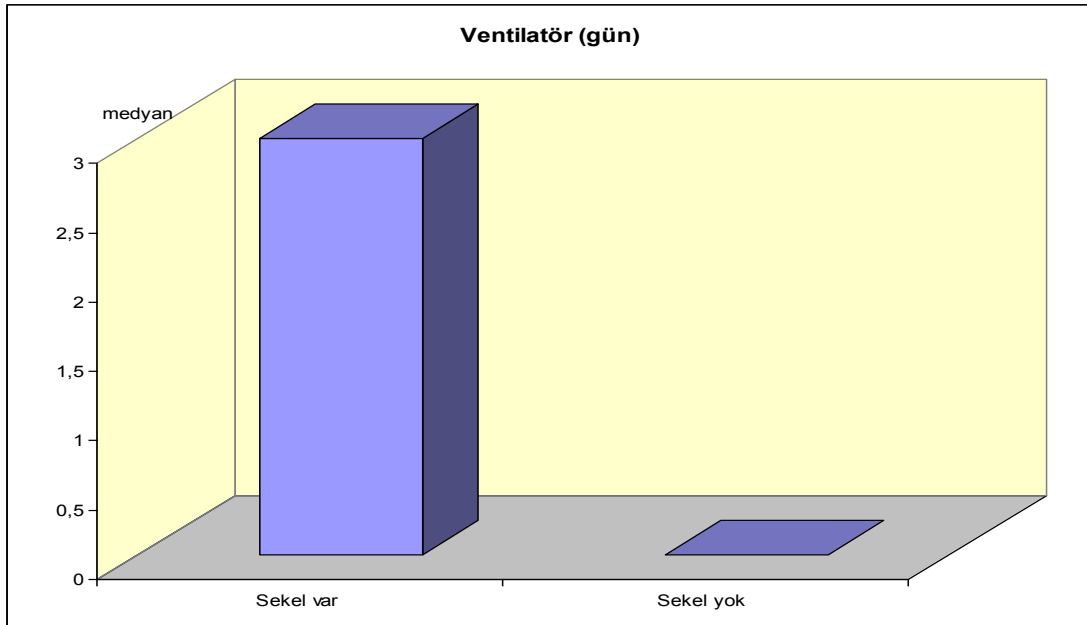
Sekel görülen çocukların gebelik haftaları, sekel görülmeyen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı erkendir ($p<0,01$). (Şekil 12)



Şekil 12: Sekel durumuna göre gebelik haftalarının dağılımı

Sekl görülen olguların yatış süreleri sekl görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0,05$).

Sekl görülen çocukların ventilatör tedavi süreleri, sekl görülmeyen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı uzundur ($p<0,01$). (Şekil 13)



Şekil 13: Sekel durumuna göre ventilatör tedavi sürelerinin dağılımı

TARTIŞMA

Prematüre doğumlar neonatal ölümlerin %70'ini, neonatal morbiditenin ise %75'ini oluşturmaktadır (1,62). Bu nedenle prematüre doğumlar yüksek riskli yenidoğan grubunun en önemli kısmını oluşturmaktadır. Son otuz yılda prematüre bebekler giderek artan oranlarda yaşatılabilmektedir. Prematürelerde yaşam oranlarındaki bu artışın nedeni yoğun bakım ünitelerinin teknolojik donanımı, deneyimli yoğun bakım ekibinin yetişmesi, mekanik ventilasyon uygulanması, surfaktan tedavisi, antenatal ve postnatal kortikosteroid tedavilerinin kullanıma girmesi ve birçok destek tedavileri sayesinde olmaktadır. Yaşam oranlarındaki artma morbidite oranlarındaki artışı da beraberinde getirmiştir. Prematüre bebeklerin farklı biyolojik yapı ve fizyolojik özelliklerinin yanı sıra, 'respiratuvar distres sendromu', prematüre retinopatisi, intraventriküler kanama gibi ciddi morbiditelere sahip olması prognozu etkilemektedir (63). Hasta grubumuzda %10,3 oranında intrakraniyal kanama saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda serebral palsy, mental retardasyon, konvülsiyon, körlük, hidrosefali ve sağırılık majör nörolojik sekel olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında bazı prematürelerde uzun süreli izlemde daha farklı sorunlar dikkati çekmektedir. Minör nörolojik patolojiler olarak değerlendirilen bu durumlar şunlardır (62,63):

- Konuşma gecikmesi
- Görsel ve/veya sözel anlamada algılama sorunları
- Okuma güçlüğü
- Aritmetikte başarısızlık
- Davranış bozukluğu

Prematüre doğumların %70-80'lik kısmını erken membran rüptürü (EMR) ile birlikte olan veya olmayan spontan, idiyopatik nedenlere bağlı olanlar ve %20-30'luk kısmını da medikal ve obstetrik nedenler oluşturmaktadır. Medikal ve obstetrik nedenler arasında preeklampsi (%43), fetal distres (%27), intrauterin gelişme geriliği (İUGG) (%10), plasenta dekolmanı (%7) ve fetal ölüm (%7) sayılabilir (63,64). Çalışmamızda prematürelilik nedeni olarak EMR (%53.4), eklampsi&preeklampsi (%33.8),

oligohidramniyoz (%4.9), fetal distres (%3.4), plesanta dekolmanı (%2,4) , HELLP sendromu (%0,8), hidrops fetalis (%0.4), polihidroamniyoz (%0,8) ve plesanta previa (%0,1) görülmüştür.

