

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**AŞIRI DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRE BEBEKLERDE**  
**ERKEN MORBİDİTE VE NÖROLOJİK PROGNOZ**

**Dr. Diana YANNİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof Dr. Gülay CAN**

**Prof.Dr. Zeynep İNCE**

**İSTANBUL 2010**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşan ve bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Ömer DEVECİOĞLU* olmak üzere *tüm öğretim üyelerine,*

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım çok değerli tez danışmanlarıma; tezimin şekillenmesinde ve yürütülmesinde fikirleriyle bana ışık tutan, her zaman olumlu tavırlarıyla beni yüreklendiren *Sayın Prof. Dr. Gülay CAN'a,* tezimin yazım aşamasında tüm yoğunluğuna rağmen yanımda olmayı kabul eden, tezime bilgisini ve özenini katan, desteğini her zaman hissettiğim *Sayın Prof. Dr. Zeynep İNCE'ye,*

Çalışma grubundaki bebeklerin doğumundan itibaren bakımı ve tedavisinde büyük emeği geçen *öğretim üyelerine, uzman, asistan ve hemşire arkadaşlarıma,* tezim için izlemde ve verilerin toparlanmasında yardımcı olan *tüm Neonatoloji BD çalışanlarına,*

Çalışma grubunun nörolojik değerlendirmesinde bana destek olan *Sayın Doç. Dr. Burak TATLI'ya ve Çocuk Nörolojisi uzmanlarına,*

Çalışma grubunun gelişimsel değerlendirmesini üstlenen ve tezimin yürütülmesinde hep yanımda olan Çocuk Gelişim Uzmanı *Sayın Emine ERASLAN'a,*

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde yardımını esiregemeyen *Sayın Prof. Dr. Firdevs BAŞ'a,*

Tezimin bir parçası olmayı kabul eden *tüm çocuklara ve ailelerine,*

Tanımdan ve birlikte çalışmaktan mutlu olduğum, hem zorlu hem keyifli anlar paylaştığım *sevgili asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma,*

Uzmanlık eğitimim boyunca bana güvenen ve destek olan *aileme,*

ıçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Diana Yanni

Kasım, 2010

**İÇİNDEKİLER**

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar	IV
ŞEKİLLER	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Preterm doğum ile ilişkili sorunlar ve nörogelişimsel prognoza etkileri	7
2.1.A. Solunum güçlüğü sendromu	7
2.1.B. Bronkopulmoner displazi	10
2.1.C. Patent duktus arteriyozus	14
2.1.D. Germinal matriks-intraventricüler kanama	16
2.1.E. Periventricüler lökomalazi	20
2.1.F. Nekrotizan enterokolit	23
2.1.G. Sepsis	27
2.1.H. Hiperbilirubinemi	29
2.1.I. Anemi	31
2.1.J. Apne	31
2.1.K. Prematüre retinopatisi	32
2.1.L. Prematüre hipotiroksinemisi	35
2.1.M. Prematüre osteopenisi	36
2.2. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin izlemi	37
2.2.A. Medikal sorunlar	38
2.2.A.1) Solunum sistemi ile ilgili sorunlar	38
2.2.A.2) Aşılama	38
2.2.A.3) Büyüme ve beslenme	38
2.2.B. Nörogelişimsel sorunlar	40

2.2.B.1) Nöromotor sorunlar ve serebral palsi	41
2.2.B.2) Görme ile ilgili sorunlar	42
2.2.B.3) İşitme ile ilgili sorunlar	42
2.2.B.4) Bilişsel sorunlar	43
2.2.B.5) İletişim	44
2.2.B.6) Davranışsal ve psikiyatrik sorunlar	44
2.2.C. Nörogelişimsel değerlendirme	44
3. BİREYLER VE YÖNTEM	46
3.1 Tanımlar	47
3.2 Nörolojik değerlendirme	49
3.3 Araştırmada kullanılan gelişimsel değerlendirme yöntemi Bayley III	50
3.4 İstatistiksel değerlendirme	51
4. BULGULAR	52
4.1 Çalışma grubu ve özellikleri	52
4.2 Perinatal risk faktörlerinin Bayley puanları ve nörogelişimsel bozukluk ile ilişkisi	59
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	90
7. KAYNAKLAR	92
8. EKLER	104
9. ÖZGEÇMİŞ	106

## TABLolar

**Tablo 2.1** Preterm doğumun saptanabilen nedenleri

**Tablo 2.2** ADDA bebeklerde erken ve geç dönemde görülen sorunlar

**Tablo 4.1.1** Olguların tanımlayıcı özelliklerinin gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre dağılımı

**Tablo 4.1.2** Olguların anne ve babalarının eğitim düzeyi

**Tablo 4.1.3** Olguların morbiditelerinin gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre dağılımı

**Tablo 4.1.4** Olguların nörogelişimsel durumlarının gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre dağılımı

**Tablo 4.1.5** Çalışma grubunun Bayley puanlarına göre değerlendirilmesi

**Tablo 4.2.1** Bayley puanlarını etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.2** Nörogelişimsel bozukluğu etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.3** Bayley puanlarının kategorilere göre korelasyonları

**Tablo 4.2.4** Bayley bilişsel puanın <70 olmasını etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.5** Bayley dil puanının <70 olmasını etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.6** Bayley motor puanının <70 olmasını etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.7** Serebral palsy sıklığını etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.8** Nörogelişimsel bozukluğu etkileyen faktörler

**Tablo 4.2.9** Nörogelişimsel bozukluk üzerine etki eden risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi

**Tablo 5.1** Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde mortalite

**Tablo 5.2** Morbidite verilerinin karşılaştırılması

**Tablo 5.3** Nörogelişimsel sorunların karşılaştırılması

## ŞEKİLLER

**Şekil 4.1.1** Çalışma grubunun gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre dağılımı

**Şekil 4.1.2** Olguların tartı ve boy persentillerinin dağılımı

**Şekil 4.2.1** Gestasyon haftasının ve doğum ağırlığının Bayley motor puanıyla ilişkisi

**Şekil 4.2.2** Doğum şekline göre Bayley puanları

**Şekil 4.2.3** Annelerin eğitim düzeyine göre çocukların Bayley puanları

**Şekil 4.2.4** Annede EMR, Koryoamnionit ve/veya enfeksiyon olmasına göre Bayley puanları

**Şekil 4.2.5** Mekanik ventilasyon süresi ile Bayley motor puanlarının ilişkisi

**Şekil 4.2.6** Bronkopulmoner displazi ağırlığına göre Bayley puanları

**Şekil 4.2.7** Bronkopulmoner displazi ile nörogelişimsel bozukluk arasındaki ilişki

**Şekil 4.2.8** İntraventriküler kanama evresine göre Bayley puan ortalamaları

**Şekil 4.2.9** Periventriküler lökomalazi ile nörogelişimsel bozukluk ilişkisi

**Şekil 4.2.10** Prematüre retinopatisi tanısı ve tedavi ihtiyacına göre Bayley motor puan ortalamaları

**Şekil 4.2.11** Yatış süresinin Bayley motor puanıyla ilişkisi

**Şekil 4.2.12** Bayley motor puanıyla Bayley bilişsel puanın ilişkisi

## KISALTMALAR

YDYBÜ	: Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi
DA	: Doğum ağırlığı
DDA	: Düşük doğum ağırlıklı (<2500 g)
ÇDDA	: Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500 g)
ADDA	: Aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000 g)
GH	: Gestasyonel hafta
SGA	: Small for gestational age (gestasyon yaşına göre küçük)
AGA	: Appropriate for gestational age (gestasyon yaşına göre uygun)
İUBG	: İntrauterin büyüme geriliği
C/S	: Cesarean Section (sezaryen ile doğum)
NSD	: Normal spontan doğum
EMR	: Erken membran rüptürü
RDS	: Respiratory Distress Syndrome (solunum güçlüğü sendromu)
BPD	: Bronkopulmoner displazi
PDA	: Patent Duktus Arteriyozus
GM-İVK	: Germinal Matriks İntraventricüler Kanama
PVL	: Periventricüler lökomalazi
ROP	: Retinopathy of Prematurity (Prematüre Retinopatisi)
NEK	: Nekrotizan Enterokolit
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure (sürekli pozitif havayolu basıncı)
ABR	: Auditory Brainstem Response (Beyin sapı işitsel uyarılmış yanıt)
NIH	: National Institute of Health
NICHD	: National Institute of Child Health & Human Development
VON	: Vermont Oxford Network
PK	: Postkonsepsiyonel
MDI	: Mental Developmental Index
PDI	: Psychomotor Developmental Index
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EKO	: Ekokardiyografi
PVHI	: Periventricüler hemorajik enfarkt
PHH	: Posthemorajik hidrocefali
BOS	: Beyin omurilik sıvısı

LP	: Lomber ponksiyon
USG	: Ultrasonografi
MR	: Manyetik rezonans
IFN	: Interferon
TNF	: Tümör nekroz faktörü
TPN	: Total parenteral nutrisyon
İM	: İntestinal mikroekoloji
İEB	: İntestinal epitelyal bariyer
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
IgG	: İmmüoglobülin G
IVIG	: İntravenöz immunoglobulin G
G-CSF	: Granülosit koloni uyarıcı faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
İGF	: İnsülin büyüme faktörü
SD	: Standart sapma
HPT	: Hipotalamo-pitüiter-tiroid aks
TSH	: Tiroidi uyarıcı hormon
T4	: Tiroksin
T3	: Triiyodotironin
TRH	: Tirotropin salgılatıcı hormon
ALP	: Alkalen fosfataz
DEXA	: Dual Energy X-Ray Absorptiometry
IQ	: Intelligence Quotient
WISC	: Wechsler Intelligence Scale for Children
WPPSI	: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence
IVF	: İn vitro fertilizasyon
OR	: Odd's ratio (olasılıklar oranı)
GA	: Güven aralığı

**ÖZET****AŞIRI DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PREMATÜRE BEBEKLERDE ERKEN MORBİDİTE VE NÖROLOJİK PROGNOZ**

**AMAÇ:** Ülkemizde aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000g) bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarını bildiren çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiş olan ADDA bebeklerin erken dönem morbiditeleri ve nörogelişimsel sorunlarının belirlenmesi amaçlandı. Aynı zamanda nörogelişimsel prognozu etkileyen perinatal risk faktörleri araştırıldı.

**YÖNTEM:** Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2005-2008 yılları arasında izlenen 81 ADDA bebek çalışma grubunu oluşturdu. Olguların dosyalarından maternal faktörler, doğum bilgileri ve yenidoğan dönemindeki morbiditelere ait veriler toplandı. Kronolojik yaşları 12-43 ay arası nörogelişimsel sorunları sorgulandı. Gelişimsel değerlendirme için Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği-III kullanıldı. Nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması için lojistik regresyon analizi kullanıldı.

**BULGULAR:** Sağkalım ADDA bebeklerde %65.8 idi. Çalışma grubunda gestasyon yaşı 23.6-34.9 hafta (28±2), doğum ağırlığı 500-998g (803±134) arasındaydı. Yüzde 55.6'sı gestasyon haftasına göre küçük doğmuştu. Annelerin %79'una antenatal steroid tedavisi uygulanmıştı. Sezaryen oranı %84 idi. Olguların %67.9'unda solunum güçlüğü sendromu, %27.1'inde orta-ağır bronkopulmoner displazi, %33.3'ünde patent duktus arteriyozus, %13.6'sında ağır intraventriküler kanama, % 13.6'sında kistik periventriküler lökomalazi, %3.7'sinde nekrotizan enterokolit, % 40.7'sinde sepsis, %18.5'inde ağır retinopati, % 34.6'sında hipotiroidizm saptandı. Olgular düzeltilmiş ortalama 23± 9 ayda değerlendirildi. Yüzde 47'sinin vücut ağırlığı 10. persentilin altındaydı. Serebral palsy % 14.8, körlük %1.2, işitme kaybı %2.5 oranında saptandı. Bayley bilişsel ve motor puanı puanı %8.6 olguda, dil puanı ise %6.2 olguda 70'in altında bulundu. Nörogelişimsel bozukluk görülme oranı %18.5 idi. Yüzde 53.1 olgu hafif etkilenmiş, %28 hiç etkilenmemişti. Çoklu lojistik regresyon analizinde nörogelişimsel bozukluğu en çok etkileyen faktörlerin bronkopulmoner displazi, periventriküler lökomalazi, maternal enfeksiyon ve büyüme geriliği olduğu görüldü.

**YORUM:** ADDA bebeklerde morbidite oranları yüksektir ve morbiditeler nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada gelişmiş ülkelerdeki verilerle karşılaştırıldığında erken dönem morbidite oranları benzer bulunmuştur. Nörogelişimsel bozukluk daha düşük saptanmıştır. Ancak etkilenmeyen çocukların oranı benzerdir. Bu durum ADDA bebeklerin uzun süreli izleminin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Preterm, ADDA, morbidite, nörogelişimsel bozukluk.

**ABSTRACT****EARLY MORBIDITY AND NEUROLOGICAL PROGNOSIS OF EXTREMELY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS**

**OBJECTIVE:** Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants are not well documented in our country. This study presents data on early morbidity and neurodevelopmental impairment rates from Istanbul Faculty of Medicine Department of Pediatrics Neonatal Intensive Care Unit.

**METHODS:** Perinatal and neonatal data were collected from ELBW infants born in our clinic between 2005 and 2008. They were evaluated for neurodevelopmental morbidities between 12-43 months. Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III was used for developmental evaluation. Logistic regression analysis was used to identify risk factors associated with neurodevelopmental impairment.

**RESULTS:** Survival rate of ELBW infants was 65.8%. Of the 123 infants discharged, 81 were evaluated. Mean gestational age was  $28.1 \pm 2.4$  weeks (23.6-34.9), mean birth weight was  $803 \pm 134$ g (500-998). Fifty six percent of infants were born small for gestational age. Male/female ratio was 29/52. Rates of antenatal steroid treatment and cesarean section were 79% and 84% respectively. Overall, 67.9% had respiratory distress syndrome, 27.1% moderate-severe bronchopulmonary dysplasia, 33.3% patent ductus arteriosus, 13.6% severe intraventricular hemorrhage, 13.6% cystic periventricular leukomalacia, 3.7% necrotizing enterocolitis, 40.7% sepsis, 18.5% severe retinopathy of prematurity and 34.6% hypothyroxinemia of prematurity. At the time of evaluation 47% had weight below 10<sup>th</sup> percentile. The rates of cerebral palsy, blindness, and hearing loss were 14.8%, 1.2%, 2.5% respectively. 8.6% had scores below 70 from cognitive and motor scales, 6.2% from language scales. Neurodevelopmental impairment was detected in 18.5% of infants. 53.1% had mild impairment, 28% was unimpaired. Moderate-severe bronchopulmonary dysplasia, cystic periventricular leukomalacia, maternal infection and growth failure were found to be associated with neurodevelopmental impairment in the logistic regression analysis.

**CONCLUSION:** ELBW infants are at high risk for early morbidities and these morbidities are associated with adverse neurodevelopmental outcome. Compared to results from the developed countries our early morbidity rates were similar. The rate of neurodevelopmental impairment was lower, but the rate of unimpaired infants were similar. To achieve the goal of increasing the number of unimpaired children, long term follow up is essential.

**Key words:** Preterm, ELBW, morbidity, neurodevelopmental impairment.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Preterm doğum, tamamlanmış 37 gestasyonel haftadan önce olan doğumdur ve neonatal mortalite, morbidite ve uzun dönem sağlık sorunlarında önemli bir etkidir. Preterm doğan çocuklarda serebral palsi, duyuşal bozukluklar, öğrenme güçlüğü, büyüme geriliğı ve solunum yolu hastalıklarının görülme sıklığı daha yüksektir. Preterm doğum ile ilişkili morbidite çoğı zaman yaşamın sonraki evrelerine uzanır ve azımsanmayacak fiziksel, psikolojik ve ekonomik sonuçları vardır (1). Yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki (YDYBÜ) bebeklerin çoğı preterm doğanlardır. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %38'i neonatal dönemdedir ve preterm doğum %28 oranla en önemli neonatal ölüm nedenidir. Bununla birlikte preterm doğum sıklığı giderek artmaktadır. Tüm dünyada preterm doğum oranı %9.6 olarak bildirilmiştir. Afrika'dan sonra en yüksek preterm doğum oranı Kuzey Amerika'dadır. Tek başına Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) %12.7'dir. Son 25 yılda ABD'deki preterm doğum sıklığı %36 oranında artmıştır (2). Bu artışa önemli oranda doğumun erken indüksiyonu veya sezaryen ile sonlandırılması nedeniyle geç preterm neden olurken, maternal faktörlerin değışmesi, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ve çoğul gebelikler nedeniyle çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) pretermilerin de katkısı olmaktadır. Pretermiler, immatür organ sistemleri nedeniyle yenidoğan döneminde solunum güçlüğü sendromu, intraventriküler kanama, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, sepsis gibi birçok morbidite için risk altındadır. Çok düşük doğum ağırlıklı (<1500g) preterm oranı ABD'deki doğumların %2'si oluşturmasına rağmen neonatal morbidite ve sağlık harcamalarında büyük bir paya sahiptir. Sıklığındaki artış, beraberinde getirdiğı morbidite ve yapılan harcamalar nedeniyle preterm doğum önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir (1, 2).

Son otuz yılda perinatal ve neonatal bakımdaki gelişmeler; doğumhanedeki canlandırma, surfaktan kullanımı, antenatal steroid uygulaması, mekanik ventilasyon ve beslenme alanındaki yeni yaklaşımlar pretermilerin sağkalım oranını arttırmıştır. En büyük başarı aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA, <1000g) ve yaşatılabilirlik sınırında doğan (22-25. gestasyonel hafta) pretermilerin sağkalımında elde edilmiştir. Ancak mortalitedeki bu düşüş beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite sıklığında bir düşüş getirmemiştir (3). Yapılan çalışmalar özellikle nörogelişimsel sorunların görülme sıklığında zaman içinde önemli bir değışiklik olmadığını bildirmektedir. 2005 yılında Wilson-Costello ve ark. 1990'larda daha çok ADDA bebeğın hayatta kaldığını, bunun sonucu olarak hem sağlıklı

hem de nörogelişimsel sorunu olanların sayısının arttığını göstermiştir. Genel olarak ADDA preterm doğum oranının ve sağkalımının da arttığını ancak erken dönem morbiditelerde aynı hızda bir gelişme olmadığı düşünülürse gelişimsel sorunu olan bebeklerin sayısının giderek arttığı söylenebilir (4).

Bugün YDYBÜ “mezunlarının” hayat kalitesinin iyileştirilmesi, nörogelişimsel sorunların önlenmesi veya en aza indirilmesi, yaşatılabilirlik sınırında doğan bebeklere yaklaşım ve etik sorunlar tartışılmaya devam etmektedir. En önemli amaç preterm doğumların önlenmesi olmalıdır. Preterm doğumun patofizyolojisini, nörogelişimsel sorunlarla ilişkili perinatal ve neonatal risk faktörlerini, bunların ne şekilde beyin hasarına yol açtığını, gelişmekte olan beynin bu hasardan sonra iyileşme kapasitesini daha iyi anlamaya çalışmak gündemdeki önemli konulardır (4). Bununla birlikte nörogelişimsel sorunlar için en yüksek riskli grup olan ADDA pretermilerin YDYBÜ’lerindeki bakımı kadar taburculuk sonrası izlemlerinin de özenle yapılması büyük önem taşımaktadır. Nörogelişimsel sorunların erken tanınması ve uygun rehabilitasyon programlarının uygulanması sekel oranını ve düzeyini düşürmektedir. Ailelerin de doğumdan itibaren bu bebeklerde karşılaşılabilecek sorunlar konusunda bilgilendirilmesi ve izlem konusunda bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Ülkemizde de ÇDDA pretermilerin mortalite, morbidite bilgileri ve taburculuk sonrası izlem sonuçları üzerine araştırmalar yapılmakta, veriler toplanmaktadır. Bu çalışmadaki amaçlarımız, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizde izlenen ADDA pretermilerin;

1. Doğumdan itibaren aldıkları tanılar, bu tanılar için risk faktörlerini, uygulanan tedavileri ve izlemlerini değerlendirmek, nörogelişimsel prognoz için risk faktörlerini belirlemek,
2. Taburcu olduktan sonra yaşadıkları medikal sorunları, büyümede yaşitlarını yakalayıp yakalamadıklarını saptamak,
3. Nörolojik gelişimlerini değerlendirmek, motor, dil ve bilişsel işlevlerdeki sorunları belirlemek; bu amaçla bugün tüm dünyada bebek ve çocukların gelişimini değerlendirmekte en kapsamlı ve güvenilir araç olarak kabul edilen Bayley Bebek ve Çocuklarda Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği’ni (Üçüncü Baskı) kullanmak.
4. Bayley III sonuçlarına göre ihtiyaç duyan çocuklara özel eğitim, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve psikolojik destek olanağını sağlamak.

## 2. GENEL BİLGİLER

Neonatoloji ilk kez Schaffer tarafından 1960'ta tanımlandıktan sonra 1975'te ABD'de yan dal olarak kabul edilmiştir. Yenidoğan yoğun bakımında 1960 ve 70'lerdeki teknolojik gelişmeler preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sağkalımını belirgin olarak artırmıştır. Solunum güçlüğü sendromu tedavisi için eksojen surfaktan kullanımı ilk kez 1980 yılında önerilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından 1992'de onaylanan surfaktan replasman tedavisi 1999 yılında Amerikan Pediatri Akademisi tarafından tanınmıştır. Antenatal steroid kullanımı 1994 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health, NIH) tarafından tanımlanmış, 1995'te kullanımı yaygınlaşmıştır. Surfaktan ve antenetal steroid tedavisi neonatolojide bir devrim etkisi yaratarak ADDA preterm bebeklerin yaşama şansını artırmıştır (4, 5, 6).

Stewart ve arkadaşları 1966-1975 yıllarında ADDA 148 bebekten %32'sinin yaşadığını bildirmiştir. Doğum ağırlığı <750g olanlarda sağkalım %8, >750g olanlarda ise %41 olarak bildirilmiştir. Postneonatal ölümlerle birlikte değerlendirildiğinde uzun dönem sağkalım %26 olarak saptanmıştır (7). Horbar ve ark. Vermont Oxford Network (VON) veritabanını kullanarak yaptıkları çalışmada 1991'de ÇDDA pretermelerde mortaliteyi %17.7, 500-750g doğan bebeklerde %53, 1999'da ise sırasıyla %14.8% ve %45 olarak bildirmiştir (8). Fanaroff ve ark. National Institute of Child Health & Human Development (NICHD) veritabanını kullanarak yaptıkları araştırmada 1990-91'de ÇDDA pretermelerde mortaliteyi %20, <750g doğanlarda %59; 1997-2002'de sırasıyla %15 ve %45 saptamıştır (9). Atlan ve ark. yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yaptıkları araştırmada 2000-2004 yılları arasında ÇDDA bebeklerde mortaliteyi %17.5, <750g doğanlarda %55 oranında bildirmiştir (10).

İkibinli yıllarda ise 22-25 gestasyonel haftalar arası doğan pretermelerin yaşatılmasıyla birlikte "yaşatılabilirlik sınırı" tartışmaları başlamıştır. Sağkalımın %29'dan %60'a yükseldiği bildirilmiştir. Ünitemizde 2004 yılında 23-26. haftalar arasında sağkalım %47 iken (10) 2008 yılında %68 saptanmıştır. Stoll ve ark., NICHD veritabanını kullanarak 2003-2007 yılları arasında, 29 gestasyon haftasından küçük doğan ÇDDA bebeklerin bilgilerini yayınladığı çalışmada her bir haftanın sağkalım üzerindeki etkisini göstermiştir. Stoll ve ark. 22. gestasyon haftasında doğan bebeklerin sağkalımını %6, gestasyon yaşı 23, 24, 25 ve 28 hafta olanların sağkalımını sırasıyla %26, %55, %72, %92 saptamıştır (11). YDYBÜ'ne ihtiyaç duyan daha immatür bebeklerin sağkalımındaki artış kronik akciğer hastalığı, enfeksiyona eğilim, nekrotizan enterokolit sekeli, tekrar hastaneye yatış, büyüme geriliği ve

kötü nörogelişimsel prognoz gibi komplikasyonlarda artışa neden olmuştur (12). Fanaroff ve ark. 1997-2002 arasında 24. gestasyonel haftada doğan bebeklerin %40'ında ağır nörogelişimsel sekel (serebral palsi, mental retardasyon, sağırılık, körlük) bildirmiş ve bu değerlerin bile iyimser olduğunu öne sürmüştür. Çünkü hafif bozuklukları olanların dışında sağlıklı kabul edilen çocukların da okul çağında sorunlar yaşadığı bilinmektedir (9). Sağkalım oranlarının artması yüz güldürücü olsa da erken morbidite sıklığının yüksek olması ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar endişe vermektedir. İki bin yılından itibaren ÇDDA ve ADDA bebeklerin sağkalımı sırayla %85 ve %70 oranında stabil kalmıştır (3). Bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolit gibi ana morbiditelerin görülme sıklığında anlamlı bir değişiklik olmamıştır (9). Bu morbiditeler olmadan sağkalımı artırmak ve uzun dönem nörogelişimsel sorunları önlemek için yeni stratejilere ve tedavilere ihtiyaç vardır. Ancak araştırmalar mortaliteyi ve morbiditeyi iyileştirmek üzerinde olduğu kadar preterm doğumun önlenmesi üzerinde de yoğunlaşmalıdır.

Preterm doğum oranı tüm dünyada giderek artmaktadır. Bu artışın içinde ADDA doğum oranı 1980'de %1.2 iken 2006'da %1.5 olmuştur (4). Atlan ve ark. yenidoğan ünitemizde yatmış olan preterm bebek oranını 2000 yılında %33.4, 2004 yılında %56 saptamıştır. Preterm bebeklerde mortalite hızını 2000 yılında %10.3, 2004 yılında %5.6 olarak bildirmiştir. Ünitemize yatırılan bebeklerin 2000 yılında %3.8'i, 2004 yılında ise %9.1'i <1000g doğan bebeklerdir. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin mortalitesi 2000 yılında %41.6, 2004 yılında ise %26.5 oranında saptanmıştır. Buna göre ünitemizde izlenen ADDA bebeklerin sayısının hızla arttığı görülmektedir (10).

Preterm doğuma yol açan olaylar tam olarak anlaşılammıştır. Etiyolojinin multifaktöryel olduğu düşünülmektedir. Preterm doğumla ilişkili bulunan faktörler anneyle ve fetusla ilgili medikal durumlar, genetik ve çevresel etkenler, infertilite tedavileri, sosyoekonomik ve davranışsal faktörler ve iyatrojenik prematürite olarak sıralanabilir (Bkz. Tablo 2.1).

**Tablo 2.1 Preterm doğumun saptanabilen nedenleri (13)**

A. Fetal nedenler: Fetal distres, çoğul gebelik, eritroblastozis fetalis, değişik nedenlerle hidrops fetalis
B- Plasental nedenler Plasenta previa, ablasyo plasenta
C-Uterus ile ilgili nedenler Uterus anomalileri, servikal yetersizlik
D-Anneyle ilgili nedenler Preeklampsi, kronik hastalık (siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı), enfeksiyon (L. monocytogenes, B grubu streptokoklar, idrar yolu enfeksiyonu, koriyoamniyonit), madde kullanımı (kokain, sigara), sık doğum, anne yaşının <17, >35 olması
E-Diğer Erken membran rüptürü, polihidramniyos, ilaç etkisi, düşük sosyoekonomik-kültür düzeyi.

Preterm doğumun nedenleri gestasyonel yaş ve genetik-çevre etkileşimine göre değişkenlik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde preterm doğumların nedeni %40-45 oranında preterm eylem, %25-40 preterm erken membran rüptürü, %30-35 medikal endikasyonlardır. Medikal endikasyonlar sıklıkla preeklampsi, eklampsi ve intrauterin büyüme geriliğidir. Preterm doğumların artışından daha çok medikal endikasyonların, yardımcı üreme teknikleri sonucu oluşan çoğul gebeliklerin, sezaryen doğum tercihinin artması sorumlu tutulmaktadır. Preterm eylem ve preterm erken membran rüptürü birlikte spontan doğumlar olarak tanımlanır ve enfeksiyon/enflamasyon, vasküler hastalık (desidual kanama veya tromboz), stress, uterusun aşırı gerilmesi gibi birçok nedeni olabilir. Spontan doğum için risk faktörleri preterm doğum öyküsü, periodontal hastalık, maternal vücut kitle indeksinin düşük olmasıdır (14).

Perinatal dönem fetusun hızla büyüdüğü ve organ sistemlerinin gelişimlerini tamamladığı bir dönemdir. Doğumla birlikte yenidoğan, uterusun koruyucu ortamından dış dünyaya hızlı bir geçiş yapar. Bu geçişi yapabilmesi için bazı fizyolojik değişiklikleri başarabilmesi gerekmektedir (15). Pretermli immatür organ sistemleri nedeniyle bu geçiş sırasında birçok sorunla karşı karşıya kalırlar. Pretermli organ sistemlerinin bu hassas dönemde ekstrauterin çevreye ve aldıkları yaşam desteğine verdiği yanıtın, erken ve geç dönemdeki morbidite ve nörogelişimsel sorunlar üzerindeki etkisi büyüktür. Bu sorunlar aynı zamanda preterm doğumun etiolojisinden, maternal ve ailesel risk faktörlerinden,

YDYBÜ'nde ve taburculuk sonrası evdeki bakımdan da etkilenmektedir. Pretermlerde morbidite riskinin yüksek olmasının birçok nedeni vardır. Bazıları doğrudan immatüriteye, bazıları verilen tedavilere, bazıları dış uyaranlara bağlı olarak normal gelişimin etkilenmesine bağlıdır. Preterm doğuma yol açan fetal enfeksiyon veya enflamasyonun kendisi de intraventriküler kanama, beyinde beyaz cevher hasarı, serebral palsi ve bronkopulmoner displazi ile ilişkilidir (16). Tablo 2.2'de ADDA bebeklerin erken ve geç dönem sorunları görülmektedir (17).

**Tablo 2.2 ADDA bebeklerde erken ve geç dönemde görülen sorunlar**

<b>Etkilenen organ veya sistem</b>	<b>Erken dönem sorunlar</b>	<b>Geç dönem sorunlar</b>
Solunum	Solunum güçlüğü sendromu, hava kaçağı, bronkopulmoner displazi, prematüre apnesi	Reaktif hava yolu hastalığı Astım
Kardiyovasküler	Hipotansiyon, patent duktus arteriyozus, pulmoner hipertansiyon	Hipertansiyon
Metabolik/Endokrin	Hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, hipotiroidizm, kortizol eksikliği	Glukoz metabolizması bozuklukları, insülin direnci
Renal	Sıvı- elektrolit bozuklukları, asit baz dengesizliği	Hipertansiyon
Gastrointestinal/ Beslenme	Hiperbilirubinemi, reflü, beslenme intoleransı, nekrotizan enterokolit, osteopeni, büyüme geriliği	Büyüme geriliği, kısa bağırsak sendromu, kolestaz
Hematolojik	Kanama diyatezi, yaygın damar içi pıhtılaşma, iyatrojenik anemi, prematüre anemisi	
İmmunolojik	İmmün yetersizlik, perinatal ve nazokomiyal enfeksiyonlar	Respiratuar sinsisyal virus enfeksiyonu, bronşiyolit
Merkezi sinir sistemi	Germinal matriks-intraventriküler kanama, periventriküler beyaz cevher hasarı, hidrocefali	Serebral palsi, hidrocefali, serebral atrofi, nörogelişimsel gecikme, işitme kaybı
Oftalmolojik	Prematüre retinopatisi	Körlük, retinal ayrışma, miyopi, strabismus
Diğer	Hipotermi	

## 2.1 PRETERM DOĞUM İLE İLİŞKİLİ SORUNLAR ve NÖROGELİŞİMSEL PROGNOZA ETKİLERİ

### A. SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ SENDROMU (RDS)

Prematürelde akciğerlerin immatüritesi ve surfaktan eksikliğine bağlı görülen, doğumdan hemen sonra ortaya çıkan solunum yetersizliği tablosudur. Sıklığı tüm canlı doğumlarda %1 ile 2 iken ÇDDA bebeklerde %50'ye çıkmaktadır. Gestasyon yaşına göre bakıldığında, 28. haftadan küçük pretermelerde sıklık %60 ile 80, 28-32. haftalar arasında %50, 32-36. haftalar arasında %15-30, termelerde <%1 olarak bildirilmektedir (18).