Prematürelilik derecesinin artması ile doğru orantılı olarak mortalite ve morbidite sıklığının artış göstermesi beklenen bir durumdur. Ouden ve arkadaşları (65), 32 haftadan küçük 555 prematüreyi değerlendirmiş ve 24-25, 26-27, 28-29 ve 30-31 haftalık doğanların sırası ile %60, %16,6, %22 ve %15'inde psikomotor gerilik saptamışlardır. Ancel ve arkadaşları (66) prematüre bebeklerde nörolojik muayene ile serebral palsy saptanması sıklığını gebelik haftası 26 haftanın altında olan olgularda %20, 32 hafta olanlarda ise %4 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda sekel görülen çocukların gebelik haftaları sekel görülmeyen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı erkendir ($p<0,01$).

Doğum ağırlığı azaldıkça nörogelişimsel morbidite görülme riski artış göstermektedir (4,24,67,68). Aylward (69) doğum ağırlığı 1501-2500 gram arasında olan prematüre bebeklerde %6 ile %8 arasında olan majör nörolojik anormallik oranının, doğum ağırlığı 1001-1500 gram arasında olan prematüre bebeklerde %14 ile %17 civarında, 1000 gramdan küçük doğanlarda ise %20 ile %25 arasında olduğunu bildirmektedir. Çalışmamızda 1500 gramın altında doğmuş çocuklarda majör nörolojik sekel oranı %56,1 bulunmuştur ancak 1500 gramın altında doğan hastalar ile nörolojik sekel varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Çalışmamızda doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan çocuklarda majör nörolojik sekel oranı %66,7'dir. Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan çocuklarda sekel görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Serebral palsy prematüre doğumun en önemli nörolojik problemlerinden biridir ve prevalansı azalan gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile artar. Serebral palsinin motor bozuklukları genellikle zeka, duyu, algılama, iletişim, persepsiyon, davranış bozuklukları ve/veya epilepsi ile birliktedir. Serebral palsinin genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık 2-4:1000 canlı doğumdur. Mc Cormick 1997'de yaptığı çalışmada serebral palsy oranını %7,7 olarak belirlemiştir (50,52,53). Çalışmamızda da majör nörolojik sekeller arasında en sık %37,6 oranıyla serebral palsy saptanmıştır. ÇDDA bebeklerde serebral palsy sıklığı ile ilgili olarak %10-32 arasında değişen oranlar

bildirilmiştir (54,70). Çalışmamızda 1500 gramın altında doğup serebral palsi tanısı alan vaka sayısı 93(%40,8)'tür.

Serebral palsili hastalarda %15-60 arasında değişen oranlarda epilepsi görülebilmektedir (71-74). Çalışmamızda çocukların %12,2'sinde, serebral palsili hastaların %24,5'inde epilepsi saptandı. Epilepsili hastaların %83'ünü serebral palsili hastalar oluşturmaktaydı. Çalışmamızda çocukların %26,1'i konvülsiyon geçirmiştir. Konvülsiyon geçiren çocuklarda sekel görülme oranı, konvülsiyon geçirmeyen çocuklardan ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur. ($p<0,01$). Serebral palsili hastalarda EEG anormallikleri de saptanabilmektedir. Şahiner ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada serebral palsili hastalarda %35 oranında EEG anormalliği saptanmıştır (75). Çalışmamızda çocukların %77,1'ine EEG yapılmamış, %14,5'inin EEG bulgusu anormal, %8,4'ünün normal olarak saptanmıştır. EEG'si anormal olan 77 hastanın 56'sı serebral palsi hastasıydı. Serebral palsili hastalarda EEG anormalliği oranı %28 olarak saptandı. Çalışmamızda EEG anormalliği saptanan hastalarda nörolojik sekel görülme oranı ileri düzeyde anlamlı yüksek bulundu ($p<0,01$).

Okul çağına gelmiş çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yapılan bir çalışmada, olguların %15'inde mikrosefali geliştiği saptanmış, mikrosefalinin gestasyon yaşının 26 haftadan küçük olması ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (76). Çalışmamızda çocukların %3,4'ünde mikrosefali saptanmıştır. Mikrosefalisi olan 18 çocuğun 12'si(%66,6) serebral palsi hastasıydı.

Prematüre Retinopatisi (ROP) insidansı üzerine yapılan farklı ülkelerden yapılan değişik çalışmalarda, farklı sonuçlar bildirilmektedir. Bu durum tarama kriteri olarak değişik doğum ağırlıklarının alınmasından veya prematüre bebeklerin epidemiyolojik özelliklerinden kaynaklanıyor olabilir. ROP görülme insidansı yurtdışında yapılan çalışmalarda %27,4-%65,8 arasında değişmektedir (22,23). Ülkemizde ROP insidansı %15,95-%41,7 arasındadır (77,78). Çalışmamızda çocukların %55,6'sında herhangi bir evrede ROP görülmüştür.

Sensorinöral işitme kaybı prematüre bebeklerin küçük bir kısmında tespit ediliyor olmasına karşın, prematürelilik edinsel işitme kaybı nedenlerindendir ve bu bebeklerde işitme kaybı % 0-4 arasında olup normal popülasyona göre 10 kat yüksektir (36,37,79).

Çalışmamızda çocukların %96,2'sinin işitmesi normal iken, %1,5'inde tek taraflı, %2,3'ünde iki taraflı işitme sorunu vardır.

'Respiratuvar distres sendromu' (RDS), prematüre bebeklerin en önemli hastalık ve ölüm nedenidir. Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça görülme sıklığı artar (1,5,6,9). Türk Neonatoloji Derneği'nin 27 merkezi kapsayan çalışmasında, yenidoğan birimlerinde yatan tüm bebekler arasında RDS sıklığı %22,1 olarak bildirilmiştir (80). Çalışmamızda çocukların %23,9'u surfaktan almıştır. Ülkemizde ÇDDA'lı bebeklere surfaktan verilme oranının %24,8 -%36 arasında olduğu bildirilmiştir (81-83) . Çalışmamızda 1500 gramın altında olan 228 hastanın 96'sına (%42,1) surfaktan verilmiştir. Wilson-Costello ve arkadaşları (84), yaptığı çalışmada aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebekler açısından surfaktan tedavisi öncesi dönem (1982-1989) ile surfaktan tedavisi sonrası dönemi (1990-1998) karşılaştırmışlar ve sağkalımın %49,2'den %67'ye yükseldiğini ancak nörolojik anormallikler incelendiğinde periventriküler lökomalazi (PVL) sıklığının %2'den %7'ye, uzun süreli izlemde ise serebral palsinin %16'dan %25'e, işitme bozukluğunun %3'ten %7'ye ve genel nörolojik ve gelişimsel bozukluk sıklığının ise %26'dan %36'ya yükseldiğini bildirmişlerdir. Surfaktan tedavisi sonrası dönemde sağkalım oranı ile beraber nörolojik morbidite de artmıştır. RDS'li bebeklerin bir kısmında prematürelige, bazılarında tedaviye, bazılarında ise hastalığa bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Prognozu belirleyen en önemli faktör solunum sıkıntısının süresidir (84,85). RDS'li hastaların uzun süreli izleminde görülen nörolojik anormallikler, bu hastalığın seyrinde gelişen PV-İVK, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, BPD gibi komplikasyonlara bağlıdır (85). Çalışmamızda surfaktan alma ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Nörolojik gelişimi etkilemesi muhtemel neonatal problemlerden birisi de mekanik ventilasyon tedavisidir. Mekanik ventilatörde geçen gün sayısının uzun dönem nörogelişim açısından kraniyal ultrasonografiden bile daha iyi bir prognostik faktör olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (86). Bozynski ve arkadaşları (87) 21 günden daha uzun süren mekanik ventilasyon tedavisinin Bayley Mental Gelişimsel İndeks skoru düşüklüğü ile ilişkili olduğunu ve nörogelişimi olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak sekel görülen çocukların

ventilatör tedavi süreleri, sekel görülme yen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı uzundur ($p<0,01$).

Yenidoğan sarılığı yaşamın ilk haftasında, matür bebeklerin %60'ında, prematür yenidoğanların ise %80'inde görülür (19,20,88). Çalışmamızda çocukların %45,5'i hiperbilirubinemi tedavisi görmemişken, %52,4'üne fototerapi, %2,1'ine kan değişimi uygulanmıştır. Gebelik haftası 32 haftadan küçük prematürelerde yüksek serum bilirubin düzeylerinin önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Van de Borr (89)'un bir çalışmasında, 1500 gram ve 32 haftanın altındaki bebeklerde serebral palsy riskinin serum bilirubin konsantrasyonundaki her 2,9 mg/dl artış ile %30 oranında arttığı gösterilmiş, kan değişimi gerekenlerde daha fazla sekel saptanmıştır. Çalışmamızda hiperbilirubinemi tedavisi alanlarda sekel görülme oranı %57,6'dır. Ancak hiperbilirubinemi tedavisi ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Neonatal sepsis insidansı 1–8/1000 canlı doğumdur. Prematüre ve doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerde, bu insidans 40- 250/1000 canlı doğuma kadar çıkmaktadır. Prematüre bebekler, invazif girişimlere daha çok maruz kalmaları ve immün sistem yetersizliği nedeni ile enfeksiyona daha eğilimli olmaktadır (90,91). Solunum desteği verilmesi, surfaktan uygulanması, göbek kateteri takılması gibi invazif girişimler ve izlem sırasında yapılan medikasyonlar sepsis riskinin daha da artmasına yol açmaktadır (90-92). Çalışmamızda çocukların %66,4'ünde sepsis saptanmıştır. Yenidoğan menenjit 0,2-0,72:1000 canlı doğumda görülür (90,94,95). Çalışmamızda çocukların %3,4'ü menenjit geçirmiştir. Neonatal enfeksiyonlarda nörolojik etkilenemenin nedeni, salgılanan inflamatuvar sitokinlerin prematüre bebeğin yetersiz olan kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçip nörotoksik etki göstermesiyle ilgili olabilir. Grup B streptokok ve gram negatif enterik basillerle oluşan sepsis ve menenjitten sonra %12-27 oranında serebral palsy, zeka geriliği, sağırılık, görme kusuru, hidrosefali bildirilmiştir (90,93-95). Çalışmamızda 353 sepsisli hastanın 198'inde, 18 menenjitli hastanın 13'ünde nörolojik sekel saptanmıştır ancak menenjit ve sepsis ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Son yıllarda PV-İVK insidansı giderek düşmekle birlikte 1500 gramın altındaki bebeklerde hala %5,6- 11,6 ağır PV-İVK bildirilmektedir (96,97). Bu oran doğum

ağırlığı 500- 750 gram arasında olan bebeklerde %26 ve 750-1000 gram arasında olan bebeklerde %12'dir (97). Ülkemizde ise 1990'lı yılların sonunda Ilıkkan ve arkadaşları (98) 1500 gramın altında doğan bebeklerde PV-İVK oranını %50 bildirmişlerdir. Köksal ve arkadaşları (99) ise 2002 yılında 1500 gramın altında doğan 120 bebekte PV-İVK oranını % 15 bildirmişlerdir. Çalışmamızda çocukların %10,3'ünde intrakraniyal kanama görülmüştür. 1500 gramın altında doğan 228 vakanın 35'inde (%15,4) intrakraniyal kanama görülmüştür. İntrakranial kanama ile nörolojik sekel varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde olduğu gibi ülkemizde de sezeryan doğum oranları gün geçtikçe artmaktadır. Ülkemizde doğum şekli ile ilgili verilere bakıldığında sezeryan doğum oranları çalışmanın yapıldığı merkezlere göre farklılık göstermekle beraber %13-85 arasında olduğu bildirilmektedir (100-102). Çalışmamızda çocukların %22,7'si normal doğum ile dünyaya gelirken, %77,3'üne sezeryan yapılmıştır. Küçük prematürelerin doğum travmasından korunması amacıyla sezeryan doğum yapma oranı oldukça artmıştır. Ancak bu yaklaşımın yararı kesin gösterilememiştir. Doğum şeklinin intrakranial kanama ve RDS üzerine etkisinin olabileceği, dolayısıyla da bu bebeklerin doğum şekillerinin prognozu etkileyebileceği eskiden beri tartışılan konulardır (101-103). Son yıllarda edinilen verilerden çıkan sonuç vajinal ve abdominal doğumun intrakranial hemoraji oranlarını önemli şekilde etkilemediği, gerek neonatal gerekse uzun dönemli prognozda doğum şekline göre çok, bebeğin ağırlık ve gestasyon yaşı ile perinatal bakımın önemli olduğudur (24,25,96,97). Çalışmamızda doğum şekli ile nörolojik sekel varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p>0,05$).