Prematürite en önemli risk faktörüdür. Erkeklerde, beyaz ırkta daha sık görülür. Sezaryen (C/S) ile doğum, annede diyabet, perinatal asfiksi RDS riskini arttıran diğer nedenlerdir. Bununla birlikte surfaktan proteinlerine ait gen mutasyonlarının ve ailesel yatkınlığın da rolü olduğu gösterilmiştir (18).

RDS'de akciğerlerde oluşan diffüz atelektazi, ödem ve hücre hasarının temelinde surfaktan eksikliği yatmaktadır. Bunun nedeni azalmış üretim veya salınımıdır. Surfaktanın en önemli yapısal bileşenleri, dipalmitoyl fosfotidilkolin (lesitin), fosfotidilgliserol, surfaktan proteinleri (A, B, C) ve kolesteroldür. Surfaktan tip II alveoler hücreler tarafından üretilir. Fetal akciğerde 20. gestasyonel haftadan itibaren bulunur. Ancak amniyotik sıvıda 28- 32. haftalarda görülmeye başlar. Yeterli düzeye ancak 35. gestasyonel haftada ulaşır. Surfaktan sentezi maturasyon dışında normal pH, ısı ve perfüzyona da bağlıdır. Asfiksi, hipoksemi, pulmoner iskemi, özellikle hipovolemi, hipotansiyon, hipotermi ile birlikteyse surfaktan sentezini bozar. Yüksek oksijen konsantrasyonu, yüksek basınçlarla uygulanan mekanik ventilasyon da alveol epitel hasarı yaparak surfaktan sentezine engel olur.

Surfaktan alveol yüzey gerilimini azaltır. Yetersiz üretimi ve salınımı sonucunda alveoller ve hava yolları kollabe olur, fonksiyonel rezidüel kapasite korunamaz ve her ekspiryumda ilerleyici atelektazi oluşur. Bunu alveol epitel hasarı, interstisiyel ödem, alveollerde hiyalen membran oluşumu izler. Bunun sonucunda akciğer kompliyansı azalır. Alveol ve küçük hava yollarını açmak için daha yüksek basınç gerekir. Bunun yanında prematürelere göğüs duvarı yumuşak, solunum kasları az gelişmiş olduğundan hava yollarını açacak negatif basınçlar çekilmelere ve deformatelere neden olur. 30. gestasyonel haftadan önce akciğeri havalandırmak için yeterli negatif basınç oluşturulamaz. Bu nedenle prematüre akciğeri yapısal olarak kollapsa eğilimlidir.

Diffüz atelektazi sonucu alveoller perfüze olur ancak ventile olamaz ve hipoksi gelişir. Azalmış akciğer kompliyansı, düşük tidal volümler yetersiz alveoler ventilasyona ve hiperkapniye yol açar. Hiperkapni, hipoksi ve asidoz pulmoner arterlerde vazokonstriksiyona neden olur. İntrapulmoner sağ sol şantlar gelişir. Pulmoner kan akımı azalır. İskemik hücre hasarı gelişir. Bunun sonucunda alveol içine proteinöz sıvı sızmaya başlar. Bu sıvı surfaktanı inaktive eder. Böylece hem hücre hasarına bağlı surfaktan sentezi engellenir hem de varolan surfaktan etkisini gösteremez (19).

Klinik belirtiler doğumdan sonra dakikalar içinde veya ilk 4-6 saatte başlar. Taşipne, inleme, interkostal ve sternal çekilmeler, burun kanadı solunumu, siyanoz görülür. Giderek siyanoz derinleşir, dispne artar; bunu hipotansiyon, düzensiz solunum ve apne izler. RDS postnatal 3. günde zirve yapar daha sonra iyileşme süreci başlar. İyileşme sürecinin başladığı spontan diürezin başlaması, oksijenizasyonun daha düşük basınçlarla sağlanabilmesi ile anlaşılır. RDS ile ilişkili ölüm 2.-7. günler arasında görülür; genellikle hava kaçağı ve intraventriküler kanama (İVK) ile ilişkilidir.

Tanı, klinik bulgular, kan gazı ve akciğer grafisi ile konur. Grafide tipik olarak ince granüler görünüm ve hava bronkogramları vardır. Daha ileri olgularda yaygın atelektazi ve buzlu cam görünümü izlenebilir. Klinik ve radyolojik bulgular RDS için tipik olsa da özgün değildir. Doğumsal pnömoni, erken başlangıçlı sepsis, siyanotik kalp hastalıkları ile karışabilir. Surfaktan tedavisine yanıt alınamayan olguların ekokardiyografi (EKO) ile konjenital kalp hastalıkları, patent duktus arteriyozus (PDA), pulmoner hipertansiyon açısından değerlendirilmesi önerilir (18).

Doğumdan önce alınan önlemler RDS tedavisi kadar önemlidir. Erken doğum tehdidi olan anneler, pretermilerin uygun tedavi alabileceği merkezlerde doğum yapmalı ve doğru yönlendirilmelidirler. Preterm erken membran rüptürü olan gebelerde antibiyotik tedavisi preterm doğum riskini azaltmaktadır. Tokolitik ilaçların prognoza etkisi gösterilememiştir. Ancak steroid tedavisi veya annenin uygun bir merkeze transferi için zaman kazanmak amacıyla kullanılabilir.

Antenatal steroid tedavisinin neonatal ölüm, RDS, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit sıklığını, solunum desteği ve yoğun bakımda yatış süresini, postnatal ilk 48 saat içinde sistemik enfeksiyon riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Gestasyon yaşı 35 haftayı tamamlamadan doğum yapma riski olan tüm gebeler (erken doğum tehdidi, kanama, erken membran rüptürü) steroid tedavisi almalıdır. Deksametazona göre kistik periventriküler lökomalazi riski daha düşük olan betametazonun 24 saat arayla 12mg, 2 doz olarak yapılması önerilmektedir. Tedavinin en etkili olduğu dönem yapıldıktan 24 saat sonra

ile 7 gün arasındadır. Tekrarlayan dozlar fetal büyümeyi ve fetal beyinde nöronal maturasyonu etkileyebildiği için önerilmemektedir (20).

RDS tedavisinde doğumhane stabilizasyonu çok önemlidir. Resüsitasyon sırasında yeterli kalp hızını (KTA>100/dk) sağlayan en düşük konsantrasyonda oksijen kullanmanın serebral vazokonstriksiyonu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Sürfaktan eksikliği olan bebekler, yeterli fonksiyonel rezidüel kapasiteyi oluşturmayı ve alveolar havalanmayı sağlamayı başaramazlar. Bunun için maske veya kanüllerle en az 5-6 cmH<sub>2</sub>O ile sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulanması önerilir. Pozitif basınçlı ventilasyon gerektiğinde immatür akciğer hasarını önlemek için abartılı veya yetersiz tidal volüm uygulamamaya dikkat edilmelidir. Entübasyon, maske ile pozitif basınçlı ventilasyona cevap vermeyen ve surfaktan ihtiyacı olan bebekler için düşünülmelidir. Resüsitasyon sırasında hiperoksiden kaçınmak için nabız oksimetresi kullanılmalıdır. Doğum sonrası geçiş döneminde oksijen saturasyonunun %60'tan %90'a yükselmesi 5 dakikadan uzun sürebilir.

Doğum sonrası RDS tedavisi, genel destek tedavisi, surfaktan tedavisi ve mekanik ventilasyon olarak özetlenebilir. Normal vücut ısısının sağlanması, uygun sıvı tedavisi, beslenme desteği, sepsis profilaksisi veya varsa tedavisi, PDA takibi ve tedavisi, yeterli doku perfüzyonu için gereken kan basıncının sağlanması genel destek tedavisinin ana basamaklarıdır.

Sürfaktan tedavisinin mortaliteyi ve hava kaçağı riskini azalttığı gösterilmiştir. Gestasyon yaşı 27 haftadan küçük olan tüm bebekler doğumdan itibaren 15 dakika içinde profilaktik olarak surfaktan tedavisi almalıdır. 30 haftadan küçük bebeklerde, entübasyon ihtiyacı olursa veya anne antenatal steroid almamışsa profilaktik surfaktan tedavisi düşünülmelidir. Profilaksi almamış ve izleminde oksijen ihtiyacı artan bebeklere erken kurtarma tedavisi yapılmalıdır. İkinci ve üçüncü doz surfaktanın; devam eden yüksek oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı (6cm H<sub>2</sub>O CPAP ile FiO<sub>2</sub> > %50) olan bebeklerde pnömotoraks ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. Daha etkin olduğundan sentetik yerine doğal surfaktanlar tercih edilmelidir. Poractant alfanın 200mg/kg kullanıldığında, daha iyi sağkalıma yol açtığı gösterilmiştir. Durumu stabil olan bebeklerde surfaktan sonrası veya en erken şekilde ekstübasyon ve CPAP'a geçiş önerilmektedir (20).

Oksijen desteği alan bebeklerde prematüre retinopatisi ve bronkopulmoner displaziye önlemek için oksijen saturasyonu %95'in altında tutulmalıdır. Sürfaktan sonrası hiperoksik zirvelerin evre I veya II intraventriküler kanamaya yol açtığını gösteren çalışmalar vardır. Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük, entübe olmayan tüm bebeklere genel durumu değerlendirilene kadar CPAP başlanmalıdır. Solunum yetersizliği gelişen bebeklerde

mekanik ventilasyon sağkalımı artırır. Mekanik ventilasyonda amaç yeterli oksijenizasyon ve ventilasyonu sağlamaktır. Bununla birlikte ventilatöre bağlı akciğer hasarını en aza indirmektir. Bronkopulmoner dizplazi ve periventriküler lökomalazi riskini arttırdığından hipokapniden kaçınılmalıdır. Tüm mekanik ventilasyon türleri akciğer hasarına neden olduğundan mümkün olduğunca kısa süre uygulanmalıdır. Ekstübasyon sonrası nazal CPAP reentübasyon riskini azaltmaktadır (20).

RDS olan bebeklerin bir kısmında prematüriteye, bazılarında RDS, bazılarında ise tedaviye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Entübasyon, umbilikal ven ve arter kateterizasyonuna bağlı komplikasyonlar görülebilir. Mekanik ventilasyona bağlı pnömoni, pnömotoraks ve pulmoner interstisiyel amfizem gelişebilir. Yüksek konsantrasyonda oksijen ve uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisinin prematüre retinopatisi (ROP), bronkopulmoner displazi (BPD) riskini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle ÇDDA pretermelerde İVK, PDA, hipotansiyon, nekrotizan enterokolit (NEK) ve böbrek yetmezliğine neden olabilir (19). Uzun dönemde BPD, İVK, ROP varlığına bağlı olarak nörogelişimsel sorunlara yol açar.

## B. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ (BPD)

Günümüzde prematürelere kronik akciğer hastalığını tanımlarken bronkopulmoner displazi terimi kullanılmaktadır. BPD'nin kronik akciğer hastalığı terimine göre yenidoğan dönemindeki akciğer sorunlarını vurgulaması açısından daha uygun olduğu kabul edilmiştir. Geleneksel olarak BPD, postkonsepsiyonel (PK) 36. haftada oksijen bağımlılığı olarak tanımlanmıştır. Bu tanıma göre BPD sıklığı ÇDDA pretermelerde %10, ADDA olanlarda %40 olarak bildirilmiştir (17). NIH tarafından 2000 yılında yapılan bir toplantıda BPD'nin şiddetini esas alan bir tanımlama yapılmıştır. Ehrenkraz ve ark. 2005 yılında yayınladıkları çalışmada bu tanımın uzun dönem pulmoner ve nörogelişimsel sorunları öngörmede diğer tanımlamalara göre daha faydalı olduğunu bildirmiştir. Buna göre BPD, 32. gestasyonel haftadan küçük doğan ve postnatal 28. günde oksijen ihtiyacı devam eden pretermelerde, PK 36. haftada hava soluyanlarda hafif, <30% oksijen ihtiyacı olanlarda orta, >%30 oksijen ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olanlarda ağır olarak sınıflandırılır (21, 22). BPD sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. BPD olgularının 2/3'ü <1000g ve 28. gestasyonel haftadan küçük doğan pretermelerdir (17).

BPD ilk olarak 1967'de Northway tarafından pretermelerde mekanik ventilasyon ve yüksek düzeylerde oksijen tedavisi sonucunda oluşan akciğer hasarı olarak tanımlanmıştır. Bu "klasik BPD" belirgin hava yolu hasarı, epitelyal metaplazi, düz kas hipertrofisi, amfizem

ve parenkimal fibroz alanlarıyla karakterizedir. Ancak tanımlanan olguların ortalama doğum ağırlığı 2300g, ortalama gestasyon yaşı ise 34 haftadır. Bu tanımın yapıldığı dönemde <1000g doğup yaşayan preterm sayısı çok azdı. Son 20 yılda, antenatal steroid ve surfaktan kullanımı, mekanik ventilasyon konusundaki gelişmelerle <1000g ve <28 haftada doğan pretermelerin sağkalımı önemli oranda artmıştır (23). Bu bebekler akciğer gelişiminin kanalikuler fazında (24-26. haftalar) doğmaktadır. Alveoler ve distal vasküler yapıların gelişmekte olduğu bu dönemde oluşan hasar geniş alveoler yapılar, dismorfik kapiller oluşuma, daha az oranda interstisiyel selülarite ve/veya fibroproliferasiyona yol açmaktadır. Bu nedenle oksijen toksisitesi ve mekanik ventilasyona bağlı görülen akciğer hasarı ve fibrozu olarak değerlendirilen “klasik BPD” yerini akciğer gelişiminde bir bozukluk olan “yeni BPD”ye bırakmıştır (24). Klasik BPD hasar onarım mekanizmalarıyla açıklanırken yeni BPD, akciğerlerde terminal maturasyon ve alveolarizasyon için gerekli olan sinyalizasyonun engellenmesi sonucu oluşan gelişimsel bir bozukluktur (31). Yeni BPD alveolar septasyon ve yüzey alanında azalma, alveoler ve kapiller hipoplaziyle karakterizedir. Bu nedenle alveolizasyonun durması olarak değerlendirilir. Coalson mekanik ventilasyon kısa sürdüğünde ve/veya nazal CPAP uygulandığında alveolizasyonun devam edebildiğini gösteren kanıtlar öne sürmüştür (24, 25).

Mekanik ventilasyona bağlı barotravma, volutravma, atelektotravma, oksidan hasar ve prenatal veya postnatal enfeksiyon sonucu oluşan enflamasyon, BPD patogenezinin temelini oluşturur. Hücresel ve interstisiyel hasar sonucu proenflamatuar sitokinler (IL-1beta, IL-6, IL-8, TNF alfa) salınır. Enflamatuar hücreler bölgeye çekilir, alveoler geçirgenlik artar, proteolitik enzimler aktive olur, hava yolu ve vasküler tonus değişir. Alveoler gelişim bozulur, parenkim hasara uğrar ve amfizematöz değişiklikler olur. Antioksidan ve koruyucu antiproteaz mekanizmaların yetersiz oluşu immatür akciğeri hasara karşı savunmasız bırakır. Mukosilyer aktivitenin yetersiz olması nedeniyle kısmi havayolu obstrüksiyonu, kollaps ve hiperenflasyon alanlarının birlikte olduğu heterojen bir görünüme yol açar. Büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin uygunsuz salınımı, yetersiz onarıma, hücresel hiperplaziye ve fibroza neden olur. Sonuç olarak akciğer kompliyansı azalır, havayolu direnci artar, gaz değişimi bozulur, ventilasyon perfüzyon uygunsuzluğu ve hava hapsi oluşur (26).

Koriyoamniyonit ve postnatal enfeksiyon BPD riskini artırmaktadır. Semptomatik PDA da artmış BPD riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki sıvı yüklenmesi ile açıklanmaktadır. Sol sağ şant konjestif kalp yetmezliğine, pulmoner konjesyon ve akciğer fonksiyonlarında bozulmaya yol açmaktadır. Bunun dışında BPD tanısı alan bebeklerin postnatal ilk günlerde daha fazla sıvı aldıkları belirlenmiştir. Spontan diürezin sonradan BPD olan bebeklerde daha

geç başladığı izlenmiştir. Ağır akciğer hastalığı, yüksek arjinin vazopressin (AVP) düzeyleri ile ilişkilidir. Yüksek AVP, düşük atriyal natriüretik peptid düzeyleri, pulmoner ve sistemik sıvı dengesini bozarak BPD oluşumuna katkıda bulunabilir (22). Nutrisyonel yetersizlik, özellikle yetersiz protein alımının BPD oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (17). Sürfaktan ve diğer proteinlerin bozulmuş ekspresyonu, sentez ve metabolizmasındaki bozukluklar, vasküler endotelial büyüme faktörlerini kodlayan genlerde polimorfizm gibi daha birçok genetik yatkınlık nedeni araştırılmaktadır (27).

Klinik olarak obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır. Bronkospazm atakları olabilir. Hipoksemi ve hiperkarbiyle, metabolik olarak kompanse solunumsal asidozla seyredir. Ağır olgularda pulmoner hipertansiyon, sağ kalp yetersizliği gelişebilir.

Tedavide, immatür akciğeri mekanik ventilasyona bağlı yüksek tidal volümlerden ve oksijen maruziyetinden koruyarak akciğer hasarını azaltmak önemlidir. Mekanik ventilasyonda yeterli gaz değişimini sağlayan minimum basınçlar ve volümler kullanılmalıdır. Sürfaktan tedavisi RDS mortalitesini düşürmüştür ancak BPD sıklığını azaltmamıştır. Bunun nedeni daha immatür bebeklerin sağkalımının artması olabilir. Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada oksijen saturasyon hedeflerinin daha düşük tutulması (%91-94 vs. %95-98) BPD sıklığını düşürmüştür. Hemen doğum sonrası CPAP uygulanması, entübasyon ve mekanik ventilasyon ile karşılaştırıldığında daha düşük BPD sıklığı ile ilişkili saptanmıştır. Başka bir çalışmada erken surfaktan tedavisi, postnatal 2. gün ekstübasyon ve CPAP uygulaması sonucu 27. gestasyonel haftadan önce doğan pretermelerin ¼'ünde tekrar entübasyon ihtiyacı olmamış ve BPD sıklığı azalmıştır (17, 25).

Sıvı kısıtlaması, diüretik ve bronkodilatör kullanımı, agresif beslenme BPD'de diğer tedavi seçenekleridir. A vitamininin akciğer büyümesine, akciğer hasarına karşı yanıtın olgunlaşmasında ve enfeksiyondan korunmada rolü olduğu gösterilmiştir. ADDA pretermelerde A vitamini eksikliği sık görülmekte ve BPD riskini artırmaktadır. A vitamini desteği yapılan ADDA pretermelerde BPD sıklığı % 12 oranında azalmıştır. ÇDDA pretermelerle yapılan bir çalışmada postnatal ilk 10 gün kafein sitrat verilen bebeklerde yan etki olmadan BPD sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Aynı zamanda 18-22 ayda ölüm, serebral palsi, bilişsel gecikme, sağırılık ve körlük sıklığının azaldığı gösterilmiştir. İn hale nitrik oksit tedavisi üzerine araştırmalar sürmektedir. BPD tanılı pretermelerde bazal kortizol düzeyinin düşük ve adrenokortikotropik hormona yanıtın yetersiz olduğu gösterilmiştir. Akciğer hasarına abartılı enflamatuvar yanıtın BPD oluşumunda rol oynadığı düşünülmüştür. Bu nedenle BPD'de deksametazon tedavisi gündeme gelmiştir. Steroidlerin akciğer fonksiyonlarını iyileştirdiği ventilatör bağımlı bebeklerde ekstübasyonu kolaylaştırdığı

bilinmektedir. Ancak hiperglisemi, hipertansiyon, intestinal perforasyon gibi komplikasyonlar, uzun dönemde nörogelişimsel bozukluk ve serebral palsi sıklığını artırması nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. Koriyoamnionit tanılı anne bebeklerinde hidrokortizon kullanımında nörogelişimsel bozukluk riskinin azaldığı öne sürülmüştür. Seçilmiş pretermelerde geç dönemde düşük doz olarak kullanım bildirilmektedir. Ancak steroid kullanımının riskleri nedeniyle karşılaştırmalı çalışmalar yapılamamaktadır (17, 25).

BPD komplikasyonları; üst hava yolu obstrüksiyonu, kor pulmonale, sistemik hipertansiyon, diüretik kullanımına bağlı metabolik dengesizlikler, nefrokalsinoz, osteopeni, enfeksiyon, merkezi sinir sistem hasarı, işitme kaybı, prematürite retinopatisi, gastroözofageal reflü, büyüme geriliğidir. Mortalite %10-20 arasında değişir. BPD süt çocukluğu döneminde de artmış mortaliteyle ilişkilidir. En önemli neden akciğer enfeksiyonlarıdır. İlk iki yaşta akciğer enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatış oranı BPD olmayanlara göre iki kat artmıştır. Reaktif havayolu hastalığı, bronşiyolit ve pnömoni BPD tanılı bebeklerde siktir. Bu bebeklerde pulmoner fonksiyonlardaki, gaz değişimindeki ve radyografik bozukluklar ergenlik dönemine kadar devam edebilir. Büyüme geriliğinin derecesi doğum ağırlığıyla ters orantılıdır; BPD süresine ve şiddetine bağlıdır. BPD tanılı bebeklerin 1-2/3'ünde 2 yaşına geldiklerinde büyüme geriliği görülmektedir. 1/3'ünün boyu okul çağına geldiğinde ortalamanın 3 standart sapma altındadır. En çok tartı, en az baş çevresi etkilenir (26).

BPD olumsuz nörogelişimsel prognoz için önemli bir risk faktörüdür. BPD tanılı pretermelerde serebral palsi, nörosensoryal ve diğer motor bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Bu bebeklerin erken çocukluk ve okul çağında bilişsel testlerdeki puanları kontrollere göre daha düşük bulunmuştur (28). Ancak nörogelişimsel sonuçların BPD'ye veya postnatal steroid kullanımına bağlı olup olmadığı araştırılmaktadır. Kobaly ve arkadaşları antenatal steroid ve surfaktan kullanımının yaygınlaştığı, mekanik ventilasyon stratejilerinin iyileştiği, postnatal steroid kullanımının belirgin olarak azaldığı 2000-2003 yılları arasında BPD tanılı pretermelerin nörogelişimsel prognozunu önceki yıllara (1996-1999) göre karşılaştırmıştır. Bu çalışmanın sonucunda son dönemde (2000-2003) intraventricüler kanama sıklığında azalma görülürken, BPD sıklığı aynı bulunmuştur. BPD tanılı pretermelerde sağırılık ve körlük gibi nörosensoryal bozukluk sıklığı önceki yıllara göre anlamlı olarak azalmış bulunmasına rağmen serebral palsi sıklığı azalmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (28). BPD tanılı bebeklerde bilişsel ve motor fonksiyonlarda bozuklukla birlikte davranış sorunları da bildirilmiştir.

### C.PATENT DUKTUS ARTERİYOZUS (PDA)

Pulmoner vasküler direncin yüksek olduğu fetal dolaşımında, akciğerlere giden kan pulmoner arterden duktus arteriyozus ile aortaya aktarılır. Doğumla birlikte solunumun başlamasıyla arteriyel oksijen basıncı artar, pulmoner vasküler direnç azalır, endotelin sentezi artar, duktusun açık kalmasını sağlayan prostoglandin E'nin (PGE) en önemli kaynağı olan plasentayla bağ kopar. Bunun sonucu olarak duktus düz kasında konstriksiyon ve fonksiyonel kapanma, daha sonra da anatomik kapanma gerçekleşir. Kapanmaması patent duktus arteriyozus olarak tanımlanır ve çocuklarda görülen en sık ikinci konjenital kalp hastalığıdır (%10-15). Term bebeklerde 2000 canlı doğumda bir görülür ve genellikle yapısal bir bozuklukla ilişkilidir. ÇDDA pretermilerin yaklaşık %70'inde duktus arteriyozusun kapanması gecikir. PDA için en önemli iki neden immatürite ve solunum güçlüğü sendromudur. Preterm yenidoğanda PDA görülme sıklığı, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Hemodinamik olarak anlamlı PDA, doğum ağırlığı 500-750g olanlarda ~%49, 751-1000g arası olanlarda %38 oranında bildirilmiştir. (29). Bu durum, pretermelerde duktusta düz kas gelişiminin yeterli olmaması ve konstriksiyon olmaması, dolaşımında olan PGE2'nin immatür akciğerlerde yeteri kadar metabolize edilememesi ile açıklanmaktadır. Hipoksi, asidoz, vazokonstriksiyona sekonder pulmoner arter basıncının artması, sistemik hipotansiyon, lokal prostoglandin salınımı duktusun açık kalmasında rol oynayan faktörlerdir. RDS düzeldikçe pulmoner vasküler direnç düşmeye başlar ve duktus üzerinden soldan sağa şant oluşur. Bunun sonucunda pulmoner akım artar; sol ventrikül volüm yükü, diyastol sonu basıncı, sol atriyal basınç artar; sol kalp yetersizliği ve pulmoner ödem gelişir. Kardiyopulmoner durumun kötüleşmesi mekanik ventilasyonun uzamasına, volutravma, barotravma ve hiperoksi riskinin artmasına neden olur. ÇDDA pretermelerde PDA, daha ağır ve uzun seyirli RDS, BPD ve ölüm riskini arttırır. Hemodinamik olarak anlamlı soldan sağa şant olması bağırsaklar, böbrekler, cilt ve kaslara giden kan akımının azalmasına, metabolik asidoz, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolite neden olur.

PDA, ÇDDA pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu morbiditelerin nedeninin soldan sağa şant gelişen PDA mı, PDA tedavisi mi yoksa yenidoğanın immatüritesi mi olduğu kesin kanıtlanamamıştır. Clyman ve ark. soldan sağa şant gelişen PDA'da pulmoner mekaniklerin değiştiğini, alveoler yüzey alanının etkilendiğini, pulmoner kanama riskinin arttığını saptamıştır. Tedavi edilmezse PDA konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve ölüme neden olabilmektedir (30).

PDA tipik olarak en güçlü pulmoner odakta olmak üzere tüm prekordiyumda duyulan sistolik ejeksiyon üfürümü olarak kendini gösterir. RDS düzeldikçe pulmoner vasküler direnç azalır, üfürümün şiddeti artar ve sürekli duyulmaya başlar. Hiperdinamik prekordiyum, sıçrayıcı periferik nabızlar ve geniş nabız basıncı diğer bulgulardır. Bunu, solunum bulguları, taşipne, apne, karbondioksit retansiyonu, oksijen ihtiyacında, mekanik ventilasyonda basınç ihtiyacında artış izler. Hepatomegali olabilir. Akciğer grafisinde kalp gölgesinde büyüme, pulmoner vasküler izlerde artış veya akciğerlerde radyopak görünüm izlenebilir. Kesin tanı için Doppler ile birlikte ekokardiyografi gereklidir.

PDA varlığında ilk yapılması gereken sıvı kısıtlamasıdır. Diüretik tedavisi yapılabilir. Furosemid prostaglandin salınımını arttırdığı için kullanılması önerilmemektedir. Bunun yerine hidroklorotiazid tercih edilmelidir. Oksijenizasyonu iyileştirmek için anemi varsa düzeltilmeli, ventilatör desteği artırılmalı, 24 saat sonunda yanıt alınmazsa farmakolojik tedavi denenmelidir. Farmakolojik tedavi profilaktik, saptanan ancak semptomatik olmayan PDA kapatılması ve semptomatik PDA kapatılması olarak üç şekilde yapılabilir. Farmakolojik tedavide ilk kullanılan ilaç olan indometazinin % 80 etkili olduğu gösterilmiştir. Kontrendikasyonları; trombositopeni ( $<50,000/mm^3$ ), kanama diyatezi, oligüri ( $<1ml/kg/st$ ), kan üre azotunda artış ( $>30mg/dl$ ), kreatinin düzeyinin  $>1.8mg/dl$  olması, dışkıda gizli kan pozitifliği ve NEK varlığıdır. Ibuprofen, son yıllarda yenidoğanda kullanım için onay almıştır ve PDA kapatmada indometazin kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda indometazine göre daha güvenli bir ilaçtır (normal idrar çıkışı, daha normal BUN, kreatinin değerleri, mezenterik dolaşıma daha az etki ve serebral kan akımı otoregulasyonunda iyileşme). Bununla birlikte, ibuprofen tedavisi alanlarda NEK, gastrointestinal kanama, intraventriküler kanama görülme sıklığında indometazin tedavisi alanlara göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (31).

Farmakolojik tedavi için en uygun zaman tartışmalıdır. Profilaktik indometazin kullanımının PDA kapatmada etkin olduğu, cerrahi ligasyon oranını düşürdüğü, ağır intraventriküler kanamayı önlediği gösterilmiştir. Ancak BPD görülme sıklığını değiştirmemiş; düzeltilmiş 18-22. aylarda nörogelişimsel prognoz üzerinde olumlu bir etkisi olmamıştır (17). Bu nedenle profilaktik kullanım rutin değildir.

İki kür indometazin veya ibuprofen tedavisine yanıt alınmaması durumunda veya kontrendikasyonlar nedeniyle indometazin tedavisi alamayanlarda cerrahi ligasyon yapılmaktadır. Yapılan çalışmalar cerrahi ligasyonun bronkopulmoner displazi riskini arttırdığını ve olumsuz nörogelişimsel prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak bu

sonuç doğrudan cerrahi ligasyona bağlanabildiği gibi zaten riskli bir gruba ligasyon yapılmış olmasına da bağlı olabilir (17).

Madan ve arkadaşları, ADDA bebeklerden oluşan çalışma grubunda, cerrahi ligasyon uygulananlarda genel olarak daha kötü prognoz saptamışlardır. Sadece destek tedavisi alanlarla indometazin tedavisi alanlar arasında ölüm, BPD, NEK ve nörogelişimsel prognoz açısından bir fark saptanmamıştır. İndometazin tedavisine yanıt alınmayıp cerrahi ligasyon uygulananlarda nörogelişimsel bozukluk riski yüksek bulunmuştur. İndometazin tedavisiyle karşılaştırıldığında cerrahi ligasyon artmış BPD riski ile ilişkili bulunmuştur. İndometazin profilaksisinin BPD riskini azaltmadığı, NEK riskini az miktarda arttırdığı gösterilmiştir (29). Doğum ağırlığı <1000g olan ve mekanik ventilasyon uygulanan pretemlerde PDA ilk saptandığında semptomlara bakılmaksızın tedavi önerilmektedir. Doğum ağırlığı  $\geq$ 1000g olanlarda farmakolojik tedavinin, hemodinamik olarak anlamlı PDA'da soldan sağa şanta bağlı semptomlar görüldüğünde uygulanması önerilmektedir (31). Farmakolojik veya cerrahi tedavinin endikasyonu, zamanlaması konusunda araştırmalar devam etmektedir.

#### D. GERMİNAL MATRİKS-İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA (GM-İVK)

Germinal matriks intraventriküler kanama prematüre bebeklerde en sık görülen ve kendine özgü patolojisi olan intrakraniyal kanama şeklidir. GM-İVK, komplikasyonları (periventriküler hemorajik infarkt, posthemorajik hidrosefali) ve sıklıkla eşlik eden sorunlar (periventriküler lökomalazi (PVL), serebellar kanama), yenidoğan dönemindeki mortalite, morbidite ve uzun dönem nörogelişimsel sorunların önemli belirleyicileridir. Perinatoloji alanındaki gelişmeler sayesinde belirgin olarak azalan görülme sıklığı 1970'lerde %50 oranında iken günümüzde %15-25 arasındadır. Bununla birlikte preterm doğum sıklığının artması, özellikle son on yılda ADDA pretermilerin yaşama şansının artmış olması nedeniyle GM-İVK, YDYBÜ'lerinin önemli bir sorunu olmaya devam etmektedir (32). Görülme sıklığı gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça artmaktadır. Gestasyon yaşı <32 hafta olanlarda %15-20 oranında görülürken (33) <750g doğanlarda %45 oranında görülür ve bunların %35'inde lezyonlar ağırdır (32).