Denver Gelişimsel Tarama Testi (DGTT), rutin fizik muayenelerde gözden kaçabilen gelişimsel sapmaları ortaya çıkarmak amacıyla yaygın olarak uygulanan bir tarama testidir. Basit, pratik ve uygulaması kolay bir test oluşu ve eğitimli kişiler tarafından yapıldığında güvenilirliğinin yüksek oluşu nedeniyle tercih edilmektedir. Birçok ülke, kendi standartlarını saptamıştır ve testin uygulaması ve değerlendirilmesini kendi standartlarına göre yapmaktadır. Türkiye'de de Yalaz ve Anlar tarafından testin standardizasyonu yapılmış ve uygulamaya girmiştir (61). Test, prematüre bebeklere de postnatal yaşları gestasyonel yaşa göre düzeltilerek güvenle uygulanabilir (61,104).

Çalışmamızda çocukların %41,7'sinin DGTT bulgusunda gerilik saptanmıştır. DGTT'nin nörolojik sekelleri belirlemede duyarlı bir test olduğunu düşünmekteyiz.

1978 yılında İngiltere'de ilk yardımcı üreme tekniği (YÜT) bebeğinin doğmasından bu yana geçen yaklaşık 30 yılda, dünyada bir milyonun üzerinde bebek bu yöntemler sonucu doğmuştur ve günümüzde gelişmiş ülkelerde tüm gebeliklerin yaklaşık %1-4'ünü bu tip gebelikler oluşturmaktadır (105). Çalışmamızda çocukların %17,7'si YÜT gebeliği sonucu doğmuştur. YÜT'ün yaygınlaşması ile birlikte çoğul gebeliklerde önemli bir artış olmuştur. Bunun en önemli nedeni YÜT'de başarının canlı doğumların sayısı ile değerlendirilmesi nedeniyle yapılan çoklu embriyo transferleri ve bunların doğuma kadar sağkalımlarıdır (106,107). Ayrıca YÜT gebeliklerinde doğal gebeliklere göre artmış olan monozigotik, monokoryonik ikiz gebeliği riski de bu artışa katkıda bulunmaktadır. YÜT gebeliklerinin %30'dan fazlası ikiz veya daha yüksek sayılı çoğul gebeliklerdir ve YÜT bebeklerinin yarıdan fazlası (%51) çoğul bebeklerdir (108,109). Çalışmamızda çocukların %67,9'u tekiz, %25'i ikiz, %7,1'i üçüz gebelik sonucu doğmuştur. Çalışmamızda 94 hasta YÜT gebeliği sonucu doğmuştur. Bunların 54'ü ikiz, 37'si üçüz, 3'ü tekiz gebelik sonucu doğmuş olup çoğul gebelik oranı %96,8'dir. Çoğul gebelik ve bunun sonucu olan prematüre doğum tek başına YÜT gebeliklerinin prognozunu olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Genel popülasyonda prematüre doğum riski ikizlerde tekizlere göre beş kat fazladır (108). Literatürde birçok metaanalizde YÜT sonucu doğan tekiz bebeklerde doğal gebelik sonucu doğan tekiz bebeklere göre prematürelilik, DDA ve ÇDDA, gebelik yaşına göre küçük olma (SGA), yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenme ve neonatal morbidite ve mortalite riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde plasenta previa, prematür eylem ve doğum, sezeryan ile doğum, konjenital anomaliler, EMR, preeklampsi ve gestasyonel diyabet gibi perinatal maternal komplikasyonlar da 'in vitro fertilizasyon/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu' (IVF/ICSI) tekiz gebeliklerde daha sık görülmektedir (109). Çoğul bebeklerde tekiz bebeklere göre serebral palsi riski dört kat fazla olmasına rağmen, IVF ikizler ile doğal ikizler arasında serebral palsi sıklığı açısından fark bulunmamıştır (110). 2008 yılında yayınlanmış bir sistematik derlemede bugüne kadar IVF/ICSI bebeklerinin nörogelişimsel prognozu konusunda yapılan çalışmalar analiz edilmiş ve bunlardan metodolojisi iyi olan 23'ü değerlendirilmiştir. Bu derlemede IVF/ICSI'nin tek başına ağır algılama bozukluğu (mental retardasyon) veya

nöromotor engel (serebral palsi) riskini artırmadığı, bu riskin YÜT'ün prematüre doğum ile ilişkili olmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (111). Bununla birlikte çalışmamızda YÜT gebeliği sonucu doğan çocuklarda sekel görülme oranı, YÜT kullanılmayan çocuklardan ileri düzeyde anlamlı düşük ($p<0,01$) saptanmıştır. Ancak çalışmamıza aldığımız YÜT gebeliği sonucu doğan çocuk sayısı azdır. Yine çalışmamızda çoğul gebelik ile sekel görülme arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,01$). Çoğul gebelik olan olgularda sekel görülme oranı ileri düzeyde anlamlı düşüktür. Bu sonucun çıkmasının çalışmaya alınan çoğul gebelik sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Engelli bir çocuk aile ve toplum için devamlı bir üzüntü ve gider kaynağı olmaktadır. Bu nedenle gelişimsel sekel riski taşıyan bebeklerin erken tanınması ve düzenli izlenmesi gerekmektedir. Bu bebeklerin erken tanınması, iyi ve düzenli bir şekilde izlenmesi, gerektiğinde rehabilitasyon programlarına yönlendirilmesi sekel oranını ve düzeyini azaltabilir.