GM-İVK patogenezinde, vasküler anatomik immatüriteyle karmaşık hemodinamik faktörler rol oynar. Fetal ventrikülleri çevreleyen subependimal germinal matriks (GM), 24-28. gestasyonel haftalar arasında kaudat çevresine doğru, 28-34. haftalar arasında talamostriyat oluğa doğru geriler, 36. haftada kaybolur. GM, nöronal ve gliyal hücre öncülerinin kaynağıdır ve sürekli çoğalan hücrelerin metabolik ihtiyaçlarını karşılayabilmek

için vasküler yapılardan zengindir. GM kapiller ağı, geniş, düzensiz, ince duvarlı ve immatür, dolayısıyla rüptüre eğilimli damarlardan oluşur. Buna ek olarak GM terminal arteriyel zonda bulunur ve derin galenik venöz sistem ile doğrudan bağlantılıdır. Bu nedenle arteriyel iskemi-reperfüzyon hasarı, venöz staz ve konjesyondan hemen etkilenir. Bu durum, GM-İVK ve komplikasyonlarının gelişmesinde önemli rol oynar (32).

Kolay zedelenebilen bir yapıya sahip olan germinal matriksin kanaması çeşitli hemodinamik faktörlerle ilişkilidir. Bunlardan biri, belirli bir serebral perfüzyon basınç aralığında sabit serebral kan akımını korumayı sağlayan serebral basınç otoregulasyonunun hasta pretermelerde bozulmuş olmasıdır. Serebral otoregulasyonunun bozulması, bir yandan serebral hipoperfüzyona ve iskemiye diğer yandan hiperperfüzyon atakları sırasında hassas GM damarlarının yırtılmasına neden olur. Anormal CO<sub>2</sub> basıncına vasküler yanıtın bozulması, basınç- pasif serebral dolaşım, GM-İVK ve PVL ile ilişkili bulunmuştur. Soul ve ark., “near infrared spectroscopy” (NIRS) kullanarak yaptıkları çalışmada, basınç pasif serebral dolaşımın, pretermelerde sık olduğunu, düşük gestasyon yaşı, doğum ağırlığı ve sistemik hipotansiyon ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Aynı zamanda kardiyorespiratuar sistemin immatüritesi nedeniyle oluşan hemodinamik dengesizlikler, GM bütünlüğünün bozulmasına katkıda bulunmaktadır. Hiperkarbi, hipoksi, hipoglisemi, paretik serebral vazodilatasyona neden olur ve otoregulasyonda sekonder bozulmaya yol açar. GM-İVK için risk faktörleri; 1) düşük serebral kan akımı (hipotansiyon, perinatal asfiksi); 2) yüksek serebral kan akımı (hipertansiyon, bolus sıvı infüzyonu, vazopresör tedavi, hiperkarbi, düşük hematokrit, ağrı); 3) artmış serebral venöz basınç (RDS, pozitif basınçlı ventilasyon, pnömotoraks, pulmoner kanama); 4) serebral kan akımında dalgalanmadır (ventilatör ile senkronize olamama). Doppler ile saptanan bu dalgalanmanın GM-İVK gelişmesinde öngörü değerinin önemli olduğu gösterilmiştir (32). Hipotansiyon veya hipovoleminin kristaloid, kolloid veya hiperosmolar sıvılarla hızlı düzeltilmesi iskemi reperfüzyon hasarına neden olur. Bu girişimlerin GM-İVK’ya yol açtığı gösterilmiştir (33).

Sitokinlerin, vazoaktif, anjiyojenik ve büyüme faktörlerinin GM-İVK patogenezindeki rolü tam anlaşılammıştır. Bazı çalışmalar enfeksiyonun ve proenflamatuar sitokinlerin ilişkili olduğunu göstermektedir. Sitokinler, serebral otoregulasyonun bozulmasında rol oynuyor olabilir. Bununla birlikte basitçe hipoksik hasarın veya kompensatuar mekanizmaların göstergesi de olabilir. Hangi mekanizmanın etkili olduğu tam bilinmemektedir. Koagülasyon ve trombosit fonksiyonlarının da GM-İVK ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunun dışında GM-İVK ile ilişkili olabilecek genetik faktörler araştırılmaktadır (32).

GM-İVK tanısı %50 oranında ilk gün, %90 oranında ilk 4 günde konur. Bu bebeklerin %20-40'ında kanama ilerlemeye devam eder. GM-İVK genellikle klinik olarak asemptomatiktir (%25-50). Spontan hareketlerde değişikliklerle seyreden saltatuar sendromla veya akut katastrofik bozulmayla kendini gösterebilir. Geniş kanaması olan ve posthemorajik enfarkt gelişen bebeklerde kardiyorespiratuar kötüleşme, hematokritte düşme, asidoz, uygunsuz antidiüretik hormon salınımı, kabarık fontanel, konvülziyon, anormal göz hareketleri görülebilir. Klinik konvülziyonlar GM-İVK olgularının %17'sinde bildirilmiştir. Genellikle tonik ve subtil konvülziyonlardır. Ancak elektroensefalografik incelemeyle yapılan çalışmalarda evre 3 GM-İVK ve post hemorajik enfarkt olgularında konvülziyon görülme sıklığı %60-75 oranında bildirilmiştir (32).

GM-İVK tanısında kraniyal ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır. Manyetik rezonans incelemenin beyaz cevher hasarını ve peteşiyel kanamaları göstermede daha üstün olduğu bilinmektedir. Ancak kullanım ve ulaşım zorluğu nedeniyle bebekler terme ulaştıklarında veya daha sonra kontrol amaçlı çekilmesi önerilmektedir. Taşınabilir, ucuz, noninvaziv bir yöntem olması nedeniyle USG ilk tercihtir (32). Gestasyon yaşı <32 hafta olan tüm pretermlere kraniyal USG yapılmalıdır. Değişik merkezler farklı günlerde tarama yapılmasını önermektedir. ADDA bebeklerde ilk 24 saatte yapılması ve buna göre takibin belirlenmesini, 3.,7.,30.,60. günlerde rutin olarak yapılmasını önerenler vardır (33).

GM-İVK şiddetini değerlendirmek için Papile(1978) ve Volpe(1995)'nin evreleme sistemleri kullanılmıştır. Bilgisayarlı tomografi bulgularına dayanarak yapılan Papile evrelemesine göre evre 1 kanama germinal matrikste sınırlıdır. Evre 2 ventrikül içine kanama, evre 3 lateral ventrikülün genişlemesine neden olan kanama, evre 4 parankim içine kanamadır. USG incelemesine dayanarak geliştirilen Volpe'nin evrelemesine göre evre 2 kanamada kan ventrikül çapının %50'sinden azını doldurur. Evre 3'te %50'den fazlasını doldurur. Bunun dışında Volpe parankimal lezyonların venöz enfarkt sonucu oluştuğunu savunmuş evre 4 demek yerine ayrıca belirtmeyi uygun görmüştür. Periventriküler ekojenite artışını da ayrıca belirtmiştir (32).

Periventriküler hemorajik enfarkt (PVHİ) GM-İVK'nın önemli bir komplikasyonudur. Doğum ağırlığı <750g olan pretermlerde %15-30 oranında görülür. Olguların yarısında 3. günde ortaya çıkar. Önceleri ventrikül içi kanamanın epandimayı yırtarak parankim içine devam ettiği düşünülürdü. Ancak nöropatolojik çalışmalar epandimanın akut dönemde bütünlüğünün bozulmadığını göstermiştir. Ventrikül içi kanamanın terminal ven kompresyonu yaparak venöz drenajın bozulmasına, hipoksiye, iskemiye, enfarkta ve periventriküler beyaz cevherde hemorajik transformasyona yol açtığı belirtilmiştir. PVHİ

motor aksonların ve preoligodendrositlerin yıkımına yol açar. Talamokortikal liflerin kesintiye uğraması nedeniyle gri cevherin gelişimi de sekonder olarak bozulur. Nöronal ve gliyal hücrelerin kortekste hedeflerine göçü durur (32).

GM-İVK olgularının ¼'ünde progresif posthemorajik hidrosefali (PHH) görülür. Diğer ¼'ünde ise ilerleyici olmayan parankim kaybına bağlı hidrosefali görülür. Hidrosefali akut olarak pıhtıya bağlı obstrüksiyon sonucu oluşabilir. Subakut veya kronik olarak ependima ve araknoid enflamasyonu, gliyozise gidişi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) akımının bozulmasıyla sekonder obstrüksiyona bağlı da gelişebilir. PHH etkileri periventriküler beyaz cevherde yarattığı hasarla ilişkilidir. Kistik veya diffüz periventriküler lökomalaziye yol açabilir. Bunu periventriküler BOS akımını bozarak, periventriküler aksonlarda doğrudan mekanik hasara yol açarak veya enflamatuvar hasar ile yapabilir. PHH olgularında beyin omurilik sıvısında bulunan sitokinlerin ve serbest demirin preoligodendrosit ve vasküler endotel hasarına neden olduğu düşünülmektedir (32).

GM-İVK tedavisi destek tedavisidir. Birincil amaç korumak olmalıdır. Perinatal dönemde başlaması nedeniyle en önemli koruma preterm doğumların önlenmesiyle olacaktır. Bununla birlikte bebeklerin uygun merkezlerde doğumunun gerçekleşmesi için anne karnında transfer edilmeleri GM-İVK'nın önlenmesinde önemlidir. Bunun dışında antenatal steroid tedavisi genel mortaliteyi ve GM-İVK sıklığını azalttığı gösterilmiş tek yöntemdir. Antenatal magnezyum sülfat verilmesi damarı stabilize edici, antiinflamatuvar, nöroprotektif etkileri nedeniyle araştırılmaya devam etmektedir. Serebral palsy riskini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. GM-İVK üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar vardır. Doğum sonrası optimal mekanik ventilasyon ve hemodinamik kontrolün yapılması GM-İVK'nın önlenmesinde ve ilerlemesinin durdurulmasında büyük önem taşımaktadır (32).

Prognoz İVK'nın şiddetine, parankimal lezyonların varlığına, konvülsiyon varlığına, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına bağlıdır (33). Evre 1 ve 2 GM-İVK'da nörogelişimsel sekel (serebral palsy ve/veya mental retardasyon) görülme sıklığı normal kranial USG sonucu olanlara göre hafif artmıştır. Evre 3 İVK'da risk belirgin artmış; %35-50 oranında bildirilmiştir. PVHİ varlığında risk %75'e ulaşır. Mortalite ise önceki yayınlarda %60 olarak bildirilirken son yayınlarda %40'lara düşmüştür. Posthemorajik hidrosefali ise en kaygı verici komplikasyondur. Yaşayanların ancak %5-30'u sekelsiz kalır. Şant ihtiyacı olanların %50'sinde çok ağır nörolojik sekel (kuadriparetik serebral palsy) saptanmıştır. GM-İVK'ya eşlik edebilen serebellar hemorajik hasar bilişsel ve iletişim alanında gelişimsel sorunlarla ilişkili bulunmuştur. Bu çocuklarda otizmin daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır. Hipotoni, okülomotor ve yürüyüş sorunları da görülmektedir (32).

## F. PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİ (PVL)

Periventriküler beyaz cevher hasarı ÇDDA pretermelerde beyin hasarının en sık görülen şekli ve geç dönem nörolojik morbiditenin en önemli nedenidir (17, 34). İntraventriküler kanama, periventriküler hemorajik enfarkt, hidrosefali, serebellar hasar bu grup pretermelerde görülen diğer patolojiler olmakla birlikte serebral beyaz cevher hasarı en baskın lezyondur (35). ÇDDA pretermelerde kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemeye %50'den fazla beyaz cevher hasarına ait bulgular görülürken, PVHI ile birlikte GM-İVK %5 oranında görülür (36). YDYBÜ'ndeki gelişmeler İVK sıklığını azaltmıştır ancak periventriküler beyaz cevher hasarı değişmemiştir (34).

Periventriküler lökomalazi, periventriküler beyaz cevherde fokal nekrotik lezyonlar ve/veya diffüz beyaz cevher hasarıyla karakterizedir (37). Fokal lezyonlar derin beyaz cevherdeki nekroza bağlıdır. Tüm hücresel elementlerin kaybı sonucunda makroskopik kistler oluşur. Kistik PVL spastik diplejiden sorumlu tutulmaktadır. Görülme sıklığı azalmaya başlamış, ÇDDA pretermelerde <%5 olarak bildirilmiştir (35, 36). Daha sık olarak fokal nekroz alanları mikroskopik boyutta kalır ve haftalar içinde gliyal skarlara dönüşür. Görüntüleme yöntemleriyle kolayca görülmeyebilir. Kistik olmayan PVL olarak tanımlanır. Diffüz beyaz cevher hasarıyla giden PVL'de, astrogliyoz ve mikroglia aktivasyonu vardır. Pre-oligodendroglial hücrelerin (miyelinizasyon öncesi hücreler) kaybıyla seyredir. Bunu projenitör oligodendrositlerin çoğalmaması izler. Ancak PVL'de bu projenitör hücrelerin miyelinizasyonu sağlayan matür hücrelere farklılaşmasında sorun olmaktadır. Kistik olmayan ve diffüz PVL, ÇDDA doğanlarda majör motor bozukluk olmadan görülen bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. PVL'de görülen pre-oligodendrosit hasarı miyelinizasyonda bozulmaya, aksonal gelişimde aksamaya dolayısıyla aksonal dejenerasyona, serebral korteks ve bazal gangliyada volüm kaybına yol açar. PVL'de ayrıca subplate nöronlarda görülen apoptoz nedeniyle kortikal gelişim de aksar. PVL'ye eşlik eden bu nöronal bozukluklar bilişsel, dikkatle ilgili, davranışsal ve sosyal sorunlarla ilişkili bulunmuştur. PVL ve nöronal bozukluk birlikte prematürenin ensefalopatisi olarak tanımlanmıştır (36).

Pretermelerde görülen beyin hasarı, destrüktif hasarla birlikte maturasyonda bozulmaya bağlıdır. PVL patogenezinde tetikleyici faktörler serebral iskemi, maternal intrauterin (veya neonatal) enfeksiyon ve fetal (veya neonatal) sistemik enflamasyondur (35, 36). Periventriküler beyaz cevher, orta serebral arterden gelen uzun ve kısa penetran arterlerle beslenir. Arteriyeğin terminal bölgesi olan bu bölgede vasküler yapılar, gestasyonun son 16 haftasında oluşur. Çalışmalar ileri derecede pretermelerde, periventriküler beyaz cevherdeki bazal kan akımının düşük olduğunu göstermiştir (35). Serebral vasküler anatomik özellikler,

immatürite ve serebral kan akımı otoregulasyonunun bozulması (basınç pasif serebral dolaşım) nedeniyle periventriküler beyaz cevher, yenidoğanın kardiyorespiratuar durumundaki en ufak değişikliklere ve dolayısıyla iskemiye duyarlıdır. Hipotansiyon ve hipokarbinin PVL'yi arttırdığı iyi bilinmektedir. Epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar enfeksiyon ve enflamasyonun PVL patogenezinde rolü olduğunu göstermiştir. Maternal uzamış membran rüptürü, koryoamniyonit ve neonatal sepsisin PVL ve serebral palsi riskini arttırdığı saptanmıştır (33, 35). Enfeksiyon ve/veya enflamasyon sitokinler aracılığıyla beyaz cevher hasarına yol açmaktadır. PVL lezyonlarında interferon (IFN-gama) ve tümör nekroz faktörü (TNF alfa) yüksek oranda saptanmıştır. Proenflamatuar sitokinler hem oligodendrositler üzerindeki doğrudan sitotoksik etkileriyle (IFN gama, TNF alfa) hem de mikroglia aktivasyonu ile serbest oksijen radikallerinin salınmasını sağlayarak hasara yol açarlar (35). Enfeksiyon dışında hipoksi-iskemiye yanıt olarak da salınan sitokinlerin ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarına yol açarak beyaz cevher hasarına neden olduğu öne sürülmektedir (33). Bu iki mekanizma, serebral iskemi ve enfeksiyon/enflamasyon; beyaz cevherde eksitotoksisite ve serbest oksijen ve nitrojen radikallerinin hasarıyla pre-oligodendrositlerin ölümüne neden olur.

Gestasyon yaşı 24 haftaya ulaştıktan sonra beyin gelişiminde migrasyon azalmaya, nöronal maturasyon ve organizasyon hızlanmaya başlar (38). Aynı zamanda bu haftadan itibaren pre-oligodendrositler immatür oligodendroglial hücrelere farklılaşır ve miyelinizasyon başlar (34). Gestasyon yaşı 28 hafta olduğunda oligodendroglial hücrelerin %90'ını pre-oligodendrositler oluşturur. Termde miyelinizasyonun ancak %50'si tamamlanmış olur (36). Yapılan çalışmalar pre-oligodendrositlerin, hem prekürsörlerine hem de immatür oligodendrositlere, mikroglia, astrositler ve aksonlara göre hasara daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 23-32. gestasyonel haftalar arası periventriküler hasar için en riskli dönem olarak kabul edilmektedir (34). Pre-oligodendrositler antioksidan enzim sistemlerinin yetersiz olması nedeniyle hipoksi iskemi sonucu oluşan oksidan hasar ve ortaya çıkan serbest oksijen ve nitrojen radikallerine daha duyarlıdır. Kalsiyum geçirgenliği yüksek glutamat (AMPA, NMDA) reseptörlerinin aşırı ekspresyonu bu hücreleri eksitotoksisiteye de duyarlı kılmaktadır. Bununla birlikte bu hücrelerde IFN- gamma ve TNF- alfa reseptörleri de daha fazladır; bu nedenle sitokinlerden daha çok etkilenirler (35, 36). İskemi ve enfeksiyon/enflamasyon sonucu oluşan eksitotoksisite ve serbest radikal hasarı bu nedenle özellikle pre-oligodendrositleri etkilemektedir. Serebral vasküler yapılar veya otoregulasyon normal olsa bile sistemik hipotansiyon, hipokarbi ve serebral vazokonstriksiyon, hassas olan

bu hücrelerin ölümü için yeterlidir (35). Bu nedenle, beyaz cevher hasarı daha çok preoligodendrositlerin ortaya çıkış zamanına ve yaygın olduğu bölgelere bağlıdır (34).

PVL ve GM-İVK'nın %75 oranında eş zamanlı görüldüğü bildirilmiştir (32). Bu iki patolojinin birlikteliği iki şekilde açıklanabilir: 1) İskemi eş zamanlı GM ve periventriküler beyaz cevher hasarına neden olabilir. 2) GM İVK sonucu biriken demirin serbest radikallerin oluşumuna yol açması, kanama alanından ve enflame ependimadan sitokinlerin salınması veya GM hasarı sonucu gliyal prekürsörlerin kaybı nedeniyle beyaz cevher hasarı görülebilir.

ADDA pretermlerde kraniyal USG'de anormal bulgu (İVK, PVL) sıklığı %22 olarak bildirilmiştir. PVL sıklığı 15 yılda %2'den %7'ye yükselmiştir (37). Klinik olarak bebeklerde ancak bir yaşına doğru spastisiteyle kendini gösterir. Doğumda saptanabileceği gibi genellikle 3.-10. günler arasında kraniyal USG'de periventriküler ekojenite artışı olarak izlenir. 14.-20. günlerde ekolusen, başka bir deyişle kistik lezyonlara dönüşebilir. Erken neonatal dönemde seri kraniyal USG incelemeleri patolojileri saptamak ve izlemekte önemlidir. Bununla birlikte tüm riskli pretermlere PK 36-40. haftalarda PVL açısından değerlendirme için kraniyal USG yapılması önerilmektedir (37). Periventriküler beyaz cevherin atrofisine bağlı ventrikülomegali PVL'nin geç bir bulgusu olabilir (33). Serebral palsi tanısı almış riskli pretermlerin %28'inde postnatal 28. günden önce USG bulgusu olmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalar manyetik rezonans incelemelerinin periventriküler beyaz cevher hasarını saptamakta daha duyarlı ve olumsuz nörogelişimsel sonuçlar için daha iyi bir gösterge olduğunu saptamışlardır (37). Gestasyon yaşı 23-30 haftalar arasında doğan pretermlerin terme ulaştıklarında çekilen kraniyal MR'larda %80 oranında anormal sinyal intensitesi saptanmıştır. Ancak klinik durumu stabil olmayan pretermlerde uygulama zorluğu, ulaşım gibi sorunlardan dolayı rutin MR çekilmesi önerilmemektedir. Riskli pretermlerde taburculuktan önce veya bulguları olan şüpheli çocuklarda tanıyı doğrulamak için çekilmesini öneren kurumlar vardır (33).

PVL olumsuz nörogelişimsel prognoz için bağımsız risk faktörüdür (37) ve 32. haftadan önce doğan pretermlerde bilişsel, davranışsal, motor ve duyuşsal sorunların esas nedenidir. ADDA pretermlerin yaklaşık %10'unda görülen serebral palsi, %50'sinde izlenen okul çağındaki öğrenme güçlüğü büyük oranda PVL'ye daha sonra PVHI'a bağlıdır. PVL alt ekstremitelerle ilgili motor aksonların bulunduğu periventriküler beyaz cevheri etkilediği için, özellikle alt ekstremitelerde anormal kas tonusu (spastisite) ve kas gücünde azalmaya neden olur. ROP dışında PVL de strabismus, nistagmus ve görme alanı defektlerine neden olabilir. Ağır PVL olan pretermlerde epilepsi gelişebilir (33). Parankimal lezyonlar veya ventriküler genişleme 6 yaşında mental retardasyon riskini arttırmaktadır (37).

## F.NEKROTİZAN ENTEROKOLİT (NEK)

Nekrotizan enterokolit yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en sık gastrointestinal acildir. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnsidansı merkezden merkeze ve aynı merkez içinde dönemsel olarak değişmektedir. Genel olarak ÇDDA bebeklerin %5-10'unda görülmektedir. Prematürite en önemli risk faktörüdür. Gestasyonel yaş azaldıkça NEK insidansı artmaktadır (39).

NEK ince ve kalın bağırsakların enflamasyonu ve nekrozuyla seyreder (17). Patogenezi tam aydınlatılamamıştır. Çeşitli faktörlerin (iskemi, luminal substratlar, enfeksiyon) mukozada yol açtığı hasara, savunma mekanizmaları immatür olan konağın verdiği abartılı yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Buna nedenle, hipoksi ve hemodinamik dengesizliğin, intestinal mukozal perfüzyonun ve oksijenizasyonun bozulmasına yol açarak NEK patogenezinde rol oynadığı kabul edilmiştir. Buna bağlı olarak, intrauterin büyüme geriliği, perinatal asfiksi, hipoksi, şok, umbilikal kateterizasyon, PDA, polisitemi, anemi, trombositoz, kan değişimi, indometazin ve metilksantin tedavisinin NEK sıklığını arttırdığı öne sürülmüştür. Ancak vaka kontrollü epidemiyolojik çalışmalar bu etkenlerin sadece yüksek riskli bir grup yenidoğanı tanımladığını ortaya çıkarmıştır. Gastrointestinal sistemin immatüritesi NEK riskini arttırdığı bilinen en önemli faktördür (39). İmmatürite, gastrointestinal motilitenin azlığı, sindirim yeteneğinin, intestinal bariyer işlevinin ve doğal bağışıklığın yetersiz oluşu demektir (17).

Doğumdan sonra yenidoğanın bağırsakları mikrobik kolonizasyon sonucu yoğun bir antijen yüküyle karşı karşıya kalır. Sharma ve ark. intestinal kolonizasyonun NEK üzerine etkisini araştırmıştır. İntestinal mikroekoloji (İM), besin maddelerinin emiliminde, yağ, karbonhidrat ve protein metabolizmasında, intestinal epitelyal bariyerin oluşmasında, doğal ve kazanılmış bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynar. İM'nin villuslarda anjiyojenezi uyardığı, bağırsaklarda yapım ve onarımı desteklediği gösterilmiştir. Enterik sinir sistemini uyararak intestinal motiliteyi geliştirdiği, enzim aktivitesini düzenlediği bildirilmiştir. İntestinal epitelyal bariyerin (İEB) görevi, mikrororganizmaların konağa geçişini engellemektir. İM, İEB üzerindeki reseptörler aracılığıyla antijenlere karşı hücre yanıtını düzenler. Belirli uyarılar hücrelerde gen ekspresyonunu etkileyerek koruyucu yanıtı, enflamatuar yanıtı veya apoptoza yol açar. Patojen bakteriler enflamatuar yanıtı uyarırken komensal bakteriler bazı nükleer faktörleri inhibe ederek enflamatuar yanıtı zayıflatırlar. İM, ayrıca düzenleyici T hücrelerini uyararak immünotoleransa neden olur. Bu immünotolerans yenidoğanda komensal bakterilerin kolonizasyonuna izin verirken patojenler, epitelyal lenfositler ve Paneth hücreleri tarafından temizlenir. Pretermelerde bu immünotoleransın

gelişmediği, antijenlere karşı abartılı bir enflamatuvar yanıt oluştuğu ve bu yanıtın NEK gelişmesinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Bunun nedeni, pretermelerde İEB'in biyokimyasal ve immün işlevlerindeki immatürite nedeniyle, komensal bakterilerin enflamatuvar yollar üzerindeki düzenleyici etkilerinin bozulmasıdır. Aynı zamanda intestinal motilitenin az oluşu, staz nedeniyle patojenlerin kolonizasyonuna katkıda bulunur. Mukus sekresyonunun ve bariyer işlevlerinin yetersiz olması patojenlerin temizlenmesini zorlaştırdığı gibi translokasyonu kolaylaştırır. Bu da enflamatuvar kaskadı başlatır (40).

Pretermelerde komensal bakterilerle (bifidobakteriler ve laktobasillus) kolonizasyon gecikir ve koloni sayısı daha azdır. Anne sütüyle beslenen pretermelerin bağırsaklarında patojenik bakteriler daha düşük oranda saptanmıştır. Bununla birlikte uzun süre yoğun bakımda kalan ve sayısız antibiyotiklere maruz kalan bu bebeklerde patojenlerin kolonizasyonu kaçınılmazdır. Patojen bakterilerin çoğalması ve invazyonu, enflamatuvar sitokinlerin salınmasına ve NEK'e neden olur (40). Pretermelerde Enterobakter, E. coli, Bacteroides, Enterokok, Streptokok, Stafilokok ve Klebsiella türleri ile kolonizasyon bildirilmiştir. Ancak NEK ile herhangi bir mikroorganizma arasında nedensel ilişki gösterilememiştir. Kan kültüründe en sık üretilenler E. coli, Klebsiella, Enterobakter, koagulaz negatif stafilokoklardır (13).

NEK olgularının önceden beslenmiş olmaları enteral beslenmenin NEK patogenezinde rol oynadığını düşündürmüştür. Kullanılan formulaların osmolalitesi, anne sütünde olan immunoprotektif faktörleri içermemesi, enteral beslenmeye başlama zamanının NEK gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Anne sütüyle beslenme, minimal dozlarda başlama ve yavaş arttırılmasının NEK insidansını azaltabileceği bildirilmiştir (39).

Histopatolojik incelemeler NEK'te en sık tutulan bölgenin terminal ileum, çekum ve çıkan kolon olduğunu göstermiştir. Ağır olgularda bağırsakların tümü etkilenebilir. En erken bulgu koagülasyon nekrozudur. Eşlik eden diğer bulgular bakteriyel çoğalma, enflamasyon ve onarıma ait değişikliklerdir. Bu bulgular, NEK'in iskemi ve doku kaybının yol açtığı enflamasyon ve ikincil bakteriyel invazyon sonucu olduğunu göstermektedir. İskemi ve reperfüzyon dönemlerinde yapımı artan serbest oksijen radikallerinin, TNF alfa gibi enflamatuvar mediyatörlerin nekroz ve ülserasyona yol açtığını destekleyen kanıtlar vardır (13). Özellikle trombosit aktive edici faktörün (PAF), hayvan deneylerinde NEK'e benzer iskemik bağırsak nekrozuna neden olduğu bildirilmiştir (39). Hastalık ilerledikçe bağırsak duvarı içinde bakterilerin neden olduğu submukozal ve subserozal gaz varlığı (pnömatozis intestinalis) tipiktir. Eğer nekroz tüm bağırsak tabakalarına yayılırsa perforasyon ve peritonit gelişir.

NEK genellikle doğum sonrası ilk iki haftada gelişir. Pretermelerde bu süre üç aya kadar uzayabilir. Başlangıç zamanı gestasyon yaşıyla ters orantılıdır (13). Gastrointestinal sisteme özgü bulgular beslenme intoleransı, safralı kusma, abdominal distansiyon ve kanlı defekasyondur. Sistemik bulgular ısı düzensizliği, apne ve hiperbilirubinemiden letarji, dolaşım bozukluğu, septik şok ve ölüme kadar değişebilir. Fizik muayenede batında hassasiyet, bağırsak seslerinde azalma, karın duvarında renk değişikliği olabilir. Laboratuvar bulguları sepsise benzer. Direkt batın grafisinde bağırsak duvarında gaz varlığını gösteren pnömatozis intestinalis patognomonik bulgudur. NEK modifiye Bell kriterlerine göre evrelendirilir. Evre I'de NEK şüphesi vardır. Klinik bulgular; gastrointestinal bulgular, apne ve ısı düzensizliğidir. Direkt batın grafisinde bağırsak anslarında dilatasyon görülür. Evre II, kesin NEK'tir. Klinik bulgulara batında hassasiyet, trombositopeni, metabolik asidoz eklenir. Direkt grafide, pnömatozis intestinalis, portal vende gaz görülebilir. Evre III, ilerlemiş NEK'tir. Önceki bulgulara ek olarak hipotansiyon, ağır asidoz, nötropeni, yaygın damar içi pıhtılaşma görülebilir. Perforasyon geliştiğinde direkt grafide pnömoperitoneum izlenir.

NEK şüphesinde enteral beslenme kesilir, nazogastrik dekompresyona alınır, üçüncü boşluğa kayıp ve artan sıvı gereksinimi nedeniyle uygun sıvı replasmanı yapılır. Hasta kardiyorespiratuar durum, asit-baz elektrolit dengesizliği, kanama diyatezi açısından yakın takip edilmelidir. Kültür için örnekler alındıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotikler başlanır. Kesin NEK'te en az 7-10 gün enteral beslenme yapılmaz bu nedenle total parenteral beslenme (TPN) gerekir (13). Perforasyon cerrahi girişim endikasyonudur. %20-30 oranında NEK başlangıcından itibaren ilk 48 saatte görülür (39). Batın distansiyonu giderek artan, ciltte eritem gelişen, kitle palpe edilen, medikal tedaviye rağmen genel durumu bozulan, grafilerde sabit bir genişlemiş bağırsak urvesi görülen bebeklerde perforasyon şüphesi vardır ve cerrahi girişim düşünülebilir. Cerrahi tedavi nekrotik bağırsağın rezeksiyonu ve eksternal ostomidir (13). Rezeksiyon ve ardından primer anastomoz da yapılabilir. Son yıllarda özellikle genel durumu kritik ADDA bebeklerde periton drenajı uygulanmaktadır. Ancak periton drenajı ile takip edilen bebeklerde mortalitenin arttığını (41) ve uzun dönem nörogelişimsel sorunların daha sık görüldüğünü (17) bildiren prospektif çalışmalar vardır.

NEK'in mortalitesi %15-30 arasında değişmektedir. Cerrahi gerektirenlerde %50'ye ulaşır (17). Gastrointestinal komplikasyonlar striktür, fistül, kısa bağırsak sendromu, malabsorpsiyon, kronik ishaldir. Uzun süre TPN kullanımına bağlı sepsis, tromboz, kolestatik sarılık görülebilir. Metabolik kemik hastalığı, yetersiz tartı alımı, merkezi sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu diğer komplikasyonlardır (39). ÇDDA bebeklerde, NEK tanısı olanlarda (evre II,II) olmayanlara göre uzun dönem nörogelişimsel sorunlar daha sık

görülmektedir. Cerrahi gerektiren bebeklerde risk daha da artar (17, 42, 43). Bu durum, enflamatuar sitokinlerin patogenezdaki rolüne, eşlik eden morbiditelere, beslenmenin aksamasına bağlanmaktadır (43). NEK, Bayley puanının <70 olması için bağımsız risk faktörüdür (44). Cerrahi gerektiren NEK, düzeltilmiş 18 ve 22. aylarda büyüme gelişme geriliği ve nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur. Medikal tedavi edilen NEK ile NEK tanısı olmayanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilememiştir (44). NEK sonrası morbidite ve nörogelişimsel prognoz için en önemli göstergeler, gestasyonel yaş ve cerrahidir (45). NEK ve sepsis ile ilişkili nörogelişimsel sorunların beyaz cevher hasarına bağlı olduğu bildirilmiştir (46). NEK gelişiminde rol oynayan enflamatuar sitokinlerin serebral beyaz cevher hasarına yol açtığı bilinmektedir. Cerrahi gerektiren olgular gerek ileri hastalık olmasına gerekse cerrahiye bağlı daha yüksek düzeylerde sitokinlere daha uzun süre maruz kalmaktadır (43). NEK'e bağlı perforasyon gelişen olgularda nörogelişimsel prognozun spontan intestinal perforasyon görülen olgulara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir (47). Enflamatuar sitokinlerin nörogelişimsel prognoza etkileri ile ilgili bilgi arttıkça immünomodulatuar tedaviler ön plana çıkmaktadır.

NEK'te en önemli risk faktörü prematürite olduğundan korunmada erken doğumların önellenmesinin payı büyüktür. Bunun yanında önerilen bazı koruyucu stratejiler vardır. Antenatal steroid tedavisi gastrointestinal maturasyonu indükleyerek NEK insidansını azaltmaktadır. ADDA bebeklerde tek başına anne sütüyle beslenme; inek sütü bazlı formula, hem anne sütü hem formula içeren beslenme ile karşılaştırıldığında NEK ve cerrahi gerektiren NEK sıklığını azaltmaktadır (48). Enteral beslenmenin çok yavaş başlanması ve artırılması önerilmektedir (39, 17). NEK ile ilişkili olduğu düşünülen faktörlerin çoğu özellikle PAF konsantrasyonunu artırarak enflamatuar kaskadı başlatmaktadır. Bu nedenle oral PAF antagonistlerinin NEK insidansını azaltacağı veya ilerlemesini önleyeceği düşünülmektedir (39). Başka bir yaklaşım ise intestinal kolonizasyonu modifiye etmektir. Bu amaçla probiyotik verilen ÇDDA bebeklerde NEK insidansının azaldığı gösterilmiştir. Ancak bakteriyemi ve sepsise neden olabileceğinden bu uygulamanın immunolojik sonuçları ve güvenliği açısından daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Yapılan bir meta-analizde probiyotik desteği alan ÇDDA bebeklerde NEK (%30 oranında azalma) ve mortalite riski daha düşük saptanmış; önemli bir yan etki bildirilmemiştir (49). Hangi türlerin ve suşların daha etkili olduğu, probiyotik ajanların canlı mı yoksa attenué mi olması gerektiği araştırılmaktadır. Alternatif bir yaklaşım ise bağırsaklarda doğal floranın oluşmasına yardım eden prebiyotik kullanımıdır. Prebiyotik verilen bebeklerde patojen kolonizasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Ancak NEK insidansına etkisi için henüz yeterli veri yoktur (17).

## G. SEPSİS

Sepsis yenidoğanlarda özellikle ÇDDA pretermelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. 1990'lerden itibaren yenidoğan yoğun bakımındaki gelişmeler erken başlangıçlı sepsisle ilişkili morbidite ve mortalite oranını düşürmüştür. Ancak pretermeler hem erken başlangıçlı sepsis (<72 saat) hem de hastane kaynaklı sepsis için risklidirler. Erken başlangıçlı sepsis oranı 1000 canlı doğumda 1-4 arası değişirken, doğum ağırlığı <1500g olanlarda %1.5 oranında görülür (50). Erken başlangıçlı sepsise en sık grup B streptokoklar neden olurken son yıllarda GBS'ye yönelik intrapartum antibiyotik profilaksisi kullanılması gram negatif mikrororganizmaları ön plana çıkarmıştır. Erken başlangıçlı sepsis için maternal risk faktörleri; tedavi edilmemiş genitouriner sistem enfeksiyonları, intrapartum ateş (>37.5°C), koriyoamniyonit ve uzamış membran rüptürüdür (>18 saat). Yenidoğana ait risk faktörleri; prematürite, düşük doğum ağırlığı, erkek cinsiyettir.

Prematürite neonatal sepsis için en önemli risk faktörüdür: 1) Maternal genital enfeksiyonlar preterm doğumun önemli bir nedenidir ve yenidoğana vertikal geçiş riskini artırır. 2) İntraamniyotik enfeksiyon gestasyonel yaş ile ters orantılıdır. 3) Pretermeler endotrakeal entübasyon, intravenöz ve diğer invaziv girişimlere daha uzun süre maruz kalırlar. 4) Pretermeler immatür bağışıklık sistemi nedeniyle bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyona açıktır. Pretermelerde kordon immünoglobülin G (IgG) düzeyi gestasyonel yaş ile doğru orantılıdır. Doğum ağırlığı <1500g olanlarda ilk haftalarda belirgin hipogamaglobülinemi görülür. Kompleman bileşenlerinin düzeyleri ve aktiviteleri pretermelerde düşüktür. Nötropeni pretermelerde ve intrauterin büyüme geriliği olanlarda sık gözlenir ve sepsis riskini artırır. Ayrıca nötrofillerin kemotaksi, adhezyon, agregasyon yetenekleri yetersizdir ve bu nedenle enfeksiyona yanıt gecikir. Sonuç olarak hem humoral hem de hücrel immün yanıt yetersizdir (51).

Preterm ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebekler doğumdan hemen sonra enfeksiyon için taranmalı ve gerektiğinde kültür sonuçları çıkana kadar ampirik antibiyotik ile tedavi edilmelidir. Erken başlangıçlı sepsis belirtileri doğumdan sonra ilk 24 saatte ortaya çıkar. Solunum sıkıntısı en sık görülen belirtidir. Genellikle fulminan seyirli çoklu sistem hastalığıdır. Kesin tanı pozitif kan kültürüdür. Kültürleri negatif olan buna rağmen uzun süreli (>5 gün) ampirik antibiyotik tedavisi alan ADDA bebeklerde NEK ve ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu durum, uzun antibiyotik kullanımının yenidoğanın intestinal kolonizasyonunu etkilemesiyle açıklanmıştır. İntestinal kolonizasyonun değişmesi dirençli bakteriyel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, NEK ve ölüm riskini arttırmaktadır (52). Bununla birlikte kan kültürlerinin teknik nedenlerden dolayı negatif geldiği bilinmektedir. Bu nedenle

sepsis tanısını destekleyecek diğer laboratuvar yöntemleri araştırılmaya devam etmektedir. Lökositoz, lökopeni, nötropeni, trombositopeni, CRP yüksekliği, metabolik asidoz, PT, PTT uzunluğu sepsisi düşündürülen bulgulardır. Mishra ve ark. CRP, prokalsitonin, CD11b, CD64, IL-6, IL-8, IL-1, TNF alfa ve lökosit adhezyon faktör düzeylerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değerlerinin umut vaad ettiğini bildirmiştir. Gelecekte moleküler yöntemlerin, sık görülen bir bakteriyel genom belirteci olan 16S rRNA problemlerinin kullanımı söz konusudur. Tüm bu çalışmaların, antibiyoterapiden hangi ADDA bebeklerin fayda göreceğini belirlemede klinisyenlere yardımcı olması beklenmektedir (52).

Geç başlangıçlı neonatal sepsis genellikle 1 haftadan sonra görülen enfeksiyondur. Term yenidoğanlarda görülen ve YDYBÜ'lerindeki pretermelerde görülen olarak iki grupta incelenebilir. İkinci grup için doğumdan 72 saat sonra görülen enfeksiyon olarak tanımlanır ve genellikle hastane kaynaklı enfeksiyonlardır. Doğum ağırlığı <1000g olan bebeklerin 1/3'ü en az bir kez geç sepsis tanısı almaktadır. ÇDDA bebeklerde geç başlangıçlı sepsisin %50'sinde etken koagülaz negatif Stafilokokus aureus, %18'inde gram negatif basiller, %12'sinde mantarlardır. Yine bu bebeklerde gram negatif enfeksiyonlarda mortalite %40, fungal enfeksiyonlarda ise %30'dur (50). Risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı (<750g), invaziv girişimler, uzamış mekanik ventilasyon, umbilikal ve santral venöz kateterler, enteral beslenmenin gecikmesi, parenteral beslenme ve lipid tedavileri, cilt ve mukoza bütünlüğünün bozulması, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, PDA, BPD, NEK, hastanede kalma süresinin uzamasıdır. Geç başlangıçlı sepsisin en sık nedeni kateterle ilişkili enfeksiyonlardır. Pnömoni ve menenjit diğer önemli enfeksiyonlardır (53, 50).

Yenidoğan sepsisinde antibiyoterapiye ek olarak destek tedavileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. 2004 yılında yapılan bir meta-analizde, intravenöz imünoglobülin G (IVIG) kullanımının şüpheli ve kanıtlanmış sepsiste mortalite oranlarını sınırdan azalttığı gösterilmiştir. Pahalı olması ve enfeksiyöz riskler taşıması nedeniyle rutin kullanıma girmemiştir. Ancak ciddi sepsisi olan pretermelerde tek doz kullanımını öneren kurumlar vardır. DDA bebeklerde profilaktik kullanımının geç başlangıçlı sepsis sıklığını %3-4 oranında düşürdüğü bildirilmiştir. Ancak genel mortaliteyi değiştirdiği gösterilememiştir. Preeklampatik anne bebeklerinde, intrauterin büyüme geriliği ve sepsisi olan nötropenik bebeklerde granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) kullanımının nötropeniyi düzelttiği ve mortaliteyi azalttığını öne süren çalışmalar vardır. Ancak rutin kullanımı destekleyen yeterli kanıt yoktur (50). Manzoni ve ark., flukonazol profilaksisinin ADDA bebeklerde kandida kolonizasyonu ve sistemik enfeksiyon sıklığını anlamlı olarak düşürdüğünü saptamıştır (54).

ADDA bebeklerde sepsis olumsuz nörogelişimsel prognoz ve büyüme geriliği için risk faktörüdür (53). Serebral palsi, görme ve işitme kaybı, tekrarlayan enfeksiyonları olan pretermelerde daha sık görülmektedir. Bu çocuklar Bayley ile değerlendirmede daha düşük puanlar almaktadır. Kranial MR incelemeleriyle yapılan çalışmalar postnatal enfeksiyonların ilerleyici beyaz cevher hasarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (46, 55). Glass ve ark. kültür pozitif enfeksiyonların beyaz cevher hasarını 8 kat arttırdığını saptamışlardır. Hasarın nedeni mikroorganizmaların doğrudan invazyonuna bağlı olabilir. Ancak çoğu hastada merkezi sinir sistemi enfeksiyonu saptanmamaktadır. Enfeksiyon ve iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında salınan proenflamatuvar sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin pre-oligodendroglial hücre hasarına, dolayısıyla beyaz cevher hasarına neden olduğu gösterilmiştir. Perinatal enfeksiyonların da benzer şekilde beyaz cevher hasarına yol açtığı öne sürülmüştür. Maternal koriyoamniyonitin kistik PVL ve serebral palsi için risk faktörü olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (55). Neonatal menenjit nozokomiyal sepsisin mortalite ve morbidite riskini arttıran önemli bir komplikasyondur. Nöromotor ve bilişsel fonksiyonlarda bozukluk, işitme kaybı riski yüksektir. Hidrosefali gelişebilir. ADDA bebeklerde sıklığı, klinik durumu stabil olmayanlarda lomber ponksiyon (LP) yapılması tercih edilmediği için tam bilinmemektedir. Kültür pozitif olan, antimikrobiyal tedaviye rağmen genel durumu düzelmeyen bebeklerde LP yapılması önerilir (56).

Sepsis, mortalite nedeni olması dışında hastanede kalış süresinin uzatır ve ÇDDA bebeklerin uzun dönem prognozunu olumsuz etkiler. Bu nedenle YDYBÜlerinde alınacak koruyucu önlemler büyük önem taşımaktadır. Korunmada en önemli faktör el temizliğidir. Sepsisten korunma için, mekanik ventilasyon süresinin kısaltılması, kapalı sistem aspirasyon, TPN solüsyonlarının laminar akımda hazırlanması, anne sütüyle erken enteral beslenme, kan alma işlemlerinin en aza indirilmesi önerilmektedir (50). Dirençli mikroorganizmaların gelişimini önlemek için antibiyotik kullanımı sınırlandırılmalıdır.

## H. HİPERBİLİRUBİNEMİ

Pretermelerde sıklıkla indirekt hiperbilirubinemi görülür. Fizyolojik düzeylerdeki bilirubinin yenidoğana olumsuz etkisinin olmadığı bilinmektedir. Ancak fizik muayenenin özellikle de pretermelerde, sarılığın saptanması için güvenilir olmadığını bilmek ve bilirubin düzeyi takibi, yenidoğanı yüksek bilirubin düzeylerinin nörotoksik etkilerinden korumak için önemlidir. Yenidoğanda total bilirubin düzeyi, bilirubin üretimi, transportu, karaciğerde hücre içine alınması, konjügasyonu, safraya ekskresyonu ve bağırsaklardan reabsorpsiyonu

basamaklarına bağlıdır. Yenidoğanda eritrosit volümü yüksek, yaşam süresi daha kısadır. İnefektif eritropoez artmıştır. Bu nedenle bilirubin üretimi daha fazladır. Bilirubinün konjugasyonu, ligandin düzeyi, üridin difosfoglukuronil transferaz enzim aktivitesi az olduğundan sınırlıdır. İntestinal motilitenin az olması, beta glukuronidaz aktivitesi, özellikle de enteral beslenmenin gecikmesiyle intestinal floranın oluşmaması enterohepatik dolaşımın artmasına neden olur. Bütün bu etkenler pretermelerde daha belirgindir; bu nedenle indirekt hiperbilirubinemi sıklığı ve nörotoksisite riski yüksektir. Asfiksi, sepsis, asidoz, hiperkarbi, hiperosmalilate, hipertansiyon kan beyin bariyerini bozarak; hipoalbuminemi, albumin için yarışan ilaç kullanımı bilirubinün serbest kalmasına neden olarak nörotoksisite riskini artırır. Pretermelerde bilirubinün albumine bağlanması daha kolay bozulur; bu nedenle total bilirubin düşük olsa bile, dolaşımdaki serbest bilirubin daha fazla olabilir. Pretermelerde fototerapi ve kan değişimi gerektiren bilirubin düzeyleri daha düşüktür; gestasyonel yaş ve doğum ağırlığına göre farklı belirlenmiştir. Prematürelliğe bağlı fizyolojik hiperbilirubinemi genellikle 3-4. günde başlar, 5-7. günde tepe yapar, 8-12 günde kaybolur. Bunun yanında ilk günlerde veya daha geç başlaması, hızlı yükselmesi, uzun sürmesi, direkt hiperbilirubinemi patolojik nedenleri akla getirmelidir. Hiperbilirubinemi kanama, sepsis veya nekrotizan enterokolit gibi diğer morbiditelerin habercisi olabilir.

Yüksek düzeylerde serbest konjuge olmayan bilirubin özellikle bazal ganglionlarda olmak üzere beyinde birikir ve çöker. Bilirubin sinirsel iletimi, mitokondriyal işlevleri bozar, hücrelerde apoptoza yol açar. Doğumdan sonra ilk haftada görülen bilirubin toksisitesinin akut belirtileri akut bilirubin ensefalopatisi olarak tanımlanır. İlk günlerde letarji, hipotoni daha sonra irritabilite, hipertoni, tiz sesli ağlama, ateş ve konvülziyonlar görülür. Bunu retrokollis ve opistotonus izler. Bilirubinün kronik ve kalıcı sekelleri için kronik bilirubin ensefalopatisi veya kernikterus terimi kullanılır. Ekstrapiramidal bulgular, işitme sorunları, bakış anomalileri, nöromotor retardasyon görülür (57, 58).

Nörogelişimsel prognoz için bilirubinün en yüksek düzeyi ve yüksek kaldığı sürenin önemli olduğu öne sürülmüştür. En riskli grup preterm bebeklerdir. Bu bebeklerde daha önceki yıllarda güvenilir olduğu düşünülen bilirubin düzeylerinde kernikterus, nöromotor retardasyon, serebral palsi bildirilmiştir. Tedavide total serum bilirubin düzeyi temel alınmaktadır. Ancak pretermelerde serbest (albumine bağlı olmayan) bilirubin, total bilirubine göre bilirubin toksisitesini öngörmeye daha güvenilir bir parametredir. Fakat klinik uygulamada ölçümü yapılamaması nedeniyle bilirubin albumin oranının kullanılmasını öneren çalışmalar vardır (59). Riskli bebeklerin taburculuk sonrası izleminde ABR testi (beyin sapı işitsel uyarılmış yanıt) ve kraniyal MR görüntüleme yapılması önerilmektedir.

## I. ANEMİ

Prematüre anemisi genellikle gestasyon yaşı 32 haftadan küçük pretermelerde postnatal 3-12. haftalarda ortaya çıkan düşük eritropoetin konsantrasyonu ile birlikte olan normositer normokrom anemi olarak tanımlanır. Doğumdan sonra yenidoğanın göreceli hipoksik bir ortamdan daha hiperoksik ortama geçmesi sonucu eritropoetin baskılanır. Buna bağlı olarak eritropoez azalır, hemoglobin konsantrasyonu ve eritrosit sayısında düşme olur. Pretermelerde bu düşüş daha erken ve daha hızlı olur. Genel olarak pretermelerde 4-8. haftada hemoglobin düzeyleri 6.5- 9g/dl arasındadır. Bazı bebekler 7g/dl kadar düşük hemoglobini tolere ederler, bazılarında ise solukluk, taşikardi, taşipne, hareketlerde azalma, apne, beslenme intoleransı ve tartı alamama gibi belirtiler ortaya çıkar. Prematüre anemisi eritrosit yaşam süresinin term bebeklere göre daha kısa olması, yetersiz eritropoetin yanıtı, hızlı büyümeye bağlanmaktadır. Buna bir de pretermelerde sık kan örneklemesi yapılması ve demir depolarının az olması eklenir. Semptomatik bebeklerde ve septik, ağır kardiyopulmoner hastalığı olan pretermelerde dokulara oksijen sunumunu artırmak için transfüzyon gereklidir. Apne, büyümede gecikme gibi komplikasyonlara yol açmamak için hematokrit izlemi yapılmalıdır. Alınacak önlemlerle anemiden korumanın transfüzyona göre riski, maliyeti daha düşüktür (60).

## J. APNE

Apne, 15-20 saniyeden uzun süren ve çoğu kez bradikardi (kalp tepe atımı <100/dk) ve/veya hipoksemi (PaO<sub>2</sub> <50mmHg veya SaO<sub>2</sub> <%85) ile birlikte olan solunum durmasıdır. Prematüre bebeklerde solunum merkezinin depresyonuna (hipoglisemi, menenjit, ilaç etkisi, perfüzyon bozukluğu) ya da ventilasyon bozukluğuna (solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, fetal dolaşımın devam etmesi) yol açan durumlarda apne görülebilir. Bunun dışında belirli bir nedene bağlı olmayan apne, prematürenin idiyopatik apnesi olarak tanımlanır. Term bebekler hipoksiye hiperventilasyon ile yanıt verir. Buna karşın küçük pretermelerde hipoksi apneye yol açabilir. Apne, santral, obstrüktif ve mikst tip olmak üzere üç şekilde görülebilir. Obstrüktif apne pretermelerde ağız ve burun boşluğundaki sekresyonlara, boyun pozisyonuna, gastroözofageal reflüye bağlı gelişebilir ve %10-20 oranında görülür. Santral apne, immatürite nedeniyle solunum merkezinin yeteri kadar uyarılamamasına bağlı oluşur. Mikst tip ise en sık görülen şeklidir (13). Prematürelerde apne nedenleri (13,61):

1. Santral sinir sistemi ile ilgili: Asfiksi, İVK, konvülsiyon, ilaç etkisi, malformasyonlar.
2. Solunum sistemi ile ilgili: Üst hava yolları obstrüksiyonu, RDS, pnömoni, pnömotoraks.
3. Dolaşım sistemi ile ilgili: Kalp yetmezliği, anemi, hipotansiyon, şok.
4. Metabolik: Hipoglisemi, hipokalsemi, hipo-hipernatremi, hiperamonyemi, organik asidemi

5. Hipo-hipertermi.
6. Enfeksiyöz: Sepsis, menejit, NEK, RSV enfeksiyonu.
7. Gastrointestinal sistem ile ilgili: Gastroözofageal reflü, perforasyon.

Apnenin sıklığı gestasyonel yaş ile ters orantılı olarak artmaktadır. Gestasyon yaşı <28 hafta olan bebeklerin hemen hemen tamamında görülür (62). Prematüre apnesi genellikle yaşamın 2-7. günleri arasında ortaya çıkar. Sorunsuz görünen bir pretermde ikinci haftadan sonra başlayan apne altta yatan ciddi bir hastalığa bağlı olabilir. Sık ve ağır bradikardinin eşlik ettiği apne serebral dolaşım bozukluğuna neden olabilir (13). ÇDDA bebeklerde hastanede yatış süresince apne kaydedilen günlerin sayısı arttıkça nörogelişimsel testlerde daha düşük puanlar elde edildiğini bildiren çalışmalar vardır. Bu durum sık hipoksik ve bradikardik atakların beyinde hasara neden olmasıyla açıklanmaktadır (63). Sık apne öyküsü olan pretermeler nörogelişimsel sorunlar açısından riskli kabul edilmeli ve izlenmelidir. Apne ataklarının genellikle bebeğin ısı kontrolünün ve beslenme düzeninin olgunlaştığı PK 38. haftada geçmiş olması beklenir. Bundan önce riskli bebeklerin apne için yakın monitorizasyonu önerilmektedir. Gerekirse evde monitorizasyonu sağlanmalı, aile bilgilendirilmelidir (61).

#### K. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ (ROP)

Prematüre retinopatisi (ROP) retinanın vasküler proliferatif bir hastalığıdır ve pretermelerde körlüğün önemli bir nedenidir. Sıklığı gestasyonel yaş azaldıkça artar. Doğum ağırlığı <1250g olanlarda %65, <1000g doğanlarda %80 oranında görülmektedir (64).

Temel nedeni retinanın tamamlanmamış vaskülarizasyonudur. Sklera ve koroid oluştuktan sonra retinanın bileşenleri, sinir lifleri, gangliyon hücreleri ve fotoreseptörler gözün arkasındaki optik diskten perifere doğru göç ederler (64). Retinal damarlar, optik diskten perifere doğru 16. gestasyonel haftada göç etmeye başlarlar. Nazal ora serrataya 36. haftada, temporal ora serrataya 40. haftada ulaşırlar. Anjiyojenez, vasküler ve avasküler retina sınırında oksijene bağımlı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve oksijenden bağımsız insülin büyüme faktörü-1 (İGF-1) etkisiyle yönetilir. Normal gelişim sırasında retinanın kalınlaşması metabolik gereksinimin artmasına, bunun sonucunda gelişen fizyolojik hipoksi VEGF salınımına yol açar. Böylece vasküler yapıların gelişmesi sağlanır (65). Bu sırada oluşacak bir hasar çeşitli yapısal ve moleküler değişikliklere neden olur. ROP patogenezinde akut dönemde vaskülogenezde duraksama saptanmıştır. Vasküler retinadan avasküler retinaya geçiş zonu yerine damarlanmanın aniden bittiği bir çizgi izlenir. Bu çizgide mezankimal ve endotelial hücrelerin çoğaldığı bir kabarıklık oluşur. Buradan hücre

bölünmesi ve farklılaşması tekrar başlayabilir, normal vaskülarizasyon devam edebilir veya retina düzleminden çıkarak vitre içine anormal vasküler proliferasyon gelişebilir. Bu neovaskülarizasyon sikatris oluşmasına, traksiyona ve retina dekolmanına neden olabilir (66).

Patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır. Yüksek oksijen konsantrasyonunun vazokonstriksiyona ve serbest oksijen radikalleri aracılığıyla hücre hasara yol açtığı düşünülmektedir (66). Preterm bebek doğumla birlikte intrauterin ortama göre hiperoksik olan bir ortama gelir. Doğumhanede ve YDYBÜ'ndeki bakım sırasında solunan oksijen konsantrasyonunun yüksek olması VEGF salınımını ve retinal endotelial hücre proliferasyonunu baskılar. Vaskülogenezde duraksamaya rağmen periferik avasküler retinadaki nöral yapılar gelişmeye devam eder. Metabolik ihtiyaçları artar. Bu sırada, ADDA bebeğin akciğer hastalığına ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak gelişen hiperoksi, hipoksi ve hipotansiyon retinal hipoksiye ve hücrelerde iskemik hasara neden olur. Buna bağlı olarak avasküler retinadan VEGF salınımı artar. Tam açıklanamayan yapısal ve moleküler değişiklikler ve hücreler arası iletişimdeki anormallikler nedeniyle aşırı VEGF salınımı anormal vasküler proliferasyona yol açar. Retinadan vitre içine doğru yeni damarlar oluşmaya başlar. Bu damarlar daha geçirgen olduğu için ödem ve kanama oluşur. Bunu sikatrizasyon izler. Yoğun ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon retinal ayrışmaya ve görme kaybına yol açabilir (64).

ROP oluşmasında en önemli faktör prematürite ve bununla ilişkili retinal immatüredir. Yapılan çalışmalar uzun süre yüksek oksijen kullanımının ROP ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer risk faktörleri RDS, apne, enfeksiyon, PDA, dolaşım bozukluğu, asidoz, anemi, kan transfüzyonu ve İVK olarak düşünülmektedir. Genel olarak gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı ne kadar düşük ve bebek ne kadar hastaysa ROP riski o kadar yüksektir (66).

Uluslararası ROP Sınıflamasına göre ROP, yer (zon), yaygınlık (saat kadranları), şiddet (evre) ve “artı hastalık” varlığına dayanarak tanımlanır. Hastalığın yeri optik disk merkez alındığında iç içe geçmiş üç bölgeye göre belirlenir. Zon III periferik retinayı belirler. ROP şiddeti 5 evrede sınıflanır:

Evre 1: Vasküler ve avasküler retinayı ayıran demarkasyon hattı

Evre 2: Demarkasyon hattı üzerinde gelişen kabarıklık

Evre 3: Kabarıklık üzerinden retina dışına fibrovasküler proliferasyon

Evre 4: Kısmi retina dekolmanı (A: Makulayı içermeyen, B: Makulayı içeren)

Evre 5: Total retina dekolmanı

Arka kutupta vasküler dilatasyon ve kıvrılma ile tanımlanan “artı hastalık” daha ağır ROP ile ilişkilidir.

Tanı, yüksek riskli pretermelerde doğru zamanda tarama amaçlı, tecrübeli bir oftalmolog tarafından yapılan muayeneler ile mümkündür. Doğum ağırlığı <1500g olan, gestasyon yaşı <32 olan tüm pretermeler, doğum tartısı >1500, gestasyon yaşı >32 hafta olup oksijen gereksinimi devam eden, klinik seyirdeki sorunlar nedeniyle yüksek risk taşıyan bebekler ROP için taranmalıdır. İlk muayene kronolojik yaş 4 hafta veya postkonsepsiyonel yaş 31 hafta olduğunda yapılmalıdır (65).

Tedavi için en uygun zamanı belirlemek için yeni tanımlamalar yapılmıştır (64). Tip 1 (eşik) ROP; zon 1'de ROP ve artı hastalık olması veya evre 3 ROP ve/veya artı hastalık olması veya zon 2'de evre 2-3 ROP ve artı hastalık olmasıdır. Tip 2 (eşik öncesi) ROP; zon 1'de artı hastalık olmadan evre 1-2 ROP veya zon 2'de artı hastalık olmadan evre 3 ROP olmasıdır (64). Tip 1 ROP tanılı tüm hastalarda periferik retinal ablasyon düşünülmelidir. Tip 2 ROP tanılı hastalar yakın takip edilmeli, tip 1'e ilerleme olduğunda tedavi edilmelidir. Günümüzde lazer fotokoagülasyonu tercih edilen tedavi yöntemidir (66). Son yıllarda anti VEGF monoklonal antikor tedavisi ile olumlu sonuçlar alınmıştır. Endikasyonları ve kullanım şekli üzerine araştırmalar devam etmektedir (67, 68).

Evre 1 ve 2 ROP tanılı bebeklerin çoğunda spontan regresyon görülür. Evre 3'te regresyon olabilir veya Evre 4-5'e ilerleyebilir. Kriyoterapinin etkinliğinin araştırıldığı CRYO-ROP çalışmasında <1250g doğan pretermelerde %65 oranında ROP saptanmıştır. %25'inde evre 1 ROP, %22'sinde en fazla evre 2 ROP görülmüştür. %18'inde tip 2 ROP, %8'inde tip 1 ROP'a ilerleme izlenmiştir. ROP tanılı bebeklerde ileri miyopi, anizometri, strabismus, ambliyopi, astigmat, geç retina dekolmanı ve glokom riski artmıştır. Sikatriyel hastalık ilerki yıllarda retina dekolmanı ile ilişkilidir. Makulanın etkilenmediği evre 4 ROP durumunda iyi görüş şansı artar. Retina dekolmanı olduktan sonra cerrahiden sonra bile prognoz kötüdür ancak bir miktar görme korunabilir (64).

Tüm teknolojik gelişmeler ve bakımdaki yeniliklere rağmen ROP görülmeye devam etmektedir. En önemli korunma prematüritenin önlenmesidir. Profilaktik E vitamini, parlak ışığa maruziyetin önlenmesi üzerine yapılan çalışmalar sonuçsuz kalmıştır. Hedef oksijen saturasyonlarının ayarlanmasıyla mortalite, BPD ve nörolojik sekel riskini artırmadan ağır ROP sıklığının azaltılabileceği öne sürülmüştür (64). Ancak yapılan çalışmalarda 12. ayda nörogelişimsel sorunlar açısından bir fark bulunmamıştır. 28. gestasyonel haftadan önce doğan pretermelerde, oksijen saturasyon hedefleri %87-97 yerine %85-93 olarak alındığında ağır retinopati sıklığının azaldığı gösterilmiştir. (17). Ancak tek başına oksijen düzeylerinin monitorizasyonu ROP'un kontrol altına alınmasında yeterli değildir (66).

## L. PREMATÜRE HİPOTİROKSİNEMİSİ

Fetal tiroid bezi 10-12. haftada iyodu konsantre etmeye ve iyodotironin sentezlemeye, fetal hipofiz tiroidi uyarıcı hormon (TSH) salgılamaya başlar. Ancak hipotalamo-pituiter-tiroid (HPT) aks aktivitesi bu dönemde düşüktür. 20. haftadan sonra TSH ve serbest tiroksin (T4) düzeyleri ayrıca T4/TSH oranı giderek yükselir. Bu durum HPT akstaki negatif geri bildirim kontrolünün olgunlaştığını düşündürür. Tüm gebelik boyunca maternal T4 plasentadan geçer ve fetal beyin gelişiminde rol oynar. Fetal T4 sentezi başlamadan önce beyinde tiroid hormon reseptörleri gösterilmiştir. Serumda T3 düşükken T4 serebral kortekste lokal olarak T3'e çevrilir ve kullanılır (69, 70, 71).

Doğumda yenidoğanın soğuk çevre ile teması sonucu TSH düzeyi hızla yükselir. Bunun sonucu olarak T4 ve T3 düzeyleri artar ve doğumdan 5 hafta sonra erişkin değerlerine düşmeye başlar. Pretermelerde ise doğumdan sonra T4, T3 ve serbest T4, HPT aks immatüritesine bağlı olarak daha az yükselir. 28 gestasyon haftasından önce doğanlarda serbest T4 yanıtı görülmeyebilir. T4 düzeyi gestasyonel yaş ve doğum tartısı ile doğru orantılıdır (72). DDA pretemlerin çoğunda görece tiroksin eksikliği vardır.

Prematürenin geçici hipotiroksinemisi tipik olarak T4 düzeyinin düşük, serbest T4, TSH düzeylerinin normal olduğu bir durumdur (72). 30. gestasyonel haftadan erken doğan bebeklerin %50'sinde görülür. sT4 ve TSH düşük de bulunabilir. Tirotropin salgılatıcı hormona (TRH) TSH ve T4 yanıtının normal bulunması bu durumun, HPT aksın immatüritesine bağlı olduğunu düşündürür (69). Pretemlerde morbidite sıklığı T4, T3, TSH değerlerinde düşmeyle ilişkili bulunmuştur (73). İlk haftalarda T4 düzeyi düşük bulunan pretermelerin genel durumu düzeldikçe T4 düzeyi yükselmeye başlar. Serbest T4 daha az etkilenmektedir (74). Bu durum erişkinlerde görülen hasta ötiroid sendromuna benzetilmektedir (73). Yine bu morbiditelere bağlı olarak ilaç kullanımının özellikle dopamin ve steroidin, tiroid hormonlarını etkilediği bilinmektedir (75, 76, 77). Ayrıca maternal otoimmün hastalık, iyotlu dezenfektanlara maruz kalma geçici hipotiroksinemiye neden olabilir. Hipotalamik veya panhipopituatirizm ile giden hipotiroidide hipoglisemi, mikrofallus görülür. Pretermelerde ayrıca doğumdan 3-7 hafta sonra yükselen TSH ve düşük T4 ile giden primer hipotiroidi de görülebilir (72). Özellikle 28. gestasyonel haftadan önce doğan pretermelerde HPT aks immatüritesine, morbiditelere ve maternal T4 desteğinin kaybına bağlı tiroid bozuklukları görülebilmektedir (74).