SONUÇ

Prematürelerde yaşam oranı; yoğun bakım ünitelerinin teknolojik donanımı, deneyimli ekip, mekanik ventilasyon uygulanması ve surfaktan tedavisi sayesinde artmaktadır. Yaşam oranının artması ile bu bebeklerdeki nörogelişimsel morbidite oranı da artış göstermektedir ki bunlar majör ve minör gelişimsel bozukluklardır.

Majör nöromotor bozukluklar grubu içinde serebral palsi, mental retardasyon, epilepsi, mikrosefali, sensorinöral işitme kaybı, görme bozukluğu, posthemorajik hidrocefali yer almaktadır.

Konuşma bozuklukları, davranış bozukluğu, dikkat eksikliği, görsel ve/veya sözel anlamada algılama sorunları, okuma güçlüğü, aritmetikte başarısızlık, davranış bozukluğu gibi bozukluklar ise minör gelişimsel bozukluklardır.

Bu çalışmada prematüre bebeklerin izleminde ortaya çıkabilecek nörogelişimsel sekelleri belirledik. Bu sekeller ile perinatal risk faktörleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Konvülziyon geçirilmesi, EEG’de anormal bulgu saptanması, erken gebelik haftası, doğum ağırlığının 1000 gramın altında olması, hastanede yatış süresinin uzun olması, mekanik ventilatör tedavi süresinin uzun olmasının nörogelişimsel süreci olumsuz olarak etkilediği sonucuna vardık.

Nöromotor sekel saptayamadığımız hastaların okul öncesi çağ ve okul çağında konuşma bozuklukları, davranış bozukluğu, dikkat eksikliği, görsel ve/veya sözel anlamada algılama sorunları, okuma güçlüğü, aritmetikte başarısızlık, davranış bozukluğu gibi minör nöromotor sekeller açısından tekrar değerlendirildiği uzun dönem izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Son yıllarda perinatal ve neonatal tıbbi bakımdaki ilerlemeler prematüre bebeklerin hayatta kalım oranlarını belirgin biçimde artırmıştır. Hayatta kalım oranlarının artışı nörogelişimsel problemlerin de artışını beraberinde getirmiştir.

Bu çalışmanın amacı prematüre bebeklerde perinatal risk faktörleri ile nörogelişimsel süreç arasındaki ilişkiyi belirleyip bu süreci olumsuz etkileyen faktörleri ortaya koymaktır.

Çalışmamızda hastanemiz çocuk nöroloji polikliniğine başvuran hastalardan özgeçmişinde prematür doğum öyküsü olan Aralık 2002- Eylül 2009 tarihleri arasındaki toplam 532 çocuk hastanın dosya kayıtları incelenmiştir. Olgular 24-37 gebelik haftasında doğmuş olup kliniğimize başvuru yaşları 1 ay ile 186 ay arasında değişmektedir.

Konvülziyon geçiren çocuklarda sekel görülme oranı, konvülziyon geçirmeyen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). EEG’de anormal bulgu saptanan hastalarda sekel görülme oranı istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0.01$). Sekel görülen çocukların gebelik haftaları, sekel görülmeyen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı erkendir ($p<0.01$). Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan çocuklarda sekel görülme oranı, doğum ağırlığı 1000 gramın üzerinde olan çocuklardan istatistiksel olarak anlamlı yüksektir ($p<0.05$). Sekel görülen olguların yatış süreleri sekel görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı uzundur ($p<0.05$). Sekel görülen çocukların ventilatör tedavi süreleri, sekel görülmeyen çocuklardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı uzundur ($p<0.01$).

Anahtar kelimeler: Prematürelilik, perinatal risk faktörleri, nörogelişim.

SUMMARY

In recent years, progress in the neonatal intensive care have raised survival rates of premature infants. The increased survival rates are directly associated with the increased neurodevelopmental problems.

The aim of this study is to evaluate the relationship of perinatal risk factors with the neurodevelopmental outcome and to determine the risk factors associated with a poor neurological outcome.

532 children with a premature birth history admitted to our pediatric neurology clinic between december 2002 and september 2009 were enrolled in the study. The cases were born between 24th and 37th gestational age and the ages at the admittance ranged between 1 month to 186 months.

The children with seizures have poor neurological outcome ($p<0.01$)

The children with EEG abnormalities have a poor neurological outcome ($p<0.01$)

The children with a poor neurological outcome were born at earlier gestational ages than the children with a normal neurological development ($p<0.01$)

The children with a birth weight below 1000 g have a worse neurological outcome than the children with a birth weight above 1000 g ($p<0.05$)

The children with a poor neurological outcome have a longer hospitalization period than those with a normal neurological development ($p<0.05$)

The children with a poor neurological outcome have a longer duration of mechanical ventilation therapy than the children with a normal neurological development.

Key Words: Prematurity, perinatal risk factors, neurodevelopment.