Tiroid hormonları beyin gelişiminde ve fonksiyonlarında kritik bir role sahiptir. Maternal T4'ün fetal beyin gelişiminin geç dönemlerinde gerçekleşen hücre göçünü, hücreler arası bağlantıları ve serebral korteksin hücrel organizasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Bu

nedenle maternal T4 desteği daha HPT aks yeterince olgunlaşmadan kesilen pretermilerin nörogelişimsel sorunlar yaşayacağı öne sürölmüştür (71). Son yıllarda pretermelerde yenidoğan döneminde hipotiroksineminin İVK, periventriküler beyaz cevher hasarı, serebral palsi, nörogelişimsel sorunlar ve ölümlle ilişkili olduğunu gösteren yayınlar artmıştır. Düşük serbest T4 düzeyinin tiroid hormon replasmanıyla tedavi edilmesi önerilmektedir (72). T4 düşük, serbest T4, TSH normal olan 28. gestasyon haftasından küçük doğan bebeklerde ise tiroid hormon replasmanının, mortaliteyi veya morbidite sıklığını düşürdüğü, uzun dönemde nörogelişimsel prognozu iyileştirdiği gösterilememiştir (72, 73, 78). Bu nedenle prematürenin geçici hipotiroksinemisinin nörogelişimsel sorunlar için, eşlik eden diğer faktörlerden bağımsız bir etken olup olmadığı ve tedavi gerekip gerekmediği tartışılmaya devam etmektedir (72, 74).

#### O. PREMATÜRE OSTEOPENİSİ/ PREMATÜRENİN METABOLİK KEMİK HASTALIğI

Osteopeni görüntüleme yöntemleriyle izlenen kemik dansitesinde azalma olarak tanımlanır. Kemik mineralizasyonunda yetersizliğe bağlıdır. ÇDDA bebeklerde sık görölmektedir. Mineral desteği yapılmadan önceki dönemlerde ADDA bebeklerin yarısında radyolojik bulguların olduğu bildirilmiştir (79). Prematüre osteopenisinin temel nedeni kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) eksikliğidir. Üçüncü trimesterdeki hızlı büyüme için gereken destek anneden yaklaşık 120mg/kg/gün Ca ve 60mg/kg/gün P alımı ile sağlanmaktadır. Bu desteğin doğum sonrası karşılanmadığı durumlarda kemiklerde yetersiz mineralizasyon görölr. Özellikle 28. gestasyonel haftadan önce doğan pretermelerde, uzun süre parenteral beslenenlerde, furosemid ve steroid kullananlarda, SGA bebeklerde, annesinde D vitamini eksikliği olanlarda daha sıktır. Klinik bulgular, solunum yetmezliği, ventilatörden ayrılamama, hipotoni, patolojik kırıklar, bunlara bağlı ağrı, lineer büyümede azalma, frontal çıkıklık, geniş ön fontanel, suturalarda ayrışma, kraniotabes, raştik rozari, Harrison oluğu, diz, el ve ayak bileklerinde genişlemeyi içerir. Tanıda düşük P (<3.5mg/dl) ve artmış alkalen fosfataz (ALP >800) düzeyleri önemlidir. Hızlı büyümeyle ilişkili ALP yüksekliğini osteopeniye bağlı patolojik yükseklikten ayırmak güçtür. Burada düz grafi yardımcı olur. DEXA tanıda önemli bir araç olmasına rağmen taramada kullanımı sınırlıdır. Osteopeniden korumak için özellikle ÇDDA bebeklerde doğumdan sonra Ca başlanmalı, Ca, P, ALP düzeylerine göre Ca ve P desteği düzenlenmelidir. Korunmada 400 IU/gün D vitamini desteğinin yeterli olduğu gösterilmiştir. Enteral beslenmede anne sütüne ek olarak Ca, P desteği yapılmalıdır. Bu desteğe bebek 2000g ağırlığa ulaşıncaya kadar devam edilmesi önerilmektedir (79, 80).

## 2.2. AŞIRI DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL PRETERMLERİN İZLEMİ

Preterm doğum sıklığının ve ADDA pretermilerin sağkalım oranlarının artmasıyla özgün izlem programlarına ihtiyaç duyan bebekler çoğalmaktadır. ADDA bebekler, prematüriteye bağlı birçok medikal ve gelişimsel sorunla karşı karşıya kalırlar (81). Bu nedenle bu bebeklerin izlemi sağlıklı term bebeklerin izleminden çeşitli açılardan farklılıklar taşır. Bu bebekler YDYBÜ'nden taburcu olurken devam eden ve daha sonra erken dönemde ortaya çıkabilecek medikal sorunları, beslenmeleri, büyümeleri, nörolojik gelişmeleri, oluşma olasılığı olan işlevsel kayıpları açısından yakın izlenmelidir. Sorunların azaltılabilmesi veya önlenmesi için erken dönemde uygun birimlere yönlendirilmeli ve desteklenmelidir (82).

İzlem programları, yüksek riskli yenidoğanların tanı, tedavi ve bakımının yürütüldüğü YDYBÜ'lerinin vazgeçilmez bir uzantısı olmalı, bebeklerin bu dönemdeki biyolojik ve sosyal risklerini en iyi bilen yenidoğan ekibi tarafından başlatılmalıdır. İdeal izlem programları sağlıklı çocuk izleminin tüm gereksinimleri yanında her türlü medikal, sosyal ve eğitim destek programlarını, erken taburculuk döneminde ev ziyaretlerini, aile destek gruplarını, erken çocukluk çağı gelişimsel destek uygulamalarını içerir (82). Bunun yanında izlem programları, ülkelerin sağlık alanındaki alt yapısına ve kaynaklarına göre şekillenmelidir. Dünyada farklı YDYBÜ'leri farklı çözümler üretmişlerdir. Genel sağlık izlemi için pediatriklerden destek alan ve özellikle nörogelişimsel izlem odaklı programlar vardır. İsveç'te Sachsska Children's Hospital, izlem programında 28 haftadan küçük pretermeleri terme ulaştıklarında, düzeltilmiş 1-2 ay, 4-5 ay, 10-12 ay, 18 ay, 30 ay, 36 ay ve 5 yaşta değerlendirmektedir. ABD'de Boston Children's Hospital, 32 haftadan küçük doğan pretermeleri taburculuk sonrası ilk iki hafta içinde daha sonra 6 ay aralıklarla 4 yaşına kadar izlemektedir. Gelişimsel izlem programlarının ana amacı, ADDA bebeklerin gelişiminin desteklenmesi ve işlevselliğinin iyileştirilmesidir. Aynı zamanda ailenin de bu süreçte aktif rolünü sağlamaktır. Bu nedenle izlem ekibinin prematüriteyle ilişkili sorunlara yaklaşımda, nörolojik ve bilişsel değerlendirmede, karmaşık medikal, motor ve bilişsel sorunları olan çocukların tedavisinde tecrübeli; gerekli programlara ulaşım konusunda bilgili olması gerekir. Önerilen ekip üyeleri programın içeriğine göre değişmekle birlikte pediatrik (gelişimsel pediatrik, neonatolog, pediatrik nörolog, asistan), fizyoterapist, psikolog, diyetisyen, konuşma terapisti, meslek terapisti, pediatrik hemşire, sosyal danışman, tıbbi sekreterdir (81). Ülkemizde yüksek riskli pretermelerin her yönüyle izlemini yenidoğan izlem poliklinikleri üstlenmektedir. Çocuk Nörolojisi, fizyoterapistler ve çocuk gelişim

uzmanlarından destek alınmaktadır. Gelişimsel pedyatristlerin sayısı arttıkça izlemdeki rolleri de artacaktır.

İzlem programları, yüksek riskli pretermilerin sağlık durumlarının optimal duruma getirilmesinde, YDYBÜ'nde ve sonrasında medikal bakımın iyileştirilmesinde geri bildirim sağlaması açısından önemli bir role sahiptir.

## A. MEDİKAL SORUNLAR

1) Solunum sistemiyle ilgili sorunlar: ADDA pretermelerde %35-46 oranında bronkopulmoner displazi görülmektedir. Evde oksijen ihtiyacı devam eden bebeklerin sayısı artmaktadır. Ağır BPD tanılı bebekler taburcu edilirken trakeostomize ve ventilatöre bağımlı olabilir. BPD tanısı almış bebeklerde viral enfeksiyonlar sonrasında reaktif hava yolu hastalığı iki kat daha sık görülür. Bu bebekler ayrıca beslenme sorunları, gastroözofageal reflü, tartı alamama ve nörogelişimsel sorunlar için de risklidirler. ÇDDA pretermelerin ilk yıl tekrar hastaneye yatma sıklığı 4 kat daha fazladır ve %60'ında okul çağına kadar en az bir kez yatış öyküsü vardır. Yatışların en sık nedeni solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Respiratuar sinsisiyal virus (RSV) özellikle BPD tanılılar olmak üzere tüm pretermelerde en sık bronşiyolit ve pnömoni nedenidir. Bu nedenle Amerikan Pedyatri Akademisi 28-32. gestasyonel haftalar arası doğan pretermelerin en az 6 ay, 28 haftadan küçük doğan pretermelerin en az bir yıl RSV sezonu boyunca palivizumab profilaksisi almasını önermektedir. Bunun yanında 6. aydan sonra influenza aşısı da önerilmektedir. Ailelerin solunum yolu enfeksiyonları açısından bilinçlendirilmeleri önemlidir. El yıkama, enfeksiyonu olan kişilerden, sigara dumanından koruma en kolay ve etkin önlemlerdir (81). Gerektiğinde bebekler Çocuk Göğüs Hastalıkları uzmanına yönlendirilmelidir. ADDA pretermelerde apne, ailenin dikkat etmesi gereken bir başka sorundur.

2) Aşılama: Pretermeler takvim yaşına göre rutin pediyatrik aşı programına uygun olarak aşılanmalıdır. BCG aşısı ülkemizde genellikle bebekler 2500g'a ulaştığında yapılmaktadır (82). Hepatit B aşısının bebeklerin medikal durumu stabil olunca postnatal 30. günde veya taburcu olurken yapılması önerilir. RSV profilaksisinin yanında pretermelerin influenza, pnömokok ve rota virus aşılarının yapılması da önerilmektedir.

3) Büyüme ve beslenme: ÇDDA pretermelerin bazılarında intrauterin, çoğunda doğum sonrası akut sorunlar sırasında yetersiz beslenme, beslenme intoleransı, morbiditelerle birlikte artan kalori ihtiyacına bağlı neonatal büyüme geriliği görülür (82). Bronkopulmoner displazi,

tekrarlayan enfeksiyonlar, NEK sonrası malabsorpsiyon en belirgin nedenlerdir. 24-29. gestasyonel haftalar arası doğan bebeklerin çoğunun tartısı taburculukta aynı postkonsepsiyonel yaşa göre 10. persentilin altında kalmaktadır. Büyüme biyolojik sorunlar, genetik potansiyel ve intrauterin programlanmayla ilişkili olduğu kadar beslenmeden de etkilenir. Yetersiz alımın ve doğum ağırlığını yakalama süresinin uzamasının payı büyüktür. Bu nedenle postnatal 21. günde doğum ağırlığını yakalayamayan ÇDDA pretermilerin beslenme programlarının gözden geçirilmesi önerilir. Bu amaçla erken agresif beslenme desteğinin önemi üzerinde durulmaktadır. Birçok çalışma erken nutrisyonel eksikliğin uzun dönem nörogelişimsel sonuçları olumsuz etkilediğini göstermiştir. Beyin gelişiminin hassas olduğu bir dönemde malnutrisyon, beyin volümünde azalmaya, öğrenme güçlüğü, hafıza ve davranış sorunlarına neden olmaktadır. Yetersiz beslenme doğrudan beyin gelişimini etkilemekle birlikte immün sistemi, enfeksiyonlara karşı direnci, akut ve kronik akciğer sorunları sonrasında iyileşmeyi etkilediği için normal büyüme ve nörogelişime engel olmaktadır (83). Malnutrisyon genel sağlığı etkilediği gibi çocuğun enerji düzeyinin düşük olmasına dolayısıyla motor gelişiminin gecikmesine neden olur. Bu bebeklerde beyin büyümesindeki gerilik baş çevresinin normali yakalayamamasına yansır.

ADDA pretermelerde büyüme geriliğinin nörogelişimsel sorunlara yol açtığı bildirilmiştir. Ehrenkranz ve ark. YDYBÜ yatışı sırasında büyüme hızının düzeltilmiş 18-22. aydaki büyüme ve nörogelişimsel sonuçları olumlu yönde etkilediğini göstermiştir (83). Doğumla taburculuk arasındaki büyümenin uzun dönem motor gelişimle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bilişsel gelişim doğum ağırlığıyla ölçülen intrauterin büyüme, erken neonatal tartı alımı ve taburculuk sonrası baş çevresi büyümesiyle ilişkili bulunmuştur. Erken neonatal tartı alımının iyileştirilmesinin nörogelişimsel sonuçlar üzerine olumlu katkısı olabileceği öne sürülmüştür (84).

ADDA pretermeler taburcu olduktan 7-10 gün sonra mutlaka kontrole çağrılmalı; ev ortamına uyum, beslenme, büyüme ve ailenin performansı değerlendirilmelidir. Bu bebeklerde erken dönemde uygunsuz oral uyarılara bağlı anormal veya gecikmiş oral motor gelişim ve beslenme güçlükleri görülebilir. Nörolojik sekeli olan bebeklerde emme yutma disfonksiyonu olabilir. Gastroözofageal reflü beslenmede zorlanmaya neden olabilir. Büyüme standart büyüme eğrilerinde düzeltilmiş yaşa göre takip edilmelidir. Genellikle 2 yaşına kadar düzeltilmiş yaş kullanılmakla birlikte 3 yaşa kadar uzatılmasını öneren uzmanlar vardır. ADDA pretermeler genellikle en alt persentil eğrisine yakın ve buna paralel bir büyüme sergilerler. Büyüme eğrisinde düzleşme veya düşüş izlendiğinde beslenmenin tekrar değerlendirilmesi önemlidir. Gerektiğinde aileler çocuk gastroenteroloji veya endokrinoloji

bilim dallarına yönlendirilmelidir. Genellikle baş çevresinde ilk yaş, boy ve tartıda 2-3 yaşta büyüme yakalama beklenir. Ancak yakalamayı yapamayan pretermeler vardır. SGA bebeklerde AGA bebeklere göre büyüme yakalama daha az görülür (82).

ÇDDA pretermeler, demir eksikliği anemisi için risklidir; bu nedenle 12-15 ay demir desteği önerilir. Uzun süre parenteral beslenme uygulananlarda malabsorpsiyona bağlı kalsiyum, fosfor, D vitamini eksikliği ve osteopeni görülebilir.

Optimal beslenme normal büyüme ve nörolojik gelişim için gereklidir. Erişkin dönemdeki sağlığı da etkilemektedir. Pretermelerde anormal gelişimsel programlanmaya bağlı olarak diyabet ve hipertansiyon daha sık görülmektedir. Bu nedenle beslenme planı tüm büyüme parametrelerinde normali yakalamayı hedeflerken hızlı ve aşırı tartı alımını önleyecek şekilde yapılmalıdır. Büyüme, fiziksel, nörolojik ve çevresel iyilik halinin bir göstergesidir. Yakın takip edilmeli, normalden sapmalar ciddiye alınmalıdır (81).

## B. NÖROGELİŞİMSEL SORUNLAR

ADDA pretermelerin mortalite oranlarının düşmesiyle nörogelişimsel sorunları olan bebeklerin sayısı artmaktadır. Yenidoğan yoğun bakımın amacı tek başına sağkalımdan çok ağır morbidite olmadan sağkalımı ve ağır nörogelişimsel bozukluğu olmayan çocukların sayısını arttırmak olmalıdır. Günümüzde pretermelerle ilgili yapılan çalışmalarda prognoz büyümeyle birlikte nörogelişimsel sonuçlarla ölçülmektedir. Nörogelişimsel sorunların okul çağı ve ergenlik döneminde de devam ettiği bildirilmiştir. En küçük ve en immatür olanlar olumsuz nörogelişimsel prognoz için en yüksek riske sahiptirler. Hack ve Fanaroff 24. gestasyonel haftada doğanlarda %22-45 arasında ağır nörogelişimsel bozukluk saptamıştır. Ağır nörogelişimsel bozukluk genellikle serebral palsi, mental retardasyon, körlük, orta-ağır işitme kaybı olarak tanımlanır (3). İlerleyici hidrosefali ve epilepsi de diğer majör bozukluklardır. Bunun yanında öğrenme güçlüğü, konuşmada gecikme, iletişim güçlüğü, hiperaktivite, dikkat eksikliği gibi davranış sorunları, koordinasyon ve denge bozuklukları, miyopi, strabismus ve hafif işitme kaybı minör bozukluklar içinde sayılabilir. Son yıllarda çalışmalar nörogelişimsel prognozu etkileyen perinatal faktörler üzerine yoğunlaşmıştır. İntraventricüler kanama, parankimal kanama, periventricüler beyaz cevher hasarı olan bebekler nöromotor ve bilişsel gelişimde gecikme için yüksek risk taşırlar. Beyaz cevher hasarı olanlar aynı zamanda göz-hareket koordinasyonu ve görme alanı defekti için de risklidirler. BPD, beyin hasarı (kraniyal USG'de parankimde ekojenite artışı, PVL, evre 3 İVK, parankimal kanama) ve ağır ROP ( $\geq$ evre 3) tanıları olan ADDA pretermelerde %88 oranında 18. ayda olumsuz nörosensoryal sonuçlar bildirilmiştir. Serebellar kanaması olan

bebelerde motor gelişimde gecikmenin yanında bilişsel, davranışsal ve sosyal gelişimde sorunlar görülmektedir (81).

1)Nöromotor sorunlar ve serebral palsi: ADDA pretermiler aktif beyin gelişiminin ve maturasyonun olduğu bir dönemde doğmaktadır. Bu nedenle İVK ve PVL'ye neden olan hipoksi, iskemi, yetersiz beslenme, enfeksiyona bağlı beyin hasarı için yüksek risk taşırlar. İVK, parankimal kanama, ventriküler dilatasyon ve kistik PVL serebral palsi için en önemli göstergelerdir (3).

Serebral palsi, immatür beyinde ilerleyici olmayan lezyonlara bağlı görülen hareket ve/veya postür bozukluğudur (85). Sıklığı ÇDDA pretermilerde %7-12, ADDA pretermilerde %11-15 oranında bildirilmiştir (81). Değişik merkezlerde %5-30 arasında bildiren yayınlar vardır (3). Spastik, ataksik ve diskinetik tipleri vardır. Pretermilerde en sık, alt ekstremitelerin daha çok etkilendiği spastik dipleji görülür. Bunu dört ekstremitenin de etkilendiği spastik kuadripleji ve tek tarafın etkilendiği spastik hemipleji takip eder (3, 81). Spastik diplejinin daha sık görülmesinin nedeni PVL lezyonlarının alt ekstremitelerle ilgili inen motor yolları içeren beyaz cevherde olmasıdır (3). Serebral palsi sıklığı doğum ağırlığı ve gestasyon yaşı ile ters orantılıdır. ÇDDA pretermilerin sağkalım oranlarının artmasıyla ilk yıllarda serebral palsi sıklığı da artmıştır. 1990'lardan itibaren ve BPD tedavisinde steroid uygulamasının azaltılmasıyla sıklık da azalmaya başlamıştır. ADDA pretermilerde ise sıklık sabit kalmıştır ve önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Serebral palsi %80 oranında beyindeki lezyonlara ve beyin gelişiminin farklı dönemlerinde, hipoksik-iskemik ve sitokinlerle ilişkili hasar sonucu oluşan gelişimsel bozukluğa bağlıdır (86). 26-34. gestasyonel haftalar arasında beyinde oluşan hasar PVL'ye neden olurken 34-40 haftalarda oluşan hasar fokal veya multifokal lezyonlara neden olmaktadır. Fiziksel stres, beynin ve serebral damarların immatüritesi nedeniyle prematüritede serebral palsi için önemli bir risk faktörüdür.

Serebral palsi aynı zamanda gelişmekte olan beynin plastisitesini öğrenmek için bir model olmuştur. Tek taraflı lezyonlar sonrasında reorganizasyon olduğu bilinmektedir. Motor sistemde aynı taraftaki yollar reorganize olurken terme ulaştıkça bu özelliğin giderek kaybolduğu gösterilmiştir. Duyu sisteminde reorganizasyon için kanıt yoktur. Kompansatuar potansiyelin tanımlanmasında en iyi örnek dil işlevinin sol hemisfer lezyonlarında sağ hemisferde reorganize olmasıdır (86). Benzer morbiditeleri olan pretermiler arasında görülen nörolojik ve işlevsel farkların, beyin hasarı sonrasında bireye özgü gelişen bu modifikasyonlar ve yeniden uyuma bağlı olduğu düşünülmektedir (87). Bu konudaki araştırmalar devam etmektedir.

ADDA pretermeleri değerlendirirken hem geçici hem de kalıcı nöromotor sorunların doğru tanımlanması ve takip edilmesi gerekir. Çok erken nörolojik bulgular geçici olabilir. Yüksek riskli olan bu bebeklerin %40-80'inde ilk 9 ayda hipotoni veya tonusta artış ile karakterize geçici nörolojik sorunlar görülebilir. İzlem sırasında yapılacak olan nörolojik muayenede aktif kas tonusundaki progresif artış (baş kontrolü, gövde kontrolü, oturma, ayağa kalkma), pasif kas tonusundaki gerileme, görsel, işitsel yanıtlar değerlendirilmelidir. Şüpheli ve anormal bulunan bebekler çocuk nörolojisi polikliniklerine yönlendirilmelidir (82). Serebral palsili bebeklerde genellikle erken dönemde hipotoni vardır. Spastisite 6-18 ay arasında ortaya çıkar. Bu bebeklerde reflekslerde, kas tonusunda, postür ve hareketlerde anormallikler görülmeye başlar. Bu bulgulara motor gelişim basamaklarında gecikme eşlik eder. 3.-4. aylarda spastisite kötü prognoz göstergesidir. İlkel reflekslerin devam etmesi serebral palsinin erken işareti olabilir (88, 89). Erken dönemde tanımak, nörolog ve fizyoterapistle yönlendirmek önemlidir. Nörolojik defisitler ne kadar erken tanınıp rehabilite edilirse o kadar iyi klinik yanıt verir.

ÇDDA bebeklerin nörolojik muayenelerinde 2 kat daha fazla minör bulgulara rastlanır. Bu bulgular konuşmada, denge ve koordinasyonda, yürüyüşte, kas tonusunda, ince motor ve görsel-motor becerilerde bozukluktur. Bu bulgular 6-11 yaşta düşük IQ, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve davranış sorunlarıyla ilişkili bulunmuştur (3).

2) Görme ile ilgili sorunlar: Prematüre retinopatisi için yüksek riskli olan ÇDDA ve 32 gestasyonel haftadan önce doğan pretermeler retinal vaskülarizasyon tamamlanıncaya kadar bu konuda tecrübeli bir pediyatrik oftalmolog tarafından takip edilmelidir. Ağır ROP tanılı pretermelerde görme kayıpları veya tam körlük için risk yüksektir. ADDA pretermelerde körlük oranı %2-9 arasında değişmektedir. Bunun dışında ROP tanısı olsun olmasın tüm ÇDDA pretermeler kırma kusurları, strabismus ve ambliyopi açısından risklidir ve bu nedenle oftalmologun önerisi doğrultusunda takibe devam etmelidirler (81).

3) İşitmeyle ilgili sorunlar: Orta-ağır işitme kaybı ADDA pretermelerde %1-9, hafif bozukluklar %28 oranında görülmektedir (3). Prematürite hem sensorinöral hem de iletim tipi işitme kaybı için risk faktörüdür. Bunun dışında ototoksik ilaçlar, enfeksiyonlar, hipoksi-iskemi, hiperbilirubinemi sensorinöral işitme kaybı görülme riskini artırır. Tüm ÇDDA pretermeler hem taburculuktan önce hem de 1 yaşında değerlendirilmelidir. Daha kapsamlı olması nedeniyle ABR tercih edilmelidir. Hafif ve orta işitme kaybının, konuşmada gecikmeye ve öğrenme güçlüğüne neden olduğundan erken saptanması önemlidir (81).

4)Bilişsel sorunlar: Majör motor bozukluk olmadan görülen bilişsel sorunlar ÇDDA bebeklerde en sık görülen nörogelişimsel sekeldir (36). Mental retardasyon ADDA pretermelerde sık görülür ve bilişsel testlerde ortalamanın 2 standart sapma (SD) altında puan almak olarak tanımlanır. İzlem çalışmalarının çoğu 6 ay -3.5 yaş arası çocuklarda Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğini kullanmaktadır. Bayley testinde <70 (ortalamanın <2SD) puan almak anlamlı gelişimsel gecikmeye işaret eder. Bilişsel gecikme gestasyonel yaş ve doğum ağırlığıyla ters orantılıdır. Düzeltilmiş 18-22. ayda yapılan bir değerlendirmede 22-26 haftalar arasında doğanlarda % 37-47, 27-32 haftalar arasında doğanlarda %23-30, <1000g doğanlarda %34-37 oranında bilişsel sorunlar bildirilmiştir. Wilson-Costello ve Hack, ADDA pretermelerle düzeltilmiş 18. ayda yaptıkları çalışmada %20-26 oranında bilişsel gecikme saptamışlardır. Ancak erken dönemde yapılan bilişsel değerlendirme daha ileri yaşlardaki bilişsel fonksiyonlar için iyi bir gösterge olmayabilir. Bilişsel durum çocuğun motor, dil ve sosyal duygusal gelişimine bağlıdır. Hack ve ark. düzeltilmiş 20. ayda yapılan değerlendirmenin 8 yaştaki bilişsel durumu göstermediğini bildirmiştir. Normal olarak değerlendirilen çocuklarda da okul çağında çeşitli sorunlar görülebilmektedir.

Okul çağında ADDA çocukların IQ değerleri genellikle normal veya düşük normal sınırlarda olmaktadır. Ancak term AGA yaşlılarına göre anlamlı olarak düşüktür (0.5-1SD) (3). ADDA çocuklar %14-40 oranında ortalama değer 2 SD altında puan alırlar (81). IQ testlerinde azalan her gestasyon haftası için 1.5-2.5 puan düşük alındığı gösterilmiştir (4). Okul çağında yapılan bu ölçümler bilişsel fonksiyonlar için güvenilir bir değerlendirme olsa da ÇDDA çocuklarda görülen öğrenme güçlüğü tam açıklamamaktadır. ÇDDA çocukların % 50-70'inde hafif bozukluklar görülür, akademik sınavlarda daha düşük puan alırlar, hafızayla ilgili, görsel-motor, algısal-organizasyonel, yazılı ve sözel becerilerde sorunlar yaşarlar. Duyusal ve bilişsel sorunları olmayan ADDA çocuklarda bile özellikle matematikte öğrenme güçlüğü görülmektedir. ADDA çocukların %50'den fazlası okulla birlikte özel eğitim desteğine ihtiyaç duymaktadır. Erkeklerin daha çok etkilendiği bildirilmiştir (3). Yapılan çalışmalarda ebeveynlerin IQ veya eğitim düzeyinin iyi bilişsel sonuçlar için anlamlı bir faktör olduğu öne sürülmüştür. Bu durum çevresel faktörlerin ve biyolojik iyileşmenin önemli etkenler olduğunu göstermektedir (4).

5)İletişim: İşitsel ve görsel uyarıları algılamayı gerektiren iletişim becerileri, sözel sembol sistemini (dil) öğrenebilmek ve konuşabilmek, akademik öğrenme ve sosyal uyum için gereklidir. Yapılan çalışmalar riskli pretermelerde, 2 yaşa geldiklerinde dilin algısal ve ifade becerilerinde anlamlı eksiklikler olduğunu göstermiştir. Genellikle dil gelişiminde en önemli etken sosyal sınıftır. Ancak pretermelerde bu etkenden bağımsız bir eksiklik görülmektedir. Pretermelerin çoğu dildeki gelişim basamaklarına daha geç ulaşır. Bazılarında dil gelişimi 5 yaşında tamamlanır. Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı dil gelişimiyle ters orantılıdır. Perinatal-neonatal komplikasyonlar dil gelişimini olumsuz yönde etkiler. Pretermeler anlamada ve ifade etmede, sözcük hazinesi ve sözcük bulmada, artikülasyonda ve akıcı konuşmada daha düşük performans gösterirler (3, 88).

6)Davranışsal ve psikolojik sorunlar: ÇDDA çocuklar davranışsal ve psikolojik sorunlar için risklidirler. Aile içinde stres, maternal depresyon ve sigara kullanımı davranış sorunları için diğer risk faktörleridir. Davranış sorunları okul başarısını etkileyebilmektedir. DDA çocuklarda otistik bulgular 2-3 kat daha fazla görülmekle birlikte ileri derecede pretermeler için bu risk kesin gösterilememiştir. Okul çağında ADDA çocukların öğretmenleri ve aileleri daha sık (%33-37) dikkat eksikliği ve hiperaktivite bildirmektedir. Preterm doğum öyküsü olanlarda özel davranış stili (yenidoğan davranışı, yeni yürüyen çocuk davranışı), duygusal maturasyonda gecikme, seçici dikkat görülmektedir. ÇDDA çocuklar sosyal becerilerde de yetersiz kalmaktadır. ADDA çocukların %25-50'sinde 12-14 yaşlarında anksiyete ve/veya sosyal içe kapanıklık görülmektedir. Jeneralize anksiyete bozukluğu ADDA olanlarda %8-14, kontrol yaşlarında %1-4 oranında görülmektedir. ÇDDA doğanlarda, 12-14 yaşlarında psikiyatrik hastalık görülme sıklığı %25-28, kontrol yaşlarında %7-10'dur. ÇDDA doğanlarda 14-17 yaşlarında kendine güven yaşlarına göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Anketlerde okulda, spor alanında, meslekle ilgili becerilerde kendilerine daha az güvendiklerini bildirmişlerdir. Buna karşılık 20 yaşında daha düşük oranda alkol ve uyuşturucu kullandıkları saptanmıştır (3, 81, 88).

### C. NÖROGELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME

ADDA pretermelerin izleminde düzenli nörolojik muayene ve gelişimsel değerlendirme ölçeklerinin kullanılması önemlidir. Riskli bebeklerde gelişimin değerlendirilmesi için en uygun ölçekler 3.5 yaşına kadar Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği, okul öncesi ve okul çağında Wechsler (WPPSI-III, WISC-III) ölçekleridir. 3-10 yaş

arasında Kaufman testi de kullanılabilir. Denver testi tarama amaçlı kullanılabilir ancak niceliksel sonuç vermediği için yüksek riskli olguları değerlendirmede güvenilir değildir (82).

İzlem, bebeğin büyümesi, beslenmesi, devam eden medikal sorunları ve aşı gereksinimleri doğrultusunda ve programın özelliğine göre şekillendirilir. Düzeltilmiş 4. ayda büyümede normali yakalama potansiyeli ve nöromotor gelişim değerlendirilir. Düzeltilmiş 8. aydaki muayene serebral palsi açısından nörogelişimsel durumun değerlendirilmesi için en uygun zamandır. Bayley ölçeği ile değerlendirme 8-12. ayda yapılır. 18-24. ayda işlevsel yetiler belirlenmiş nörolojik durum iyice oturmuş olur. Bu dönemde algılamının da değerlendirilmesi için Bayley ölçeğinin ikinci kez uygulanması önerilir. Zeka ve dil gelişiminin değerlendirilmesi için en uygun zaman 3 yaştır; 4 yaş ve üzerinde minor nöromotor, duyuşsal ve davranış bozuklukları değerlendirilebilir. ADDA çocukların okul öncesi değerlendirilmeleri, eğitim kurumlarının seçimi ve destek programlarına yönlendirilme açısından önemlidir (82).