KAYNAKLAR

1. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant. In: Behrman R E, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed), WB Saunders, Philadelphia 2004: 547-559.
2. Allen MC, Capute AJ. Neonatal neurodevelopmental examination as a predictor of neuromotor outcome in premature infants. Pediatrics 1989;83:498-50.
3. Lane SJ, Attanosio CS, Huselid RF. Prediction of preschool sensory and motor performance by 18-month neurologic scores among children born prematurely. Am J Occup Ther 1994; 48:391-6.
4. Valcamonico A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, Frusca T. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. J Matern Fetal Neonatal Med 2007;20:465-471.
5. - Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğan ve Hastalıkları . İn 'O. Neyzi, T. Ertuğrul (eds). 'Pediatri cilt I 'Nobel Tıp Kitabevleri, İST., 2002: 296-431.
6. Küçüköyük Ş. Yüksek riskli yenidoğanlara yaklaşım. Yenidoğan ve hastalıkları, Ankara 1996:155-177.
7. Martin JA, Hamilton BE, Menacker F, Sutton PD, Mathews T J. Preliminary births for 2004: Infant and maternal health. Health e-stats., Nov 15, 2005, <http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths04/prelimbirths04health.htm> (last accessed 9 May 2006).
8. Hansen TV, Corbet A. Disorders of the transition. "Avery's Diseases of the Newborn". (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.), Seventh Edition, W.B.Saunders Company, Philadelphia-U.S.A. 1998: 602-629.
9. Samuel J. Meisels Ed. D. Growth and Development of Preterm Infants With Respiratory Distress Syndrom and Bronchopulmonary Dyplasia. Pediatrics 1986;77(3): 345-352.

10. Gurakan B. Kan basıncı değisiklikleri. Yurdakok M, Erdem G (eds). Neonatoloji, Alp Ofset, Ankara 2004:531-541.
11. Glader B. Anemias of inadequate production. Physiologic anemia of infancy. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed), WB Saunders, Philadelphia 2004:1610-1611.
12. Dene SC. Nutrition and metabolism in the high-risk neonate. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal Perinatal Medicine, Mosby Elsevier, Philadelphia 2006:661-678.
13. Kultursay N. Prematüre bebeklerin enteral beslenmesi. Yurdakok M, Erdem G (eds), Neonatoloji, Alp Ofset, Ankara 2004:175-185.
14. Levene MI, Tudehope DI, Thearle MJ. Endocrine and metabolic disorders (Chapter 16). In: Essentials of Neonatal Medicine (3rd ed), Blackwell Science Ltd., Oxford 2000:164-184.
15. Sperling MA. Hypoglycemia. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson, H. B. (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (16th ed), WB Saunders, Philadelphia 2000:439-450.
16. Lucas A, Morley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. Br Med J 1998;297:1304-1308.
17. Rigo J, Curtis MD. Disorders of calcium, phosphorus, and magnesium metabolism. Fanaroff, A. A., Martin, R. J., Walsh, M. C. (eds). Neonatal- Perinatal Medicine (8th ed) Mosby Elsevier, Philadelphia 2006:1491-1523.
18. Mc Intosh N. Calcium and magnesium homeostasis. In: Avery GB, Fletcher M A, MacDonald G, Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn, Lippincott-Williams and Wilkins, Philadelphia 1999:715-737.
19. Cashore WC, Oh W. Unbound bilirubin and kernicterus in low-birthweight infants. Pediatrics 1982;69:481-485.

20. Sarici SU, Serdar MA, Korkmaz A, Erdem G, Oran O, Tekinalp G, Yurdakok M, Yigit S. Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns. *Pediatrics* 2004;113:775-780.
21. Kapur R, Yoder MC, Polin R. The immune system. In: Fanaroff AA, Martin R J, Walsh MC, Neonatal-Perinatal Medicine (8th ed):Mosby Elsevier, Philadelphia 2006:761-882.
22. Quiram PA, Capone JA, Current understanding and management of retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:228-234.
23. Sarıcı SU. Prematüre retinopatisi, 15. Ulusal Neonatoloji Kongresi 2007 Konuşmacı Metinleri Kitabı 2007:188-201.
24. Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Paakkonen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V for Finnish ELBW Cohort Study Group. 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;116:1391-1400.
25. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. *Neurology of the Newborn* (4th ed). WB Saunders, Philadelphia 2001:428-493.
26. Can G. Perinatal asfiksi. Yurdakok M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*, Alp Ofset, Ankara 2004:719-728.
27. Erdem G. Perinatal hipoksik iskemik beyin zedelenmesi ve koruyucu hekimlik. Yurdakok M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*, Alp Ofset, Ankara 2004:66-72.
28. Volpe JJ. Neonatal Seizures: Current concepts and revised classification. *Pediatrics* 1989; 84:422-8.
29. Calciolari G, Perlman JM, Volpe JJ. Seizures in the neonatal intensive care unit of the 1980s. *Clin Pediatr* 1988; 27:119-23.
30. Swaiman KF. *Pediatric Neurology*. St.Louis: CV Mosby Co 1989: 1:429-36.

31. Kleine MJ, Ouden AL, Kollee LA, Ilsen A, van Wassenaer AG, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Lower mortality but higher neonatal morbidity over a decade in very preterm infants. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:15-25.
32. Deanne E, Wilson-Costello M. Follow-up for high risk neonates. Fanaroff A A, Martin RJ, Walsh MC (eds) *Neonatal-Perinatal Medicine* (8th ed), Mosby Elsevier, Philadelphia 2006:1035-1043.
33. Koksall N. Düşük doğum ağırlıklı bebeklerin izlemi. Yurdakok M, Erdem G (eds). *Neonatoloji*, Alp Ofset, Ankara 2004:254-264.
34. Sullivan PB, Lambert B, Rose M. Prevalence and severity of feeding and nutritional problems in children with neurological impairments. Oxford Feeding Study. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42 : 674-80.
35. Waterman ET, Koltai PJ, Downey JC. Swallowing disorders in a population of children with cerebral palsy. *International Journal of Pediatric Otolaryngology* 1992;24: 63-71.
36. Bradford BC, Baudin J, Conway MJ, Hazell JW, Stewart AL, Reynolds EO. Identification of sensory neural hearing loss in very preterm infants by brainstem auditory evoked potentials. *Arch Dis Child* 1985;60:105-109.
37. Salamy A, Eldredge L, Tooley WH. Neonatal status and hearing loss in high-risk infants. *J Pediatr* 1989;114:847-852.
38. Bullard SR, Donahue SP, Feman SS, Sinatra RB, Walsh WF. The decreasing incidence and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS* 1999;3:46-52.
39. Korkmaz A. Premature bebek izlemi. Premature bebeklerde uzun süreli izlemin temel ilkeleri. *Katkı Pediatri Dergisi* 2005;5:455-462.
40. Als H, Butler S. Neurobehavioral development of the preterm infant. Fanaroff, AA, Martin RJ, Walsh MC (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine* (8th ed), Mosby Elsevier, Philadelphia 2006:1051-1068.

41. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:773-782.
42. Gressens P, Huppi PS. Normal and abnormal brain development. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (eds). *Neonatal–Perinatal Medicine* (8th ed), Mosby Elsevier, Philadelphia 2006:883-1034.
43. Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 4th ed. WB Saunders, Philadelphia 2001
44. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, Simon NP, Wilson DC, Broyles S, Bauer CR, Delaney-Black V, Yolton KA, Fleisher BE, Papile LA, Kaplan MD. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000;105:1216-1226.
45. Halsam RHA. Neurologic evaluation. In: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* (17th ed), WB Saunders, Philadelphia 2004:1973-1983.
46. Hack M, Klein NK, Taylor HG. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child* 1995;5:176-196.
47. Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effects of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991;325:231-237.
48. Marlow N, Roberts BL, Cooke RW. Motor skills in extremely low birthweight children at the age of 6 year. *Arch Dis Child* 1989;64:839-847.
49. Blair E, Love S. Commentary on definition and classification of cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2005;47:510.
50. Mutch L, Alberman E, Hagberg B, Kodama K, Perat MV. Cerebral palsy epidemiology: where are we now and where are we going? *Dev Med Child Neurol* 1992;34:547-551.
51. Allen MC. Outcome and follow-up of high-risk infants. "Avery's Diseases

of the Newborn " (Ed . H.W. Taeusch, R.A. Ballard), Seventh edition, WB Saunders Company, Philadelphia-U.S.A 1998: 413-428.

52 Dunin-Wasowicz D, Rowecka-Trzebicka K, Milewska-Bobula B, Kassur-Siemenska B, Bauer A, Idzik M, Lipka B, Marcinski P. Risk factors for cerebral palsy in very low birth weight infants in the 1980s and 1990s. *J Child Neurol* 2000;15:417-420.

53. Surman G, Newdick H, Johnson A. Cerebral palsy rates among lowbirthweight infants fell in the 1990s. *Dev Med Child Neurol* 2003;45:456-462.

54. Pinto-Martin JA, Riolo S, Cnaan A, Holzman C, Susser MW, Paneth N. Cranial ultrasound prediction of disabling and nondisabling cerebral palsy at age two in a low birth weight population. *Pediatrics* 1995;95:249-254.

55. Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, McDonald S, Pool WK. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. *Pediatrics* 2005;116:123-129.

56. Oberklaid F, Sewell J, Sanson A, Prior M. Temperament and behavior of preterm infants: A six-year follow-up. *Pediatrics* 1991;87:854-861.

57. 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 Dev Behav Pediatr* 1997;18:215-221.

58. Squires J, Bricker D, Potter L. Revision of a parent-completed developmental screening tool: Ages and stages questionnaires. *J Pediatr Psychol* 1997;22:313-328.

59. Frakenburg WK, Dodds J, Archer P, Shapiro H, Bresnick B. The Denver II: A major revision and restandardization of the Denver Developmental Screening Test. *Pediatrics* 1992;89:91-97.

60. Leonard CH, Piecuch RE, Cooper BA. Use of Bayley Infant Neurodevelopmental Screener with low birth weight infants. *J Pediatr Psychol* 2001;26:33-40.

61. Yalaz K, Epir S. Denver Gelişimsel Tarama Testi El Kitabı. Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Vakfı 1982.
62. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2004; 9(6): 429-435.
63. Stoll BJ, Kliegman RM. The high-risk infant." *Nelson textbook of pediatrics.* " (Ed. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. 16th edition. W.B.Saunders Company, U.S.A. 2000; 477-485.
64. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. Am J Obstet Gynecol* 1998;178:562-7.
65. Den Ouden L, Rijken M, Brand R, Verloove-Vanhorick SP, Ruys JH. Is it correct to correct? Developmental milestones in 555 "normal" preterm infants compared with term infants. *J Pediatr* 1991; 118:399-404.
66. Ance, Y, Livinec F, Larroque B, Marre S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet, A, Thiriez G, Picaud JC, Andre M, Breart G, Kaminski M, EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: The EPIPAGE Cohort Study. *Pediatrics* 2006;117:828-835.
67. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth, EPICure Study Group, *N Engl J Med* 2000;343:378-384.
68. van Baar AL, van Wassenae AG, Briet JM, Dekker FW, Kok JH. Very preterm birth is associated with disabilities in multiple developmental domains. *J Pediatr Psychol* 2005;30:247-255.
69. Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:427-440.