İki yaşından sonra çocuğun gelişiminde, biyolojik faktörler kadar ebeveynlerin eğitim durumu ve ailenin sosyoekonomik durumunun da rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle izlem sırasında ailenin durumu da değerlendirilmeli, gerektiğinde aile desteklenmelidir.

Dünya Sağlık Örgütü ADDA çocukların nörolojik tanılarına veya gelişimsel testlerdeki puanlarına göre değil günlük yaşamdaki işlevselliklerine göre tanımlanmasını önermiştir (82). Bir çocuğun işlevselliğini değerlendirmek, günlük yaşamdaki görevlerini yerine getirme, aynı kültürden aynı yaştaki duyuşsal ve fiziksel olarak sağlıklı çocuklardan beklenen sosyal rolleri üstlenme becerisinin belirlenmesidir. Yemek yemek, giyinmek, oyun oynamak, bağımsız hareket edebilmek, iletişim kurabilmek, sosyal ilişki kurabilmek bu görevlerden bazılarıdır. Bilişsel, motor, duyuşsal ve davranışsal sorunları olan ADDA çocuklarda, ağır bozukluk olmasa bile uygun doğum ağırlıklı term yaşlarına göre daha yüksek oranda işlevsellikte kısıtlamalar görülmektedir. ADDA çocukların %93'ü dengeli bir şekilde oturabilmekte, %83'ü yürüyebilmekte, %86'sı 18-24 aylıkken kendi kendini besleyebilmektedir. Bununla birlikte ilerki yıllarda işlevsellikte minör yetersizlikler ortaya çıkmaktadır. ADDA çocukların %32'si, 10-14 yaşlarında fiziksel aktivitede kısıtlanma olduğunu, %29'u spor aktivitelerine katılamadıklarını bildirmişlerdir (3).

### 3. BİREYLER VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde doğmuş, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde 2005-2008 yılları arasında yatırılarak tedavi görmüş, kronolojik yaşları 12 ile 43 ay arasında değişen, aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm bebekler çalışma grubunu oluşturdu. Bebeklerin prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait bilgiler, bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Ailesinin İstanbul dışında oturması nedeniyle gelemeyen 9 bebek, ailesi gelmek istemeyen 3 bebek, telefon ve adres kayıtlarından ulaşılamayan 8 bebek çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan 81 bebeğin dosyalarından doğum bilgileri (doğum şekli, gestasyon haftası, tartı, boy, baş çevresi, APGAR skoru ve resüsitasyon gereksinimi), anneyle ilgili bilgiler (antenatal izlem, aldığı tanılar), neonatal dönemdeki tanılar (respiratuar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyozus, prematurite retinopatisi vb), bu tanılar için risk faktörleri, aldıkları tedavi ve sonuçları not edildi (Bkz. EK-1).

Çalışma grubundaki çocukların çoğu yenidoğan izlem polikliniğine devam eden çocuklardı. Takipli olmayanlara telefonla ulaşıldı. Ailelere çocuklarının gelişimsel sorunlar açısından taşıdığı riskler anlatıldı ve nörogelişimsel değerlendirme amacıyla randevu verildi. Randevu veya kontrol gününde çocuk ve aile birlikte görüldü; kısaca preterm doğum öyküsü olan bu çocukların taşıdığı riskler ve gelişimle ilgili görülebilecek sorunlar hakkında bilgi verildi. Ailelerden yapılacak tüm değerlendirmeler için onay alındı. Daha sonra ailelere çocukların taburcu olduktan sonraki medikal, sosyal öyküleri ve aile öyküleri soruldu. Ardından genel fizik muayene ve sonrasında nörolojik muayene yapıldı. Patolojik muayene bulguları için, aileler ilgili bilim dallarına yönlendirildi. Nörolojik muayenesinde patoloji olan çocuklar bir pediyatrik nörolog tarafından değerlendirildi. Aynı gün çocukların yenidoğan dönemi ve sonraki izlem sorunlarını bilmeyen sertifikalı çocuk gelişim uzmanı (Emine Eraslan) tarafından Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği-III ayrı, sessiz ve koşulları uygun bir odada uygulandı.

Yapılan değerlendirme sonucunda takipli olmayan çocuklar gerekli durumlarda Büyüme Gelişme ve Çocuk Endokrinolojisi BD, Çocuk Nörolojisi BD, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon, Göz, Kulak Burun Boğaz AD'na ve çocuk gelişim uzmanına yönlendirildiler. Bu çalışma İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 25.03.09 tarihinde onaylandı (Dosya No: 2009/912).

### 3.1. TANIMLAR

**Gestasyon haftası:** Annenin son adet tarihine ve/veya ultrasonografik incelemeye göre belirlenen hafta.

**SGA:** Lubchenco eğrisi kullanılarak gestasyon haftasına göre doğum ağırlıkları 10. persantilin altında kalan bebekler SGA kabul edildi (90).

**AGA:** Gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı Lubchenco eğrilerinde 10-90. persantiller arasında olan bebekler AGA kabul edildi (90).

**Antenatal steroid:** Doğumdan önce anneye betametazon tedavisi uygulanmış olmasıdır.

**Erken membran rüptürü (EMR):** Amniyotik membranların doğum eylemi başlamadan en az 18 saat önce yırtılması olarak tanımlandı (51).

**APGAR Skorlaması:** Bu skora için bebeğin görünümü, nabızı, refleks yanıtı, tonusu ve solunumu değerlendirildi. Her bir parametre için 0, 1 veya 2 puan verildi. 8-10 arası: iyi bebek. 7-4 arası orta derecede depresyon. <4 ağır derecede depresyon (91).

**Hipoglisemi:** Kan şekerinin <47mg/dl olması hipoglisemi olarak kabul edildi (92).

**RDS:** Doğum sonrası ilk 4-6 saatte başlayan taşipne, siyanoz, interkostal ve subkostal çekilmeleri, kan gazında solunumsal asidozu, PAAkciğer grafisinde tipik görünümü olan bebekler RDS kabul edildi (19).

**Kranial USG ile değerlendirme:** Tüm ADDA bebeklere, doğumdan sonra ilk 3 gün içinde ve 7-10. günlerde, eğitim almış Neonatoloji öğretim görevlisi, Çocuk Nörolojisi uzmanı veya Radyoloji uzmanı tarafından portable USG ile yatak başında kranial USG yapıldı. Germinal matriks, intraventriküler, parenkimal kanama, ventrikülomegali, periventriküler ekojenite artışı, kistik periventriküler lökomalazi bulguları not edildi. Evre 3 ve parankim içi kanama ağır İVK olarak tanımlandı.

**PDA:** Çocuk Kardiyolojisi uzmanı tarafından ekokardiyografi ile değerlendirilerek, durumu transport için uygun olmayan ADDA bebeklerde klinik bulgular ile tanı konuldu.

**NEK:** Modifiye Bell sınıflandırılmasına göre evrelendirildi (93).

**Neonatal sepsis:** Klinik ve laboratuvar bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde kültürlerinde üreme olanlar kanıtlanmış, olmayanlar ancak kliniği sepsisle uyumlu olup ampirik antibiyoterapiden fayda görenler klinik sepsis olarak tanımlandı.

**Hiperbilirubinemi:** Kapiller veya serum bilirubin ölçümü yapılarak değerlendirildi. 1000g altı bebeklerde fototerapi sınırı 5-8 mg/dl olarak kabul edilmiştir (58).

**BPD:** 32. gestasyon haftası öncesinde doğan, postnatal 28. gününde oksijen ihtiyacı devam eden, PK 36. haftada hava soluyanlar hafif, oksijen ihtiyacı % 30'un altında olanlar orta, oksijen ihtiyacı >%30 ve/veya pozitif basınçlı ventilasyon ihtiyacı olanlar ağır BPD olarak değerlendirildi (21).

**ROP:** Tüm ADDA bebeklere, postnatal 4. haftadan itibaren İTF Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan gelen deneyimli oftalmolog tarafından ROP muayenesi yapıldı. Gerekli görüldüğü şekilde haftalık veya iki haftada bir takiplerine devam edildi. ROP değerlendirilmesi Uluslararası Retinopati Sınıflandırılmasına göre yapıldı. Evre 3 ve üzeri, ağır ROP olarak tanımlandı (94).

**Hipotiroidizm:** Tüm ADDA bebeklerde postnatal 10-14. günler arasında serbest T4, TSH düzeylerine bakıldı. Gestasyonel haftasına göre T4 düşük, sT4 ve TSH normal veya düşük olduğunda prematüre hipotiroidizmi tanısı konuldu. Kontrol değerleri ve kortizol düzeyi bakılan bebekler Çocuk Endokrinolojisi ile konsulte edilip tedavi veya izlem kararı alındı.

**Majör morbidite:** Orta-ağır BPD, evre3 İVK, parankimal kanama, kistik PVL, tedavi gerektiren ROP, kültür pozitif sepsis, evre 2 ve üzeri NEK tanısının olmasıyla tanımlandı (11, 95).

### 3.2. NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME

Nörolojik muayene bulgularına göre olgular normal ve patolojik olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Muayenede patoloji bulunanlar pediyatrik nörologlar tarafından değerlendirildi; minör ve majör nörolojik sorunlar not edildi. Gerekli görülen olgular fizik tedavi ve rehabilitasyon veya özel eğitime yönlendirildi. Ayrıca daha önce yapılmadıysa kraniyal MR incelemesi önerildi. Serebral palsi immatür beyinde meydana gelen defekt veya lezyonların neden olduğu hareket ve postür bozukluğu olarak tanımlandı (85). Yürüyemeyen veya yürümek için yardımcı cihaza ihtiyaç duyan olgular orta-ağır serebral palsi olarak kabul edildi (95).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemizden taburcu olan tüm ADDA bebekler Çocuk Nörolojisi BD'na gelişimsel takip için yönlendirilmektedirler. Burada 3-6 ay aralarla izlenen çocuklara çocuk gelişim uzmanı tarafından Denver II Gelişimsel Tarama testi uygulanmakta ve yine bu bebekler çocuk fizik tedavi ve rehabilitasyon ünitesinde takibe alınmaktadır.

İşitmenin değerlendirilmesi için ABR testi esas alındı. Yenidoğan izlem polikliniğimizde riskli yenidoğanlardan rutin olarak ABR testi yapılması istenmektedir. Yine olguların İTF Göz Hastalıkları ABD tarafından rutin göz muayeneleri ve ROP açısından takipleri yapılmaktadır. Takiplerle ilgili bilgiler poliklinik dosyalarından ve ailenin öyküsünden elde edildi.

Çalışma grubundaki olgular, nörolojik muayeneleri, görme, işitme sorunları ve Bayley puanları göz önünde bulundurularak nörogelişimsel prognoz açısından üç alt gruba ayrıldı. Tanımlamalar için literatürdeki benzer çalışmalardan faydalanıldı (3, 95, 96). Nörogelişimsel bozukluk; olgularda orta-ağır serebral palsi tanısı, körlük, işitme kaybı ve/veya Bayley puanlarından en az birinin <70 olması şeklinde tanımlandı.

1. Grup: Orta-ağır etkilenmiş grup, nörogelişimsel bozukluğu olanlar.
2. Grup: Hafif etkilenmiş grup, nörolojik muayenede minör bulgu, hafif serebral palsi, tam olmayan görme kayıpları, kırma kusuru ve strabismus, hafif işitme kaybı ve/veya Bayley puanları 70-85 arası olanlar.
3. Grup: Etkilenmemiş grup, hiç bulgusu olmayanlar ve Bayley puanı  $\geq 85$  olanlar.

### 3.3 ARAŞTIRMADA KULLANILAN GELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ

BAYLEY BEBEKLER ve ÇOCUKLAR için GELİŞİMSEL DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ III:

İlk kez 1969'da ünlü psikolog Nancy Bayley tarafından geliştirilen Bayley Ölçeği, 1 ay ile 42 ay 15 gün arasındaki çocukların, bilişsel, dil ve motor becerilerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Çocuklarda gelişimsel gecikmenin saptanmasını, erken müdahalenin planlanmasını ve bunun sonucunda görülen gelişimsel ilerlemenin izlenimini amaçlar. Test 1984 ve 1993'te güncel bilgileri kapsamı, kalitesinin iyileştirmesi ve kullanımının artırılması amacıyla revize edilmiştir. En son halini 2006'da almıştır (Bayley III). Yeni Bayley'nin geliştirilmesindeki amaçlar; normal değerleri güncellemek, ABD'de federal kanun tarafından öngörüldüğü üzere iki yeni, sosyal-duygusal ve uyumsal davranış ölçeklerini geliştirmek, psikometrik özelliklerini güçlendirmek, tedavide kullanılabilirliğini arttırmak, uygulanmasını basitleştirmektir. Bayley III ölçeğinin bilişsel, dil ve motor ölçekleri bir profesyonel tarafından uygulanırken sosyal-duygusal ve uyumsal davranış anketleri aileler veya bakıcılar tarafından doldurulmaktadır. Böylece eğitimli klinisyenlerle, çocukla birebir yaşayanların gözlemleri birleştirilmiş olmakta ve çocuklar en iyi şekilde değerlendirilebilmektedir.

Bayley III bilişsel gelişimi sayı saymak, yapboz tamamlamak, renkleri eşleştirmek ve oyun türleri gibi yaşa uygun aktivitelerle ölçmektedir. Görsel izleme, uzanma, yakalama gibi ince motor becerileri, oturmak, emeklemek, ayakta durmak, zıplamak, merdiven inip çıkmak gibi kaba motor hareketleri değerlendirir. Dil alanında heceleme, vücut dilini kullanma, eşyaları tanımlama, sözcük haznesi, çoğul ekleri ve fiil çekimlerini kullanmayı değerlendirir.

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

Bayley III sonuçları hem birleşik puan ve bu puana göre verilen persentiller hem de puanlara karşılık gelen gelişimsel yaş ile değerlendirilebilir. Örnek olarak bilişsel ölçekte 100 puan alan bir çocuk 50. persentildedir. 85 puanın altı (-1 SD) hafif gelişimsel gecikmeyi, 70 puanın altı (-2SD) anlamlı gelişimsel gecikmeyi gösterir. Çalışmamızda Bayley III sonuçlarına göre çocuklar çocuk gelişim uzmanı, çocuk nörolojisi, çocuk fizik tedavi ve rehabilitasyon takiplerine alınmıştır (97).

### 3.4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışma grubundaki çocuklarda nörogelişimsel prognozu etkileyen risk faktörlerini araştırmak için istatistiksel analizler SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirilmeye alınan risk faktörleri; cinsiyet, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum ağırlığının gestasyonel haftaya uygunluğu, doğum şekli, çoğul gebelik, anne yaşı, anne eğitimi, anneye antenatal steroid tedavisi uygulanması, annede hipertansif hastalık veya enfeksiyon varlığı, BPD, steroid tedavisi, İVK, PVL, ROP, sepsis, hipotiroksinemi, konvülsiyon, mekanik ventilasyon süresi, oksijen tedavisi süresi, hastanede yatış süresi ve postnatal büyüme geriliğidir.

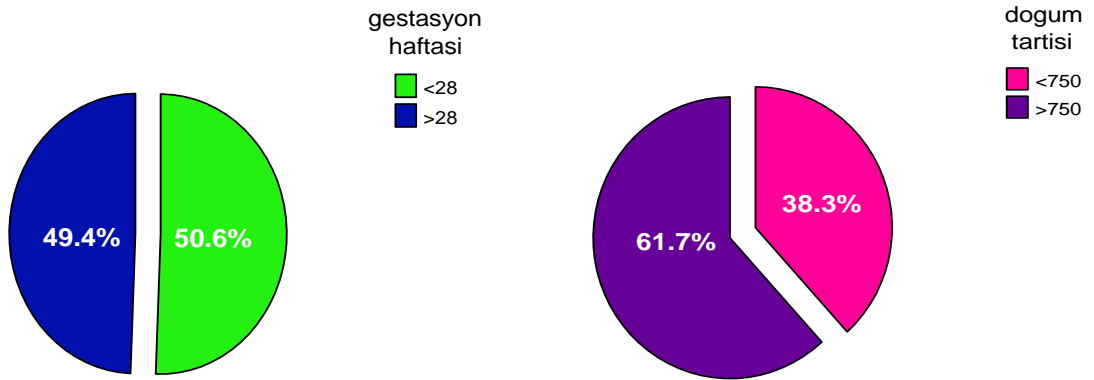
Öncelikle olgular gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre 2 gruba ayrılmıştır. Risk faktörleri bu gruplarda ki-kare, t- test ve nonparametrik testler kullanılarak karşılaştırılmıştır. Ardından risk faktörlerinin Bayley puanları ve nörogelişimsel bozuklukla ilişkisi ki-kare, t- test, ANOVA, nonparametrik testler ve korelasyon testleriyle araştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir. Daha sonra anlamlı bulunan faktörler dikotom formda ifade edilerek tek değişkenli analizler yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde bağımlı değişken olarak Bayley puanlarının 70'in altında, serebral palsi ve nörogelişimsel bozukluk olup olmaması alınmıştır. Tek değişkenli analizlerde orta-ağır BPD, ağır İVK, kistik PVL, ağır ROP değerlendirilmiştir. Son olarak belirtilen faktörlerin hangisinin nörogelişimsel bozukluğu öngörmeye en etkin olduğunu belirlemek için adimsal çoklu lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar olasılıklar oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) ile ifade edilmiştir. Çok değişkenli regresyon analizi, bağımlı değişken, Bayley puanları  $< 70$  olan yeterli sayıda olgu olmadığı için sadece nörogelişimsel bozukluk alınarak yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. ÇALIŞMA GRUBU VE ÖZELLİKLERİ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2005-2008 yılları arasında <1000g doğan bebek sayısı 190 olarak bulundu. 67 bebek neonatal ve postneontal dönemde eksitus oldu. Epikrizlerden, hastane ve poliklinik dosyalarından 101 bebeğin bilgilerine ulaşıldı. İstanbul dışında oturmaları nedeniyle gelemeyen 9 bebek, takipli olmayan ve ailenin getirmek istemediği 3 bebek, telefon ve adres kayıtlarından ulaşılamayan 8 bebek çalışma dışında bırakıldı. 81 bebeğin nörogelişimsel durumunun değerlendirilmesi planlandı.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerin oluşturduğu çalışma grubunun 29'u (%35.8) erkek, 52'si (%64.2) kızdı. Doğum ağırlıkları 500-998g ( $803 \pm 134$ g), gestasyon haftaları 23.6- 34.9 hafta ( $28.1 \pm 2.4$ hafta) aralığındaydı. Çalışma grubunun gestasyon haftası ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir. 13 bebek (%16) normal spontan doğum (NSD) ile 68 bebek (%84) sezaryen (C/S) ile doğmuştu. Bebeklerin 45'i (%55.6) gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA), 36'sı (%44.4) uygun ağırlıklı (AGA) doğmuştu. Tablo 4.1.1'de olguların tanımlayıcı özelliklerinin gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına göre dağılımı verilmiştir.



Şekil 4.1 Çalışma grubundaki çocukların gestasyon haftası ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı

**Tablo 4.1.1 Olguların tanımlayıcı özelliklerinin gestasyon haftası ve doğum ağırlığına göre dağılımı**

Özellikler n, %	Toplam 81	<28 GH 41 %51	≥28 GH 40 %49	P	<750g 31 %38	≥750g 50 %62	P
Erkek/Kız	28/53	14/27	14/26	1.000	10/21	18/32	.813
SGA n, %	45 %55.6	13 %31.7	32 %80	<b>.000</b>	21 %67.7	24 %48	.109
Çoğul gebelik n, %	16 %19.7	10 %24.4	6 %15	.404	4 %12.9	12 %24	.264
C/S n, %	68 %84	30 %73.2	38 %95	<b>.013</b>	23 %74.2	45 %90	.070
YÜT n, %	15 %18.5	7 %17.1	8 %20	.781	5 %16.1	10 %20	.773
<u>Annenin tanısı:</u> n, %							
Hipertansif hastalık*	40, %49.4	15, %36.6	25, %62.5	<b>.027</b>	17, %54.8	23, %46	.497
Enfeksiyon**	28, %34.6	21, %51.2	7, %17.5	<b>.002</b>	10, %32.3	18, %36	.813
Antenatal steroid tedavisi alan n, %	64, %79	27, %65.9	37, %92.5	<b>.014</b>	23, %74.2	41, %82	.728

YÜT: Yardımcı üreme tekniği

\*Preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, gestasyonel hipertansiyon

\*\*Erken membran rüptürü, koriyoamniyonit, enfeksiyon

Çalışma grubunun ailelerine bakıldığında anne yaşı 19-42 (30.4±5.1 yıl) arasındaydı.

Anne babanın eğitim düzeyi ile ilgili bilgiler Tablo 4.1.2’de verilmiştir.

**Tablo 4.1.2 Olguların anne ve babalarının eğitim düzeyi**

	Anne	%	Baba	%
Okuryazar değil	1	1.2	-	-
İlkokul mezunu	31	38.3	30	37
Ortaokul mezunu	6	7.4	9	11.1
Lise mezunu	19	23.5	23	28.4
Üniversite mezunu	24	29.6	19	23.5

Annelerin obstetrik öyküsünde %45.7'sinin (37) ilk gebeliği olduğu öğrenildi. 13 annenin (%16.3) 4 ve daha fazla gebelik öyküsü vardı. Gebeliklerin % 18.5'i (15) yardımcı üreme teknikleri sonucuydu. Çalışma grubunda %19.7 (16) oranında çoğul gebelik vardı. Bunun % 75'i ikiz, %25'i üçüz gebelikti. Üçüz gebeliklerin hepsi in vitro fertilizasyon (IVF) gebeliği idi. Birinde ikize redüksiyon uygulanmıştı. Diğerlerinde tekize spontan redüksiyon ve in utero fetus ölümü öyküsü vardı. Annelerin gebelik izlemi sırasında en sık aldıkları tanılar preeklampsi (%38.3) ve erken membran rüptürüydü (%24.7). Annelere %79 oranında antenatal dönemde betametazon uygulanmıştı. Çalışma grubundaki bebeklerin 18'inin (%22.2) doğduğunda canlandırma girişimlerine ihtiyacı olmamıştı. 4 bebeğe (%5) kardiyak masaj ve ilaç tedavisi uygulanmıştı. Beşinci dakika APGAR skoru <4 olan bebek sayısı 2'ydi (%2.5).

Morbiditelerin gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına göre dağılımı Tablo 4.1.3'te verilmiştir. Tüm bebeklerin içinde % 67.9'u (55) RDS tanısı aldı. % 24.7'si 2 veya daha fazla doz surfaktan tedavisi aldı. Entübe olan bebeklerde mekanik ventilasyon süresinin medyan değeri 2 gündü (1-67 gün). Bebeklerin %18.5'inin 14, %6.2'sinin 28 günden uzun süren mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. 22 (%27.2) bebek hiç entübe olmamıştı. Bir bebek dışında tüm bebeklerin oksijen tedavisi ihtiyacı olmuştu. Oksijen tedavisi alma süresinin medyan değeri 26 gündü (1-132 gün). Tüm bebekler içinde 38 bebek BPD tanısı aldı. %19.8'i hafif, %22.2'si orta, % 4.9'u ağır BPD kabul edildi. 23 bebeğe sistemik, 11 bebeğe sadece inhale steroid tedavisi uygulandı. Steroid tedavisi, 3 bebeğe postnatal 3. haftada, 6 bebeğe 4. haftada, 25 bebeğe birinci aydan sonra başlandı. Sistemik steroid alanların ortalama tedavi süresi 7.9 gündü (4-14 gün). Çalışma grubunda PDA tanısı alan 27 bebekten (%33.3) 16'sı IV ibuprofen, 1'i IV indometazin tedavisi aldı. Hiçbir bebeğe cerrahi ligasyon uygulanmamıştı.

Yapılan kraniyal ultrasonografide 19 bebekte (%23.5) majör bozukluk (ağır İVK, kistik PVL, ventrikülomegali) izlendi. 67 bebekte (%82.7) GM-İVK görüldü. Evre 3 İVK %9.9 (8) oranında, PVHİ %3.7 (3) oranında saptandı. Bir bebeğe posthemorajik hidrosefali nedeniyle şant takıldı. % 44.4 oranında (36) periventriküler ekojenite artışı izlendi. 11 bebek (%13.6) PVL tanısı aldı. 4 bebekte (%4.9) majör kanama bulgusu olmadan ventrikülomegali izlendi. Konvülsiyon sıklığı %12.3 (10) bulundu. Bebeklerin %18.5'inde (15) tip 1 ROP saptandı. 9 bebeğe (%11.1) lazer fotokoagülasyon uygulandı. 2 bebeğe hem antiVEGF hem de lazer tedavisi uygulandı.

**Tablo 4.1.3 Olguların morbiditelerinin gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına göre dağılımı**

Özellikler Ortalama (SD) veya n, %	Toplam 81	<28 GH 41 %51	≥28 GH 40 %49	P	<750g 31 %38	≥750g 50 %62	P
RDS n, %	55 %67.9	37 %90.2	18 %45	<b>.000</b>	25 %80.6	30 %54.5	.085
<u>Surfaktan:</u> n, %							
Tek doz	33, %40.7	19, %46.3	14, %35	<b>.000</b>	13, %41.9	20, %40	.107
≥2 doz	20, %24.7	16, %39	4, %10		11, %35.5	9, %18	
Entübasyon %	59, %72.8	38, %92.7	21, %52.5	<b>.000</b>	25, %80.6	34, %68	.305
<u>BPD:</u> n, %							
Hafif	16, %19.8	14, %34.1	2, %5	<b>.000</b>	6, %19.4	10, %20	<b>.002</b>
Orta-ağır	22, %27.2	17, %41.5	5, %12.5		15, %48.4	7, %14	
<u>Postnatal</u> <u>Steroid:</u> n, %							
Sistemik	23, %28.4	18, %43.9	5, %12.5	<b>.000</b>	14, %45.2	9, %18	<b>.005</b>
İnhale	11, %13.6	10, %24.4	1, %2.5		6, %19.4	5, %10	
PDA n, %	27, %33.3	21, %51.2	6, %15	<b>.002</b>	13, %41.9	14, %28	.428
Tedavi alan	17, %21	14, %34.1	3, %7.5		8, %25.8	9, %18	
<u>İVK:</u> n, %							
Evre 1-2	56, %69.1	25, %61	31, %77.5	.079	19, %61.3	37, %74	.175
Evre 3-parankimal kanama	11, %13.6	9, %22	2, %5		7, %22.6	4, %8	
Periventriküler ekojenite artışı							
Kistik PVL n, %	36, %44.4	18, %43.9	18, %45	.064	18, %58.1	18, %36	.065
	11, %13.6	9, %22	2, %5		5, %16.1	6, %12	
ROP n, %	11, %22.6	10, %24.4	1, %2.5	<b>.001</b>	7, %22.6	4, %8	<b>.011</b>
Lazer tedavisi							
Sepsis n, %	76, %93.8	41, %100	35, %87.5	.065	31, %100	45, %90	.092
Kültür pozitif	33, %40.7	18, %43.9	15, %37.5		16, %51.6	17, %34	
NEK n, %	29, %35.8	9	17	.095	10	16	.984
≥ evre 2	3, %3.7	1, %2.4	2, %5		1, %3.2	2, %4	
Prematüre hipotiroidizmi +hipokortizolemi	20, %24.7	11, %26.8	9, %22.5	.060	7, %22.6	13, %26	<b>.010</b>
	8, %9.9	7, %17.1	1, %2.5		7, %22.6	1, %2	
Konvülsiyon n, %	10, %12.3	8, %19.5	2, %5	.088	5, %16.1	5, %10	.495
Yatış süresi (gün)	73 (21.7)	84 (20.2)	61 (16.7)	<b>.000</b>	87 (19.0)	64 (18.4)	<b>.000</b>
Çıkış tartısı (g)	1888 (440)	2080 (502)	1691 (247)	<b>.000</b>	1943 (516)	1854 (388)	.376

Bebeklerin %95'i sepsis tanısı aldı. % 40.7 oranında kültür sonuçları pozitif saptandı. 26 bebek (%32.1) evre1 NEK, 2 bebek (%2.5) evre 2 NEK tanısı aldı. 1 bebek perfore NEK nedeniyle opere edildi. 16 bebek (%19.8) pnömoni tanısı aldı. %30.9 oranında (25) hipoglisemi, %11.1 oranında (9) hipokalsemi görüldü. % 34.6 oranında (28) hipotiroksinemi saptandı. 8 bebekte (%9.9) hipotiroksinemi hipokortizolemi ile birlikteydi. Bebeklerin YDYBÜ'nde kaldıkları süre içinde en sık aldıkları ek tanılar sırasıyla osteopeni (15, %18.5) ve nefrokalsinozdu (6, %7.4). Çalışma grubundaki bebekler içinde majör morbidite olmadan sağkalım oranı %35.8 (29) idi. 11 bebekte (%13.6) 3 veya daha fazla morbidite mevcuttu. Ortalama yatış süresi 72.8±21.7 gündü (39-132). Ortalama çıkış tartısı 1888±440 gramdı.

Çalışmaya alınan çocuklar değerlendirildiklerinde;

- kronolojik yaşları 12-43 ay (25.5±9.1), düzeltilmiş yaşları 9-41 ay (22.8±9.1) arasındaydı.
- %47'sinin (38) tartısı, %28.4'ünün (23) boyu, %38.3'ünün (31) baş çevresi 10. persentilin altındaydı (Şekil 4.1.2).

Yenidoğan izlem polikliniğine 3 bebek hiç gelmemiş 3 bebek sadece 6 ay devam etmişti.

- 12-23 ay arasındaki çocukların 3'ü düzensiz olmakla birlikte hepsi takipliydi.
- 24-35 ay arasındaki çocukların takibe devam oranı 22/29, % 76,
- 36-43 ay arasındaki çocukların takibe devam oranı 3/14, %21'di.

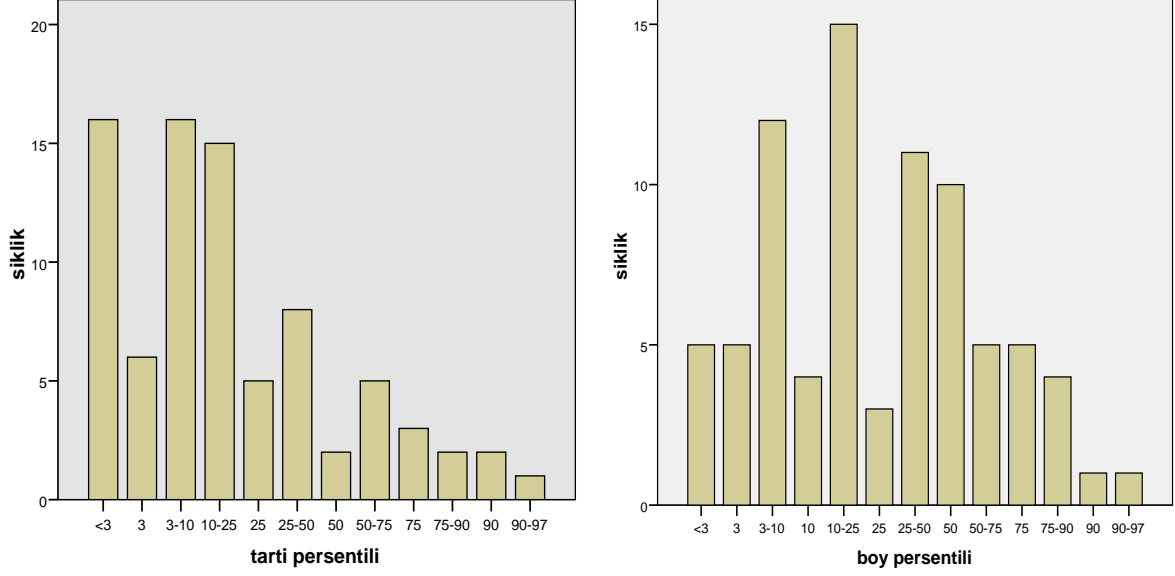
Çocuk nörolojisi polikliniği için takip oranları;

- 12-23 ay arasındaki çocuklarda %95
- 24-35 ay arasındaki çocuklarda %69
- 36-43 ay arasındaki çocuklarda %21'di.
- 56 çocuk (%69) fizik tedavi ve rehabilitasyondan en az bir yıl takip edilmişti.
- 7 çocuk (%8.6) bireysel eğitim alıyordu.

En sık görülen ek tanılar bronşit, reaktif hava yolu (17, %21), hipotiroidi (14, %17.3) ve nefrolitiazisti (14, %17.3). En sık takibe devam edilen diğer bilim dalları:

- Büyüme gelişme ve çocuk endokrinolojisi (35, %43.2),
- Göz hastalıkları (20, %24.7) ve
- Çocuk nefrolojisiydi (19, %23.5).

24 çocuğun (%29.6) hastaneye yatış öyküsü vardı. 17 çocuk 1 kez, 4 çocuk 2 kez, 3 çocuk 3 kez hastaneye yatmıştı. En sık yatış nedeni solunum yolu enfeksiyonlarıydı.



Şekil 4.1.2 Olguların tartı ve boy persentillerinin dağılımı

Çalışma grubundaki çocukların arasında kraniyal MR görüntüleme oranı %29.6'ydı. Sonuçların %50'sinde patoloji saptanmıştı. Bir çocuğa orta derecede işitme kaybı nedeniyle işitme cihazı önerilmişti. Bir çocukta sağırılık mevcuttu. Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan takip edilen çocukların %22.2'sinde strabismus, %2.5'inde nistagmus, %6.2'sinde kırma kusuru, %9.9'unda çeşitli derecelerde görme kaybı vardı. Bir çocukta tam körlük mevcuttu.

Yapılan nörolojik muayenede 27 çocukta (%33.3) patoloji saptandı. İzlemde 11 çocukta tonus artışı, 4 çocukta denge sorunları izlenmesine rağmen bu çocuklar fizik tedavi ve rehabilitasyondan fayda görmüştü ve değerlendirilmeye alındığında patoloji saptanmadı. Muayenesinde patoloji saptananların 11'inde minör bulgu (parmak ucu yürüme (5), alt ekstremitelerde hafif tonus artışı (6)) vardı. 2 çocukta global gelişim geriliği, 1 çocukta hafif santral hipotoni, 1 çocukta motor apraksi vardı. 12 çocukta (%14.8) serebral palsi saptandı:

- 4 çocukta sol hemiparezi (2'si hafif),
- 1 çocukta sağ hemiparezi,
- 6 çocukta spastik diparezi (2'si hafif),
- 1 çocukta spastik tetraparezi vardı.

Bayley Bebek ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeğine göre çalışma grubundaki çocukların ortalama Bayley bilişsel puanı  $90.4 \pm 14.3$ , ortalama Bayley dil puanı  $93.9 \pm 14.4$ , ortalama Bayley motor puanı  $94.8 \pm 19.4$  idi. Olguların, gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına göre puanları Tablo 4.1.4'te, Bayley puanlarına göre değerlendirme sonuçları Tablo 4.1.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.1.4 Olguların nörogelişimsel durumlarının gestasyon haftasına ve doğum ağırlığına göre dağılımı**

Özellikler Ortalama (SD) veya n, %	Toplam 81	<28 GH 41 %51	≥28 GH 40 %49	P	<750g 31 %38	≥750g 50 %62	P
Nörolojik muayenede patoloji	27, %33.3	15, %36.6	12, %30	.639	10, %32.3	17, %34	1.000
Serebral palsi n, %	12, %14.8	10, %24.4	2, %5	<b>.026</b>	6, %19.4	6, %12	.521
<u>Görme sorunu:</u> n,%							
Strabismus	18, %22.2	8, %19.5	10, %25	.019	7, %22.6	11, %22	.223
Nistagmus	2, %2.5	2, %4.9	0		1, %3.2	1, %2	
Kırma kusuru	5, %6.2	3, %7.3	2, %5		2, %6.5	3, %6	
Görme kaybı	8, %9.9	8, %19.5	0		6, %19.4	2, %4	
MR n, %							
Bulgu	24, %29.6 12, %14.8	15, %36.6 9, %22	9, %22.5 3, %7.5	.180	10, %32.3 8, %25.8	14, %28 4, %8	.038
Bayley bilişsel puan <70 n, %	90.4(14.3) 7, %8.6	87.6(15.9) 5, %12.2	93.3(11.9) 2, %5	.072 .432	88.1(14.1) 3, %9.7	91.8(14.4) 4, %8	.255 1.000
Bayley dil puanı <70 n, %	93.9(14.4) 5, %6.2	90.6(17.3) 5, %12.2	97.4(9.5) 0	<b>.030</b> .055	92.1(15.2) 4, %12.9	95.1(13.8) 1, %2	.356 .068
Bayley motor puan <70 n, %	94.7(19.4) 7, %8.6	90.6(23.6) 7, %17.1	98,9(12.7) 0	.051 .012	89.3(19.9) 5, %16.1	98.1(18.4) 2, %4	<b>.046</b> .100
<u>Nörogelişimsel Bozukluk:</u> n, %							
Etkilenmemiş	23, %28.4	8, %19.5	15, %37.5	<b>.023</b>	7, %22.6	16, %32	.357
Hafif etkilenmiş	43, %53.1	21, %51.2	22, %55		16, %51.6	27, %54	
Orta-ağır etkilenmiş	15, %18.5	12, %29.3	3, %7.5		8, %25.8	7, %14	

Nörogelişimsel bozukluk aşağıdakilerden en az birinin olması şeklinde tanımlandı:

Orta-ağır serebral palsi, körlük, işitme kaybı, Bayley puanlarından en az birinin <70 olması.

Nörogelişimsel bozukluğu olanlar etkilenmiş grupta; nörolojik muayenede minör bulgu, hafif serebral palsi, tam olmayan görme kayıpları, kırma kusuru ve strabismus, hafif işitme kaybı, Bayley puanı 70-85 arası olanlar hafif etkilenmiş grupta; hiç bulgusu olmayanlar ve Bayley puanı ≥85 olanlar etkilenmemiş grupta tanımlandı.

**Tablo 4.1.5 Çalışma grubunun Bayley puanlarına göre değerlendirilmesi**

<b>Puan</b>	<b>Anlamlı gelişimsel gecikme (&lt;70 puan) n, %</b>	<b>Hafif gelişimsel gecikme (&lt;85 puan) n, %</b>	<b>Normal (≥85 puan) n,%</b>
Bayley bilişsel	7, %8.6	9, %11.1	65, %80.2
Bayley dil	5, %6.2	16, %19.8	60, %74.1
Bayley motor	7, %8.6	11, %13.6	63, %77.8

## 4.2. PERİNATAL RİSK FAKTÖRLERİNİN BAYLEY PUANLARI VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLE İLİŞKİSİ

**Tablo 4.2.1 Bayley puanlarını etkileyen faktörler**

<b>BAYLEY Faktörler</b>	<b>Bilişsel puan Ortalama (SD)</b>	<b>P*</b>	<b>Dil puanı Ortalama (SD)</b>	<b>P*</b>	<b>Motor puan Ortalama (SD)</b>	<b>P*</b>
NSD	83.1 (21.1)	.162	81.5 (16.9)	<b>.002</b>	78.4 (23.9)	<b>.016</b>
C/S	91.8 (12.3)		96.3 (12.7)		97.9 (16.9)	
<u>Annede enfeksiyon</u>						
Yok	93.1 (12.5)	<b>.034</b>	97.4 (12.5)	<b>.006</b>	99.4 (17.9)	<b>.011</b>
Var	95.2 (16.2)		87.4 (15.6)		85.9 (19.3)	
<u>BPD</u>		<b>.032</b>		.073		<b>.006</b>
yok	92.3 (12.4)		97.1 (10.4)		98.8 (15.7)	
hafif	93.4 (8.5)		93.3 (15.3)		100.9 (16.8)	
orta	88.9 (17.0)		91.1 (18.6)		88.0 (19.9)	
ağır	63.8 (14.4)		76.0 (16.2)		57.3 (18.6)	
<u>Sistemik steroid</u>						
Yok	92.2 (12.6)	.162	96.1 (12.7)	<b>.046</b>	97.7 (16.2)	<b>.030</b>
Var	85.7 (17.1)		88.5 (17.1)		87.3 (24.6)	
<u>PDA</u>						
Yok	92.8 (11.7)	.104	95.9 (12.3)	.156	98.1 (13.1)	<b>.041</b>
Var	85.6 (17.6)		90.0 (17.3)		88.1 (27.2)	
<u>İVK</u>						
Yok	89.6 (8.9)	.060	98.6 (13.0)	<b>.038</b>	98.4 (19.6)	<b>.021</b>
Evre1-2	92.8 (13.3)		95.3 (12.5)		97.4 (17.0)	
Evre3-parankimal kanama	79.1 (19.3)		81.5 (19.0)		76.6 (22.4)	
Yok	92.5 (11.0)	.155	99.3 (12.8)	<b>.007</b>	100.2 (18.8)	.110
Periventriküler ekojenite artışı	91.8 (10.6)		92.9 (11.0)		93.9 (12.2)	
Kistik PVL	79.1 (25.9)		80.7 (19.9)		80.6 (31.6)	
<u>Ağır ROP</u>						
Yok	91.1 (14.1)	.271	95.0 (14.4)	.055	97.2 (18.5)	<b>.003</b>
Var	85.5 (15.2)		87.3 (12.6)		79.0 (18.2)	

\* p değeri nonparametrik testler sonucu elde edilmiştir.

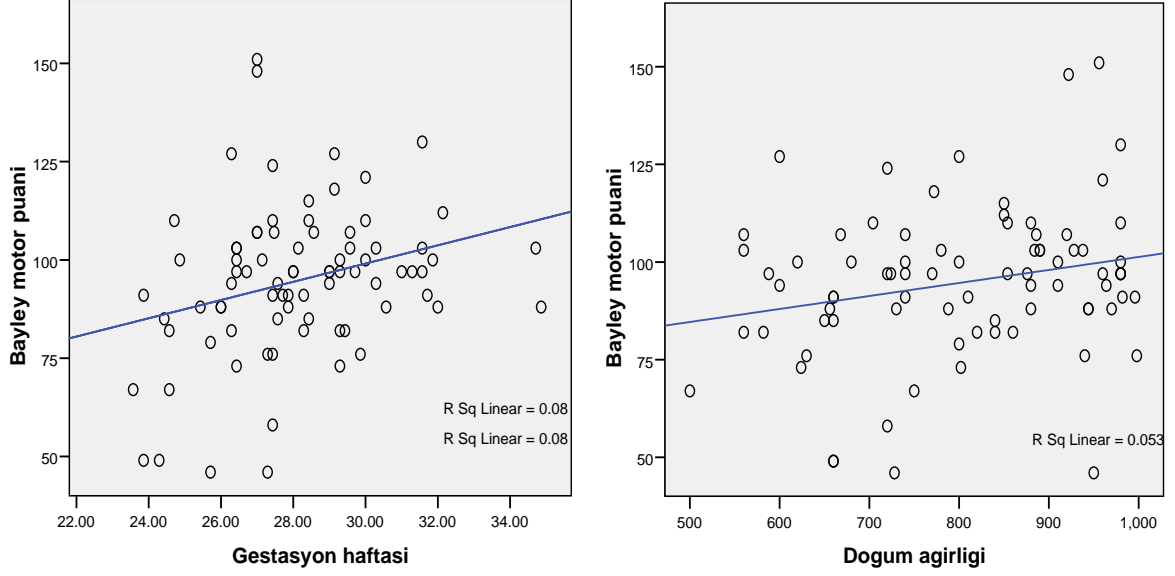
Tablo 4.2.2 Nörogelişimsel bozukluğu etkileyen faktörler

Nörogelişimsel bozukluk Özellikler	Etkilenmemiş 23, %28.4	Hafif etkilenmiş 43, %53.1	Orta-ağır etkilenmiş 15, %18.5	P
Erkek n, %	5, %21.7	15, %34.9	8, %53.3	.135
<28 GH n, %	8, %34.8	21, %48.8	12, %80	<b>.023</b>
NSD n, %	2, %8.7	5, %11.6	6, %40	.019
C/S n, %	21, %91.3	38, %88.4	9, %60	
SGA n, %	15, %65.2	25, %58.1	5, %33.3	.136
Çoğul gebelik n, %	5, %21.7	8, %18.6	3, %20	.954
Antenatal steroid tedavisi alan n, %	17, %68.8	37, %86.7	10, %66.7	.221
<u>Anne eğitimi:</u> n, % Okuryazar değil, ilk, ortaokul Lise ve üniversite	17, %73.9 6, %26.1	14, %32.6 9, %67.4	7, %46.7 8, %53.3	<b>.006</b>
<u>Anne tanısı:</u> n, % EMR-koryomaniyoni- enfeksiyon	7, %30.4	11, %25.6	10, %66.7	<b>.014</b>
<u>BPD:</u> n, % Hafif Orta-ağır	6, %26.1 3, %13	9, %20.9 8, %18.6	1, %6.7 11, %73.3	.000
Sistemik steroid tedavisi n, %	4, %17.4	10, %23.3	9, %60	<b>.010</b>
PDA n, %	6, %26.1	11, %25.6	10, %66.7	<b>.010</b>
<u>İVK:</u> n, % Yok Evre 1-2 Evre 3-parankimal kanama	3, %13 17, %73.9 3, %13	10, %23.3 31, %72.1 2, %4.7	1, %6.7 8, %53.3 6, %40	.011
Periventriküler ekojenite artışı Kistik PVL n,%	12, %34.8 3, %13	18, %41.9 2, %4.7	6, %40 6, %40	.007
ROP n, % Lazer tedavisi	9, %39.1 1, %4.3	17, %39.5 5, %11.6	4, %26.7 5, %33.3	.140
Sepsis n, % Klinik Kültür pozitif	13, %56.5 9, %39.1	23, %53.5 17, %39.5	7, %46.6 7, %46.7	.973
Hipotiroidizmi n, % +hipokortizolemi	7, %30.4 0	8, %18.6 5, %11.6	5, %33.3 3, %20	.174

## BAYLEY SONUÇLARINI ve NÖROGELİŞİMSEL DURUMU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

**GESTASYON HAFTASI:** Doğum ağırlığıyla gestasyonel yaş arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (Pearson korelasyon katsayısı .411, p .000). Gestasyonel yaş arttıkça doğum ağırlığı artmaktadır. Gestasyonel yaş, 28. haftadan küçük (ileri derecede preterm) ve eşit-büyük olarak iki grupta incelendiğinde Tablo 4.1.1’de görülen diğer tanımlayıcı özelliklerle arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışma grubunda gestasyon haftası  $\geq 28$  hafta olan bebekler daha yüksek oranda C/S ile SGA doğmuştur. Anneleri daha çok preeklampsi, eklampsi, HELLP tanıları almıştır; daha yüksek oranda antenatal steroid tedavisi uygulanmıştır. Gestasyon haftası  $< 28$  hafta olanlar daha yüksek oranda entübe olmuş, RDS tanısı almış ve tekrarlayan surfaktan tedavisine ihtiyaç duymuştur. Gestasyon haftası azaldıkça mekanik ventilasyon (Spearman korelasyon katsayısı -.679, p .000) ve oksijen tedavisi süresi uzamıştır (Spearman katsayısı - .676, p .000). İleri derecede pretermelerde BPD, PDA, tedavi gerektiren ROP daha yüksek oranda görülmüştür. Hastanede yatış süreleri daha uzundur (Pearson katsayısı - .595, p .000). İVK ve PVL ile gestasyon haftası arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Ancak ağır İVK,  $< 28$  hafta doğanlarda daha çok görülmüştür. Yine bu grupta sepsis, hipotiroksinemi, konvülziyon daha sık görülmüş ancak ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İleri derecede pretermelerde görmeyle ilgili sorunlar daha sık görülmüştür. Gestasyon haftasıyla Bayley dil (Pearson katsayısı .301, p .006) ve motor (Pearson katsayısı .283, p .011) puanlarıyla anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Dil ve motor değerlendirmede  $< 70$  puan alanların tümü  $< 28$  hafta doğan bebeklerdir. İleri derecede pretermelerde serebral palsi daha sık görülmüştür. Nörolojik muayene, görme, işitme sorunları ve Bayley puanlarının birlikte değerlendirilmesiyle karar verilen nörogelişimsel bozukluk ile gestasyon haftası arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. İleri derecede pretermeler daha yüksek oranda etkilenmişlerdir.

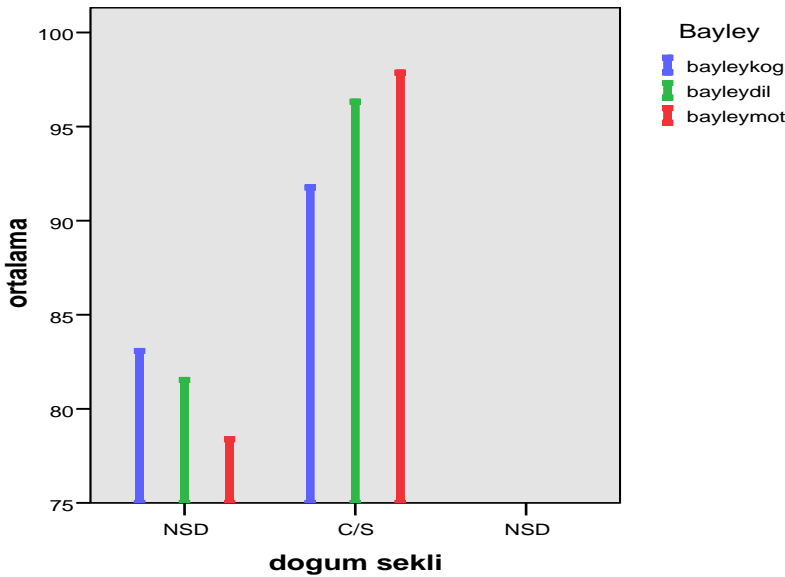
**DOĞUM AĞIRLIĞI:** Tablo 4.1.3’te görüldüğü gibi doğum ağırlığı  $< 750$ g olanlarda BPD, tedavi gerektiren ROP ve hipotiroksinemi anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür. Doğum ağırlığı azaldıkça mekanik ventilasyon süresi (Spearman katsayısı -.304, p .006), oksijen tedavisi süresi (Spearman katsayısı - .404, p .000) ve yatış süresi (Pearson katsayısı - .498, p .000) uzamıştır. Bayley bilişsel ve dil puanlarıyla anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun yanında Bayley motor puanıyla doğum ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pearson katsayısı .231, p .038).



Şekil 4.2.1 Gestasyon haftasının ve doğum ağırlığının Bayley motor puanıyla ilişkisi

**CİNSİYET:** Erkeklerde kızlara göre daha yüksek oranda nörolojik muayenede patoloji saptanmıştır (p .001). Serebral palsi daha yüksek oranda görülmüştür (p .019). Bayley puanlarıyla veya nörogelişimsel bozukluk ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

**DOĞUM ŞEKLİ:** Bayley dil (p .002) ve motor (p .016) puanlarıyla, serebral palsyyle (p .000) ve nörogelişimsel bozuklukla (p .012) doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. NSD öyküsü olan bebeklerin puanları daha düşüktür. Bu bebeklerde serebral palsi ve nörogelişimsel bozukluk daha yüksek oranda izlenmiştir.



Şekil 4.2.2 Doğum şekline göre Bayley puanları

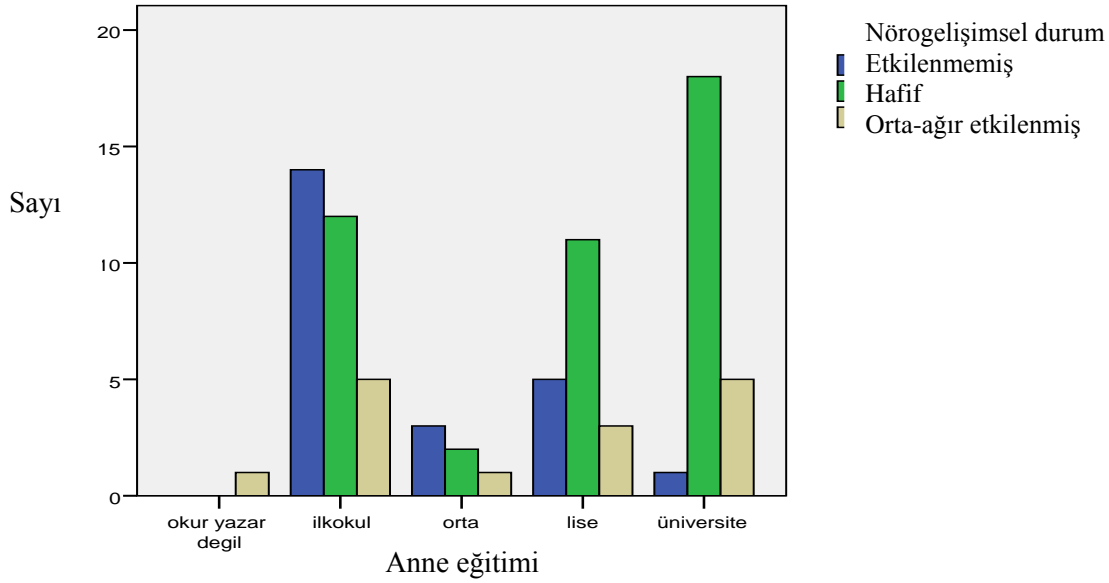
ÇOĞUL GEBELİK: İkiz veya üçüz gebeliklerle çoğul gebelik olmayan çocuklarda Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk açısından anlamlı bir fark gösterilememiştir.

HAFTASINA GÖRE DOĞUM AĞIRLIĞI: SGA ve AGA doğanlar arasında Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. AGA doğum öyküsü olan çocuklarda serebral palsi daha sık görülmüştür (p .028).

5. dakika APGAR skoru ile Bayley puanları ve nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ANNE YAŞI: Anne yaşıyla çocukların Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

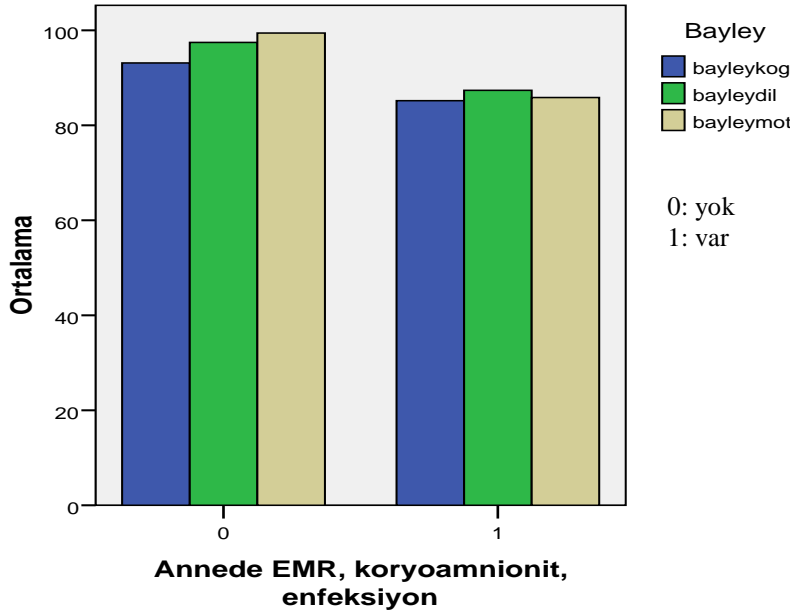
ANNE EĞİTİMİ: Annelerin eğitim düzeyiyle Bayley puanları arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bunun yanında nörogelişimsel bozukluk ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Lise mezunu olmayan annelerin çocuklarının daha yüksek oranda etkilenmeyen grupta olduğu görülmüştür (p .004). Bununla birlikte orta-ağır etkilenmiş grupta en çok ilkokul mezunu annelerin çocukları olduğu izlenmektedir.



Şekil 4.2.3 Annelerin eğitimine göre çocukların Bayley puanları

ANTENATAL STEROİD tedavisiyle Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

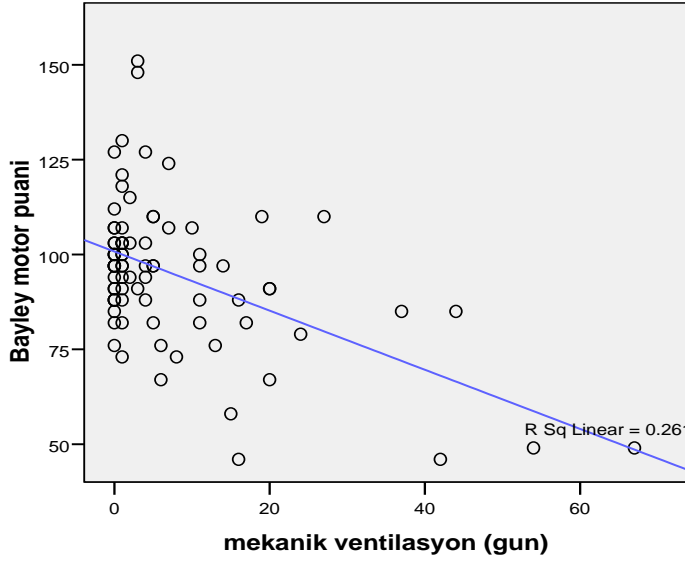
ANNE TANILARI: Annesinde preeklampsi, eklampsi, HELLP ve gestasyonel hipertansiyon tanısı olan ve olmayan çocukların Bayley puanları ve nörogelişimsel durumları arasında bir fark bulunmamıştır. Annesinde hipertansif hastalık olan çocuklarda serebral palsi daha düşük oranda görülmüştür (p .026). Annesinde erken membran rüptürü ve/veya koriyoamniyonit ve/veya enfeksiyon tanısı olan çocuklarda daha yüksek oranda nörogelişimsel bozukluk saptanmıştır (p .014). Bu çocukların Bayley bilişsel (p .034), dil (p .006) ve motor (p .011) puanları daha düşük saptanmıştır. EMR ve koriyoamniyonit tanılı annelerle, idrar yolu enfeksiyonu ve akut batın nedeniyle antibiyotik kullanımı olan anneler, olgu sayısı az olması nedeniyle birarada değerlendirilmiştir. Bu şekilde hem nörogelişimsel durum hem de Bayley puanlarıyla yapılan karşılaştırmalarda daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.



Şekil 4.2.4 Annede EMR, Koryoamniyonit ve/veya enfeksiyon olmasına göre Bayley puanları

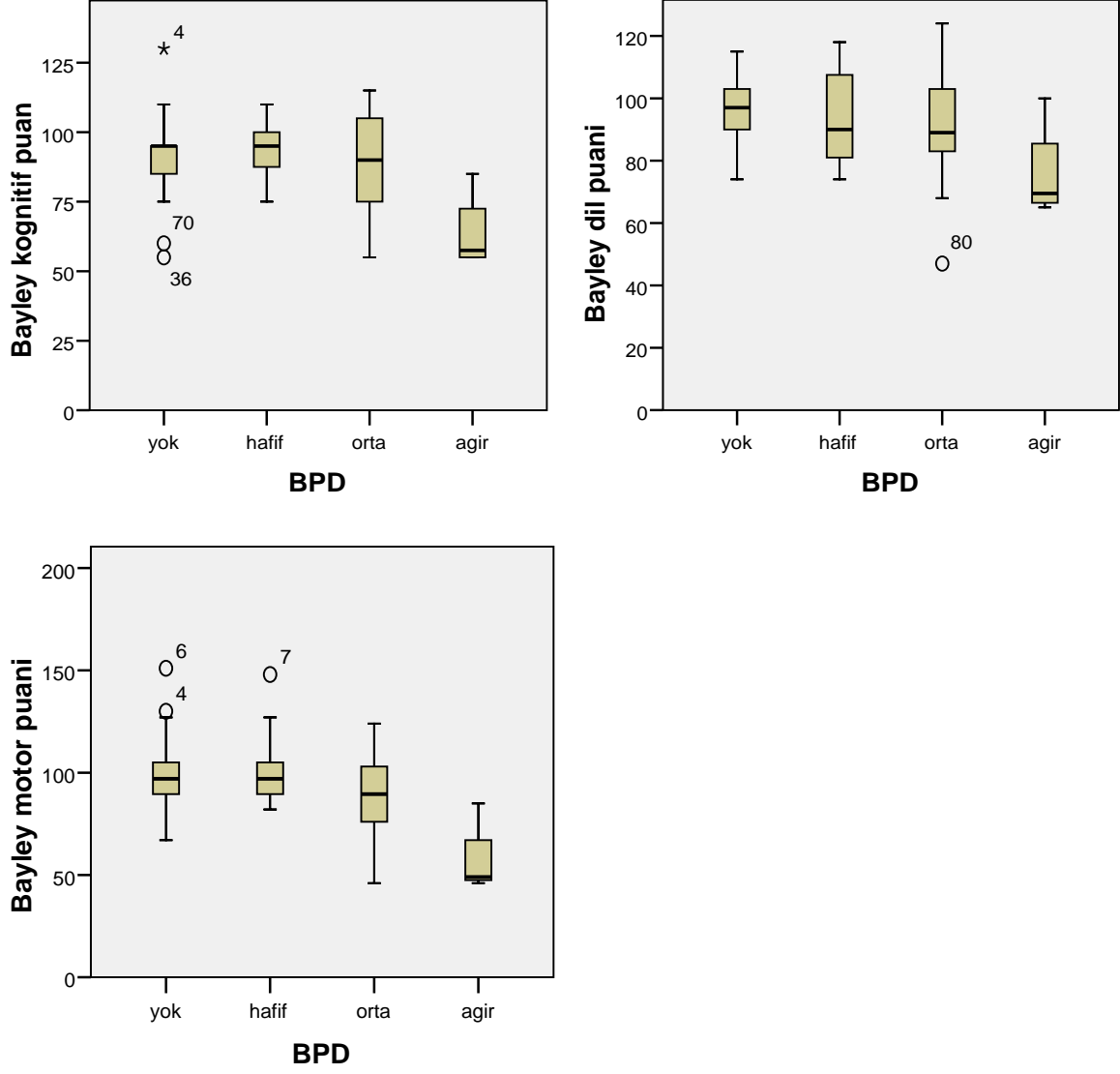
SOLUNUM GÜÇLÜĞÜ SENDROMU ile Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. RDS tanısı olanlarda serebral palsi daha yüksek oranda saptanmıştır (p .046).

MEKANİK VENTİLASYON süresi uzadıkça Bayley dil (Spearman katsayısı - .277, p .012) ve motor (Spearman katsayısı -.307, p .005) puanlarının düştüğü saptanmıştır. Nörogelişimsel bozukluk ile mekanik ventilasyon süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p .004).

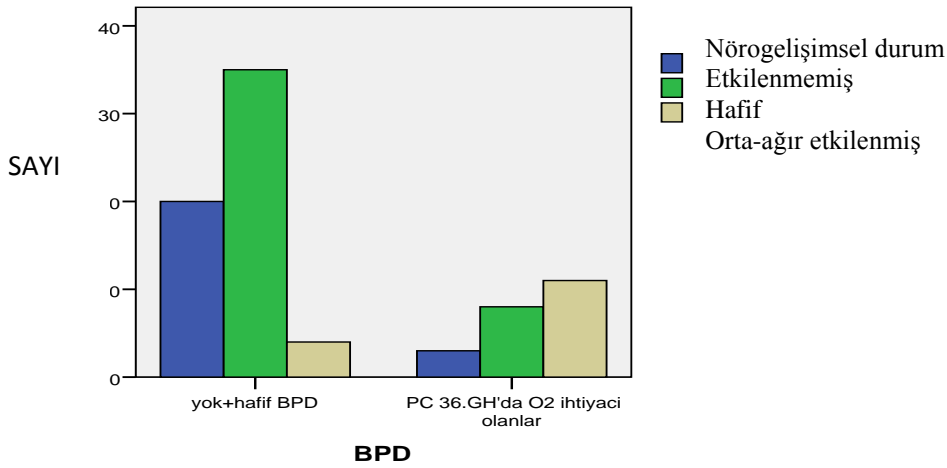


Şekil 4.2.5 Mekanik ventilasyon süresi ile Bayley motor puanlarının ilişkisi

BRONKOPULMONER DİSPLAZİ: BPD ile Bayley bilişsel (p .032) ve motor (p .006) puanları arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Özellikle ağır BPD tanısı alan çocukların daha düşük puanlar aldığı gözlenmiştir. Sayının az olması nedeniyle daha güvenilir sonuçlar almak için çocuklar önce BPD tanısı olmayanlar, hafif, orta-ağır tanısı olanlar olmak üzere 3 grupta değerlendirilmiştir. İkili analizlerde orta-ağır BPD olanlar riskli grupta, hafif BPD olanlar veya olmayanlar referans grupta değerlendirilmiştir. BPD tanılı çocuklarda nörogelişimsel bozukluk (p .000) ve serebral palsi (p .000) daha yüksek oranda görülmüştür. BPD için sistemik steroid tedavisi alanlarda Bayley dil puanı (p .046) ve motor puanı (p .030) daha düşük, serebral palsi (p .003) ve nörogelişimsel bozukluk (p .010) daha yüksek oranda saptanmıştır.