70. Vohr BR. How should we report early childhood outcomes of very low birth weight infants? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 355-362.
71. Koman LA, Smith BP, Shilt JS. Cerebral palsy. *Lancet* 2004; 363: 1619-31.
72. Karen W. Krigger MD. Cerebral Palsy: An Overview. *Am Fam Physician* 2006; 73: 91-100.
73. Odding E, Roebroek ME, Stam HJ. The epidemiology of cerebral palsy: Incidence, impairments and risk factors. *Disability and Rehabilitation* 2006; 28(4): 183–191.
74. İpek B, Ecevit Ç, İpek I, Kocabaş Ö, Kavaklı T, Öztürk A. The Evaluation of 371 cases with Cerebral Palsy between January 1984 and December 2004. *Journal of Neurological Sciences* 2007; 24: 270-279.
75. Şahiner T, Taşkıran H, Oğuzhanoğlu A, Karakaya N, Kurt T, Ekici G, et all. Serebral palsy rehabilitasyonunda EEG bulgularının prognostik değeri. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi* 1999; 2: 49-51.
76. Chiriboga CA, Kuban KC, Durkin M, et al. Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 796-801.
77. Kulaçoğlu DN, Sertöz AD, Ateş O, ve ark.: Prematüre retinopatisinde risk faktörleri ve tarama sonuçları. *Ret-Vit.* 2005;13:33- 37.
78. Afrashi F, Erakgün T, Menteş J, ve ark.: Prematüre bebeklerde prematüre retinopatisi tarama sonuçları. *T Oft Gaz* 2005;35:150- 154.
79. Marlow ES, Hunt LP, Marlow N. Sensorineural hearing loss and prematurity. *Arch Dis Child* 2000; 82: 141-144.
80. Türkiye’de RDS mortalitesi-2006. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2007; 15: 23.
81. Atasay B, Gunlemez A, Unal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997- 2000. *Turk J Pediatr* 2003; 45:283-9.

82. Duman N, Kumral A, Gulcan H, Ozkan H. Outcome of verylow- birth-weight infants in a developing country: A prospective study from the western region of Turkey. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;13:54-58.
83. Gülcan H, Üzüm İ, Aslan S, Yoloğlu S. İnönü Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preterm Olgularımızın Değerlendirilmesi. *İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ* 2004;11:19-23.
84. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990s. *Pediatrics* 2005;115:997-1003.
85. Martin RJ, Sosenko I, Bancalari E. Respiratory problems. In: Klaus MH, Fanaroff AA (eds). *Care of the high risk neonate*. Philadelphia, Saunders 2001: 243-76.
86. Wheeler M, Rennie JM. Poor prognosis after prolonged ventilation for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;71:210-211.
87. Bozynski ME, Nelson MN, Matalon TA, O'Donnell KJ, Naughton PM, Vasan U, Meier WA, Ploughman L. Prolonged mechanical ventilation and intracranial hemorrhage: impact on developmental progress through 18 months in infants weighing 1,200 grams or less at birth. *Pediatrics* 1987;79:670-676.
88. Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the new born and kernicterus. In: Behrman KE, Kliegman RM, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: WB Saunders Co 1996: 433-99.
89. Margot Van de Borr. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age. *Pediatrics* 1989; 87:915-920.
90. Greenberg D, Shinwell ES, Yagupsky P, et al. A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in southern Israel. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 768-773.
91. Schuchat A, Zywicki SS, Dinsmoor MJ, Mercer B, Romaguera J, O'Sullivan MJ, Patel D, Peters MT, Stoll B, Levine OS. Risk factors and opportunities for prevention of

early-onset neonatal sepsis: A multicenter case-control study. *Pediatrics* 2000; 105: 21–26.

92. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Research Network. *J Pediatr* 1996; 129: 63–71.

93. Lin PC, Chiu NC, Li WC, et al. Characteristics of nosocomial bacterial meningitis in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 35-38.

94. Nel E. Neonatal meningitis: mortality, cerebrospinal fluid and microbiological findings. *J Trop Ped* 2000; 46: 237-238.

95. Gotoff SP, Infections of the neonatal infant. Behrman R, Kliegman R, Jenson H (ed) *Nelson Textbook of Pediatrics* (16th ed). Philadelphia: WB Saunders 2000: 538-552.

96. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003; 111: 590- 5.

97. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the national institute of child health and human development, neonatal research network, January 1995 through December 1996. *Pediatrics* 2001; 107: E1.

98. Ilıkkan B, Vural M, Yardımcı D, Özbek S, Perk Y, İlter Ö. Intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Türk J Pediatr* 1998; 40: 195-200.

99. Köksal N, Baytan B, Bayram Y, Nacarküçük E. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Indian J Pediatr* 2002; 69: 561-4.

100. Güney M, Uzun E, Oral B, Sarıkan İ, Bayhan G, Mungan T. Kliniğimizde 2001-2005 yılları arasında sezaryen oranı ve endikasyonları. *TJOD* 2006; 3: 249- 54.

101. Önderoğlu L, Deren Ö, Ayhan A, Gürkan T. Vaginal doğum mu? Sezaryen mi? *Hacettepe Tıp Dergisi* 1999; 30: 61- 5.

102. Yılmaz E, Kara M, Okumuş B, Aran E: Kliniğimizin dört yıllık sezaryen ve normal spontan vajinal doğum istatistiği. *TJOD Dergisi* 2008; 5: 253- 7.
103. Marie C. McCormick Mİ, Sc D. The contribution ol' l.BVV to infant mortality and childhood morbidity. *The New England Journal of Medicine* Jan 1985: 82-90.
104. Robertson C, Sauve RS, Christianson HE. Province based study of neurologic disability among survivors weighing 500 through to 1249 g at birth. *Pediatrics* 1994; 93:636-640.
105. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility, assisted reproductive tecnology, and adverse pregnancy outcomes:executive summary of a National Institute of Child Health and Human Development Workshop. *Obstet Gynecol* 2007; 109:967-77.
106. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Prac Res Clin Obstet Gynecol* 2007; 21:67-81.
107. Van Voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2006; 107:183-200.
108. Norwitz ER, Edusa V, Park JS. Maternal physiology and complications of multiple pregnancy. *Semin Perinatol* 2005; 29:338-48.
109. McDonald S, Murphy K, Beyene J, et al. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta- analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:141-52.
110. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: a population-based study. *Lancet* 2002; 359:461-5.
111. Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra N. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI-a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14:219-31.