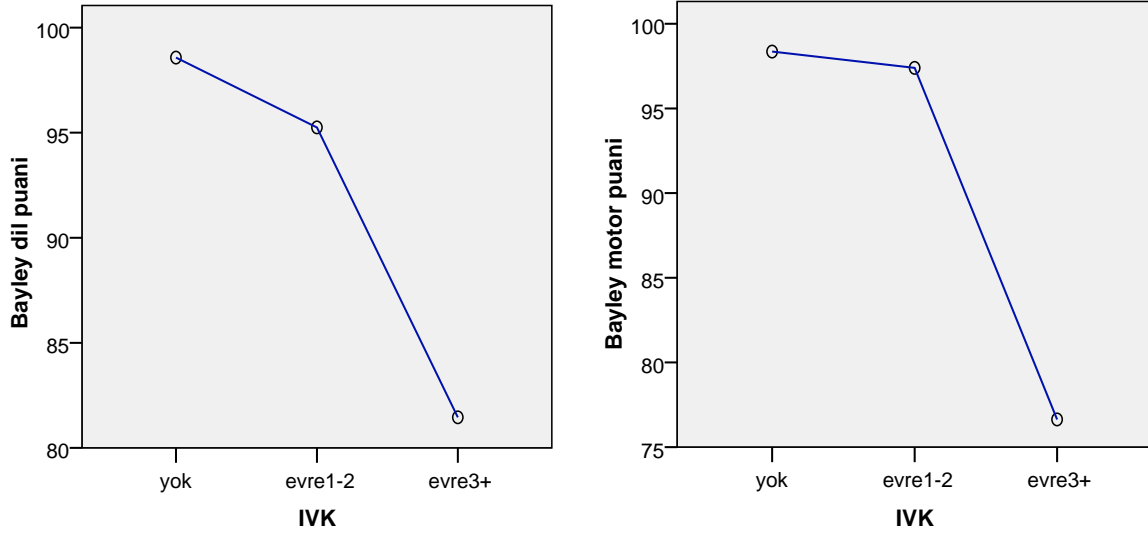
Şekil 4.2.6 Bronkopulmoner displazi ağırlığına göre Bayley puanları



Şekil 4.2.7 Bronkopulmoner displazi ile nörogelişimsel bozukluk arasındaki ilişki

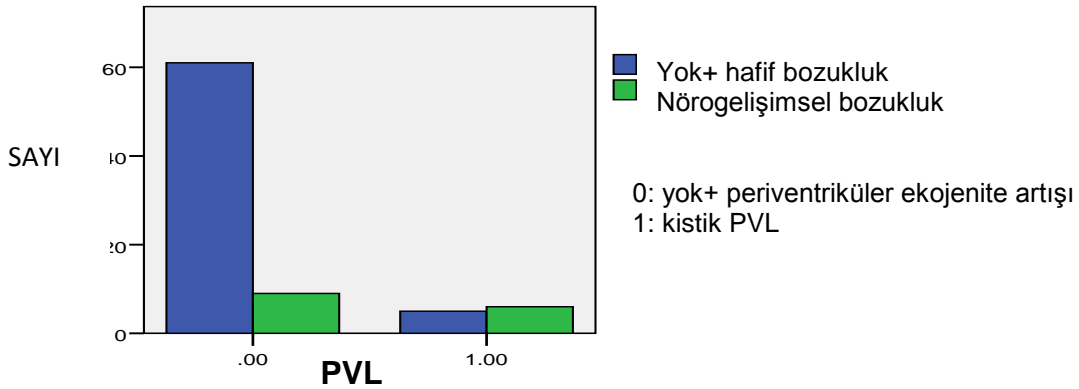
PDA ile Bayley motor (p .041) puanları ve nörogelişimsel bozukluk (p .010) arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hem ibuprofen tedavisi almış olanlarda hem de almamış olanlarda serebral palsi tanısı PDA tanısı olmayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur (p .017).

İVK: Evre 1 ve 2 İVK bir arada, evre 3 ve parankimal kanama bir arada gruplandırıldığında Bayley dil (p .038) ve motor (p .021) puanları ve nörogelişimsel bozukluk (p .011) ile anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Puanlar arasındaki farkın en çok ağır İVK'dan kaynaklandığı izlenmektedir.



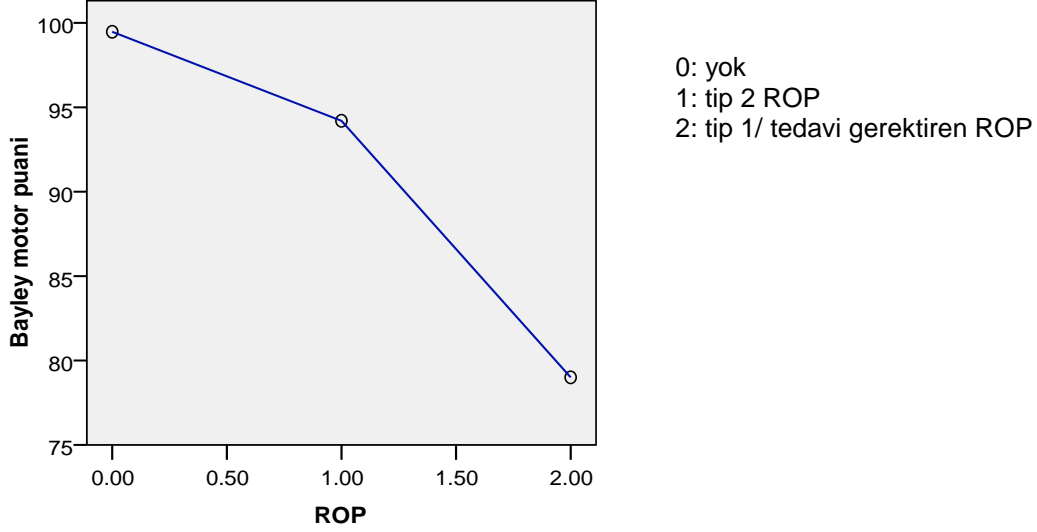
Şekil 4.2.8 İntraventriküler kanama evresine göre Bayley puan ortalamaları

PVL ile Bayley dil (p .007) puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. PVL tanısı alanların puanları daha düşüktür. Serebral palsi (p .008) ve nörogelişimsel bozukluk (p .007) sıklığı PVL tanısı olanlarda daha yüksektir.



Şekil 4.2.9 Periventriküler lökomalazi ile nörogelişimsel bozukluk ilişkisi

ROP ile Bayley motor puanları (p .007) ve nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p .046). Lazer tedavisi ihtiyacı olanlarda serebral palsi (p .012) daha yüksek oranda görülmüştür.

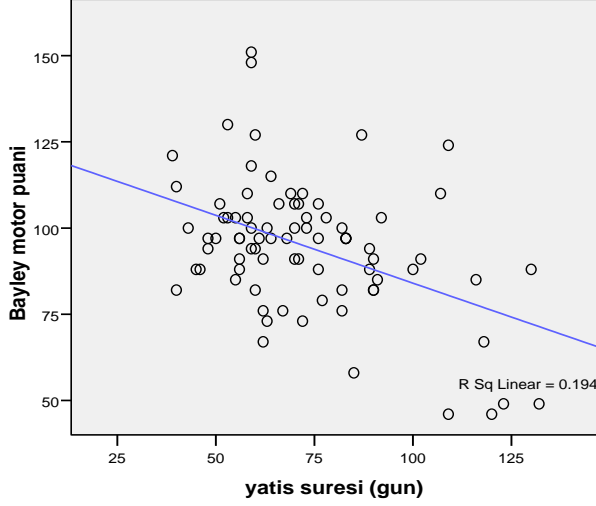


Şekil 4.2.10 Prematüre retinopatisi tanısı ve tedavi ihtiyacına göre Bayley motor puan ortalamaları

SEPSİS ile Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Ancak sepsis tanısı olanlarda daha yüksek oranda nörolojik muayenede patoloji saptanmıştır (p .024).

HİPOTİROKSİNEMİ ve KONVÜLZİYON ile Bayley puanları veya nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

YATIŞ SÜRESİ uzadıkça Bayley bilişsel (Pearson korelasyon katsayısı - .318, p .004), dil (Pearson katsayısı -.354, p .001) ve motor (Pearson katsayısı -.440, p .000) puanlarının düştüğü saptanmıştır. Yatış süresi uzadıkça nörogelişimsel bozukluk görülme sıklığı artmıştır (p .003).

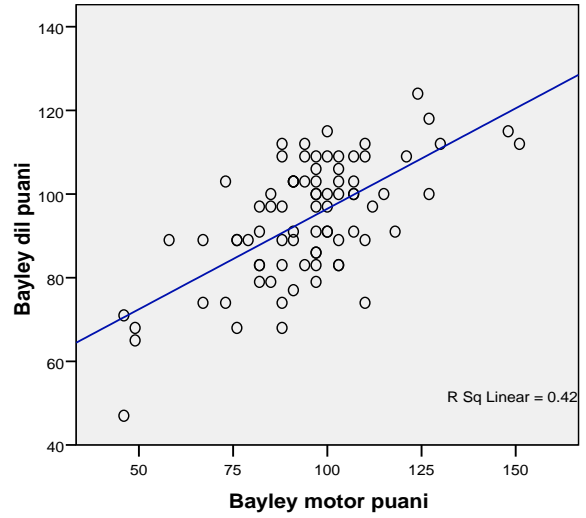
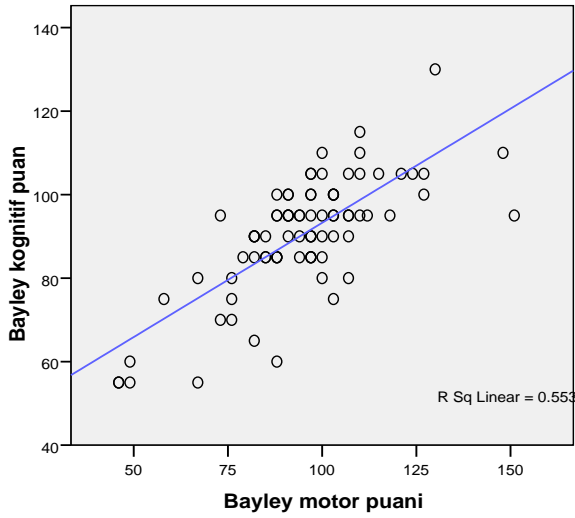


Şekil 4.2.11 Yatış süresinin Bayley motor puanıyla ilişkisi

BAYLEY KOGNİTİF, DİL ve MOTOR PUANLARININ birbirleriyle korele olduğu saptanmıştır. (Bkz. Tablo 4.2.3)

**Tablo 4.2.3 Bayley puanlarının kategorilere göre korelasyonları**

		Bayley Bilişsel puan	Bayley dil puanı	Bayley motor puanı
Bayley Bilişsel puan	Pearson korelasyon katsayısı P	1	.631 <b>.000</b>	.743 <b>.000</b>
Bayley dil puanı	Pearson korelasyon katsayısı P	.631 <b>.000</b>	1	.648 <b>.000</b>
Bayley motor puanı	Pearson korelasyon katsayısı P	.743 <b>.000</b>	.648 <b>.000</b>	1



Şekil 4.2.12 Bayley motor puanıyla Bayley bilişsel puanın ilişkisi

BAYLEY PUANLARI, SEREBRAL PALSİ VE NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK İLE  
TEK DEĞİŞKENLİ ANALİZLER

**Tablo 4.2.4 Bayley bilişsel puanının <70 olmasını etkileyen faktörler**

	P	OR*	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
<b>Kistik PVL</b>	0.000	28.333	4.50	178.41
<b>Ağır İVK</b>	0.006	12.762	2.36	68.98
<b>NSD</b>	0.011	9.630	1.85	50.21
<b>Orta-ağır BPD</b>	0.014	8.382	1.49	47.14
<b>PDA</b>	0.042	5.909	1.07	32.80
<b>Annede enfeksiyon</b>	0.050	5.543	1.00	30.72

\* OR değeri tek değişkenli analizler sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 4.2.5 Bayley dil puanının <70 olmasını etkileyen faktörler**

	P	OR*	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
<b>Kistik PVL</b>	0.001	39.429	3.86	403.28
<b>Ağır İVK</b>	0.001	39.429	3.86	403.28
<b>NSD</b>	0.027	9.900	1.47	66.78

\* OR değeri tek değişkenli analizler sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 4.2.6 Bayley motor puanının <70 olmasını etkileyen faktörler**

	P	OR*	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
<b>Kistik PVL</b>	0.000	28.333	4.50	178.41
<b>Ağır İVK</b>	0.006	28.333	4.50	178.41
<b>Orta-ağır BPD</b>	0.001	21.750	2.44	193.98
<b>NSD</b>	0.001	20.625	3.42	124.34
<b>Sistemik steroid tedavisi</b>	0.018	7.778	1.39	43.60
<b>Tedavi gerektiren ROP</b>	0.032	6.188	1.17	32.77
<b>Annede enfeksiyon</b>	0.050	5.543	1.00	30.72
<b>SGA</b>	0.049	0.114	0.01	0.99

\* OR değeri tek değişkenli analizler sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 4.2.7 Serebral palsi sıklığını etkileyen faktörler**

	P	OR*	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
<b>NSD</b>	0.000	14.700	3.55	60.86
<b>Orta-ağır BPD</b>	0.000	12.923	3.06	54.50
<b>Kistik PVL</b>	0.009	7.500	1.81	31.05
<b>Ağır İVK</b>	0.009	7.500	1.81	31.05
<b>Sistemik steroid tedavisi</b>	0.003	7.200	1.91	27.21
<b>Gestasyon haftası &lt;28</b>	0.026	6.129	1.25	30.07
<b>PDA</b>	0.017	5.263	1.42	19.53
<b>Erkek cinsiyet</b>	0.019	4.900	1.32	18.13
<b>Tedavi gerektiren ROP</b>	0.042	4.429	1.06	18.55
<b>SGA</b>	0.030	0.214	0.05	0.86
<b>Annede hipertansif hastalık</b>	0.025	0.163	0.03	0.80

\* OR değeri tek değişkenli analizler sonucu elde edilmiştir.

**Tablo 4.2.8 Nörogelişimsel bozukluğu etkileyen faktörler**

	P	OR*	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
<b>Orta-ağır BPD</b>	0.000	13.750	3.69	51.20
<b>Kistik PVL</b>	0.003	8.133	2.05	32.26
<b>Ağır İVK</b>	0.003	8.133	2.05	32.26
<b>PDA</b>	0.004	5.765	1.72	19.27
<b>NSD</b>	0.009	5.619	1.54	20.55
<b>Sistemik steroid tedavisi</b>	0.005	5.571	1.70	18.31
<b>Annede enfeksiyon</b>	0.006	5.333	1.60	17.75
<b>Gestasyon haftası &lt;28</b>	0.018	5.103	1.32	19.79
<b>Tedavi gerektiren ROP</b>	0.021	5.000	1.28	19.53
<b>Büyüme geriliği (tartı &lt;10.p)</b>	0.030	3.972	1.14	13.80

\* OR değeri tek değişkenli analizler sonucu elde edilmiştir.

## NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUK ÜZERİNE ETKİ EDEN RİSK FAKTÖRLERİNİN ÇOK DEĞİŞKENLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Nörogelişimsel bozukluk üzerine etki eden risk faktörlerinden bebeğin cinsiyeti, gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum ağırlığının gestasyon haftasına uygunluğu, doğum şekli, annede hipertansif hastalık, annede enfeksiyon, orta-ağır BPD, sistemik steroid tedavisi, PDA, ağır İVK, kistik PVL, ROP ve prematüre hipotiroksinemisi geriye doğru adımsal lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

**Tablo 4.2.9 Nörogelişimsel bozukluk üzerine etki eden risk faktörlerinin çoklu lojistik regresyon analizi**

	P	OR	%95 GA	
			Alt sınır	Üst sınır
<b>Orta-ağır BPD</b>	0.002	12.764	2.54	64.14
<b>Kistik PVL</b>	0.016	12.340	1.59	96.06
<b>Büyüme geriliği (tartı &lt;10.p)</b>	0.023	8.057	1.34	48.50
<b>Annede enfeksiyon varlığı</b>	0.018	7.598	1.42	40.64

Yapılan çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda modelin anlamlı bulunduğu ve modelin açıklayıcılık katsayısının (% 91,4) çok iyi düzeyde olduğu görüldü. Orta-ağır BPD tanısı nörogelişimsel bozukluk riskini 12,8 kat (%95 GA: 2,54-64,14), kistik PVL 12,3 kat (%95 GA:1,59-96,06), değerlendirme anında tartının <10. persentil olması 8,1 kat (%95 GA:1,34-48,50), annede enfeksiyon varlığı ise riski 7,6 kat (%95 GA: 1,42-40,64) arttırmaktadır.

## 5. TARTIŞMA

Maternal faktörler, yardımcı üreme tekniklerinin kullanılması ve çoğul gebeliklerin artması nedeniyle tüm dünyada preterm doğum oranı artmaktadır. Bununla birlikte perinatoloji ve neonatoloji alanındaki gelişmeler, özellikle de antenatal steroid ve surfaktan tedavileri, preterm bebeklerin mortalite oranlarını düşürmüş, daha erken gestasyon haftalarında doğan bebeklerin yaşama şansını artırmıştır (98). Bunun sonucu olarak erken morbidite ve uzun dönem nörogelişimsel sorunlar açısından riskli olan ADDA bebeklerin sayısı giderek artmaktadır. Normal intrauterin büyüme ve gelişmesini tamamlamadan doğan bu bebekler, immatür organ sistemleri nedeniyle dış ortama uyumda sorun yaşarlar. Bu nedenle bu bebeklerin mortalite riski yüksektir. Prenatal, perinatal ve postnatal faktörler karmaşık etkileriyle hem erken ve hem de geç dönemde morbiditelere neden olur. Hipoksi, hipoperfüzyon, hipoglisemi, tiroid hormon eksikliği, genetik faktörler, büyüme faktörü eksiklikleri, sitokin salınımı ve serbest oksijen radikalleri suçlanan biyolojik faktörlerdir. Annede enfeksiyon varlığı veya fetal inflamatuvar yanıt akciğer ve beyin hasarının in utero başlamasına neden olabilmektedir. Prematürelliğe bağlı sorunların yanında uygulanan tedavilerin istenmeyen etkileri, enfeksiyona eğilim ve büyüme geriliği, erken ve geç dönem morbidite sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bütün bu faktörler bu bebeklere yaklaşımı güçleştirmektedir.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebekler nöromotor, duyuşsal, bilişsel ve davranışsal sorunlar için yüksek risk taşımaktadırlar. Perinatal olaylar içinde en önemli rolü hipoksi/iskemi ve enfeksiyon/enflamasyonun oynadığı düşünülmektedir. Beyin hasarı riski (beyaz cevher hasarı, intraventriküler kanama, kortikal ve derin gri cevher hasarı) ve olumsuz nörogelişimsel prognoz gestasyon haftasının azalmasıyla artmaktadır. Bununla birlikte geç pretermelerde de beyin hasarı olmadan serebral maturasyonun etkilendiği gösterilmiştir. Aslında preterm doğumun kendisi beyin gelişimini ve nörobiyolojik olayların zamanlamasını etkilemektedir. Bu olaylar nöronal migrasyon ve farklılaşma, akson ve dendrit gelişimi, sinaps oluşumu, miyelinizasyon ve programlı hücre ölümüdür. Beyin büyümesinin, gelişiminin ve ağ bağlantılarının oluşumu büyük oranda gebeliğin son 6 haftasında gerçekleşmektedir (98). Dolayısıyla ileri derecede pretermelerde (<28 hafta) olumsuz etkilenme kaçınılmazdır. Bununla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda bu bebeklerin sinir sisteminin normal gelişimin dışındaki şartlara şaşırtıcı bir uyum sağladığı ve fonksiyonlarını koruyabildiği gösterilmiştir (4).

Literatürde ÇDDA bebeklerde mortalite, morbidite ve nörolojik prognoz üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Özellikle Amerika ve İsveç gibi gelişmiş ülkelerde düzgün veritabanları ve kayıt sistemi sayesinde çok merkezli araştırmalar yapılabilmekte ve dönemsel sonuçlara daha kolay ulaşılabilmektedir. Stoll ve ark. NICHD veritabanını kullanarak yayınladığı makalesinde, 2003-2007 yılları arasında, 29 gestasyon haftasından küçük doğan ÇDDA bebeklerin sağkalım oranını %72 olarak bildirmiştir (11). Mercier ve ark. VON veritabanını kullanarak 1998-2003 yılları arasında doğan ADDA bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarını araştırdığı çalışmasında sağkalım oranını %70.8 saptamıştır (99). Bizim çalışmamızda ADDA bebeklerde sağkalım oranı %65.8, <29 gestasyon haftasında doğanlarda % 67.2'dir. Ünitimizde 2000-2004 yılları arasında yapılan araştırmada ADDA bebeklerde sağkalım oranı %62 saptanmıştır (10). Buna göre yıllar içinde sağkalım oranlarımızın arttığı izlenmektedir. Türkiye'de mortalite verileri Tablo 5.1'de verilmiştir (100, 101). Çalışmamıza dahil olan bebeklerde major morbidite olmadan sağkalım oranı ise %35.8'dir. Stoll ve ark bu oranı %37 saptamıştır.

**Tablo 5.1 Türkiye'de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde mortalite**

	2005, %		2008, %	
	Toplam	İTF	Toplam	İTF
22-24 hafta	90.7	<b>75</b>	83.6	<b>20</b>
27-28 hafta	31.6	<b>18.8</b>	30.3	<b>9.7</b>
<500g	95	<b>100</b>	90.6	<b>66.7</b>
750-999g	41.6	<b>24.1</b>	35.9	<b>22.6</b>

Çalışmamızda bebeklere ait özellikleri diğer çalışmalarla karşılaştırdığımızda ortalama gestasyon haftası ve doğum ağırlığının diğer çalışmalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark büyük olasılıkla yaşatılabilirlik sınırındaki pretermelerin sağkalım oranlarıyla ilgilidir. Ünitimizde 2005-2008 yılları arasında <500g doğanlarda sağkalım oranı %12.5'tir. Mercier ve ark. ise kendi çalışma dönemlerinde %23.6 olarak bildirmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak gestasyon haftası azaldıkça morbidite sıklığının arttığı saptanmıştır. Bu nedenle morbidite oranlarımızın belirtilen çalışmalara göre daha düşük olması beklenebilir. Tablo 5.2'de ABD'nde yenidoğan veritabanlarından yararlanılarak yapılan çalışmalarla bizim verilerimiz karşılaştırılmıştır (9, 11, 99).

**Tablo 5.2 Morbidite verilerinin karşılaştırılması**

	<1000g, %		<750g, %		≥750g, %		<29 hafta, %	
	Mercier 1998-2003	<b>İTF</b> <b>2005-08</b>	Fanaroff 1997-2002	<b>İTF</b>	Fanaroff	<b>İTF</b>	Stoll 2003-07	<b>İTF*</b>
GH ort (SD)	26.4 (2)	<b>28.1</b> <b>(2.4)</b>	-	<b>27.1</b> <b>(2.1)</b>	-	<b>28.8</b> <b>(2.3)</b>	-	<b>26.3</b> <b>(1.2)</b>
DA ort (SD)	777 (140)	<b>803</b> <b>(134)</b>	635 (69)	<b>658</b> <b>(66)</b>	878 (73)	<b>894</b> <b>(71)</b>	836 (241)	<b>759</b> <b>(146)</b>
SGA	20.1	<b>55.6</b>	16	<b>67.7</b>	15	<b>48</b>	8	<b>32</b>
Çoğul gebelik	29.9	<b>19.7</b>	24	<b>12.9</b>	24	<b>24</b>	25	<b>24</b>
Antenatal Steroid	82.2	<b>79</b>	73	<b>74.2</b>	84	<b>82</b>	80	<b>65.9</b>
C/S	66.2	<b>84</b>	49	<b>74.2</b>	64	<b>90</b>	59	<b>73</b>
Surfaktan	84.8	<b>64.7</b>	88	<b>77.4</b>	74	<b>58</b>	82	<b>85.3</b>
RDS	-	<b>67.9</b>	71	<b>80.6</b>	55	<b>54.5</b>	93	<b>90.2</b>
Orta-ağır BPD	51.6	<b>27.2</b>	46	<b>48.4</b>	33	<b>14</b>	42	<b>41.5</b>
PN steroid	42.8	<b>28.4</b>	45	<b>45.2</b>	25	<b>18</b>	10	<b>43.9</b>
PDA	-	<b>33.3</b>	49	<b>41.9</b>	38	<b>28</b>	46	<b>51.2</b>
İVKevre1-2 evre3-4	8.5	<b>69.1</b> <b>13.6</b>	17 24	<b>61.3</b> <b>22.6</b>	17 14	<b>74</b> <b>8</b>	16 16	<b>61</b> <b>22</b>
kPVL	3.9	<b>13.6</b>	4	<b>16.1</b>	3	<b>12</b>	3	<b>22</b>
aROP	20.9	<b>22.6</b>	-	<b>22.6</b>	-	<b>8</b>	16	<b>24.4</b>
Sepsis	35	<b>40.7</b>	44	<b>51.6</b>	30	<b>34</b>	38	<b>43.9</b>
NEK	7.2	<b>3.7</b>	11	<b>3.2</b>	9	<b>4</b>	11	<b>2.4</b>

\*<28 hafta doğanlara ait verilerdir. kPVL: Kistik PVL, aROP: Ağır ROP.

Tabloya bakıldığında SGA oranının bizim çalışmamızda daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum ortalama gestasyon haftasının daha yüksek olmasına karşın doğum ağırlıklarının benzer olmasıyla açıklanabilir. C/S ile doğum oranı da bizim çalışmamızda diğerlerine göre yüksek saptanmıştır. Stoll ve ark. 24. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerde C/S tercih edilmediğini, 24-25. haftadan itibaren C/S ile doğum oranlarının %60'lara ulaştığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda ise bu oran %84'tür.

Surfaktan kullanımı, RDS ve orta-ağır BPD oranları Mercier ve ark. verilerine göre düşük olmasına rağmen Stoll ve ark. verileriyle benzerdir. Bu durum Mercier ve ark. çalışmasına göre bizim çalışmamızda daha matür bebeklerin olmasıyla açıklanabilir. Burada bu morbiditelerde gestasyon haftasının daha belirleyici olduğu izlenmektedir. Bir dönem BPD tedavisinde çok sık kullanılan sistemik steroidler 2002'de Amerikan Pediatri

Akademisi'nin büyümeye ve nörogelişimsel prognoza olumsuz etkisi nedeniyle kullanımını önermemesi üzerine artık seçilmiş olgularda kullanılmaktadır. Bu çalışmada sistemik steroid kullanma oranı bu bildiriden önceki kullanım oranlarından düşük olmakla birlikte Stoll ve ark. verilerinden belirgin yüksektir.

Bu çalışmada saptanan ağır İVK sıklığı diğer çalışmalarla benzer olmakla birlikte evre 1-2 İVK oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu durum SGA oranının yüksek olmasıyla ilgili olabilir. SGA bebeklerde evre 1-2 İVK, AGA bebeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Özellikle ADDA bebeklere belirli aralıklarla kraniyal ultrasonografi yapılması hem tanının kesinleştirilmesi hem de izlem için büyük önem taşımaktadır. Aynı durum PVL için de geçerlidir. PVL tanısı için hem ilk 28 gün içinde hem de postkonsepsiyonel 36. haftada görüntüleme yapılması önerilmektedir. Kraniyal MR görüntülmesinin beyaz cevher hasarını göstermekte daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Ancak teknik nedenlerden dolayı tercih edilememektedir. Bizim çalışmamızda PVL oranı diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu durum İVK ve sepsis oranının daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Son yıllarda MR teknolojisinin ilerlemesiyle yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin ADDA bebeklerin nörogelişimsel prognozunu öngörmeye daha yararlı olduğu öne sürülmüştür (4). Taburculukta veya daha sonraki izlemede MR ile periventriküler beyaz cevher hasarının tanımlanması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda MR çekilme oranı %30'dur. Morbiditeler, ultrasonografi ve nörolojik muayene bulgularıyla riskli olguların belirlenmesi ve teknik sorunların giderilmesiyle MR görüntülemelerinden en uygun şekilde faydalanılması sağlanabilir.

Kültür pozitif sepsis diğer çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak klinik sepsisle birlikte değerlendirildiğinde oran çok daha yükselmektedir. Bu durum iki şekilde açıklanabilir. Mikroorganizmaların üretilmesinde teknik sorunlar nedeniyle aslında kültür pozitif sepsis oranı çok daha yüksek olabilir. Buna karşın klinik sepsis ile kültür pozitif sepsis oranları arasındaki bu fark, gereksiz yere antibiyotik kullanımına da işaret ediyor olabilir. Bu nedenle sepsis tanısında klinisyenlere yardımcı olacak kültür dışında güvenilir göstergeler üzerine yapılan araştırmalar büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada NEK görülme sıklığı düşük bulunmuştur. Bu durum bebeklerin gestasyon haftasının daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte ünitemizde anne sütüyle erken enteral beslenmeye başlanmasının etkili olduğu düşünülebilir.

Ünitemizde uluslararası kabul edilen izlem kriterlerine göre ROP için düzenli göz muayenesi yapılmaktadır. 1990lı yıllarda yapılan çalışmalarda ROP sıklığının bildirilmediği görülmüştür. Stoll ve ark. çalışmasına göre bizim çalışmamızda saptadığımız tedavi gerektiren ROP sıklığı daha yüksektir. Mercier ve ark. çalışmasıyla karşılaştırıldığında hem ROP sıklığı hem de körlük sıklığı benzer bulunmuştur.

Yenidoğan veritabanlarını kullanan çok merkezli izlem çalışmalarında ADDA bebeklerde hipotiroksinemi sıklığı bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda bu oran %35 saptanmıştır. Bu bebeklerin %29'unda hipotiroksinemiye kortizol düşüklüğü de eşlik etmektedir. Hipotiroksinemi ADDA bebeklerde sık görülen bir morbiditedir. Ancak bu çalışmada nörogelişimsel bozukluk ile arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte özellikle kortizol düşüklüğünün eşlik ettiği olgularda nörogelişimsel sorunların daha sık olduğu izlenmiştir.

Stoll ve ark. hastanede yatış süresinin, morbidite ağırlığının ve kaynak kullanımının bir göstergesi olarak kabul etmiştir. Hastanede yatış süresinin medyan değeri 84 gün olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise medyan değer 69 gündür.

Literatürde ÇDDA pretermelerde nörogelişimsel sonuçları bildiren çok sayıda çalışma vardır ve yeni yaklaşımlar geliştikçe yenileri de yapılmaya devam etmektedir. Bu çalışmalar genellikle serebral palsi, körlük, orta-ağır işitme kaybı ve/veya gelişimsel testlerde 2 standart sapmanın altında puan alma olarak tanımlanan nörogelişimsel bozukluğu saptamayı hedeflemiştir (3). ADDA bebeklerde nörogelişimsel bozukluk oranı %15-40 arasında bildirilmiştir ve mortalite oranlarının tersine son 20 yıl içinde görülme sıklığında anlamlı bir değişme gözlenmemiştir (95, 96, 99, 102). Hack ve Fanaroff tüm dünyada 23-25 gestasyon haftalar arasında doğan bebeklerde ağır etkilenme oranını %34, <800g doğan bebeklerde %9-37 arasında bildirmiştir (12). Gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı azaldıkça risk artmaktadır (3). NICHD veritabanı sonuçlarına göre nörogelişimsel bozukluk oranı 1993-1998 yılları arasında 27-32 gestasyon haftası arasında doğanlarda % 28-40, 22-26. haftalar arası doğanlarda %45-50'dir (96). Wilson-Costello ve ark. çalışmalarında 1997-1998 yıllarında, <750g ve >750g doğanlarda sırasıyla %43 ve %32 olarak bildirmiştir (103).

Mercier ve ark. VON veritabanını kullanarak 1998-2003 arasında doğan ADDA bebeklerle yaptıkları çalışmada nörogelişimsel bozukluk oranını %34.2 saptamıştır. NICHD veritabanını kullanan Gargus ve ark ise 1998-2001 yılları arasında doğan ADDA bebeklerde %36 olarak bildirmiştir (95). Çalışma dahilindeki çocukların %37'si hafif derecede

etkilenmiş, %27'si ise hiç etkilenmemiştir. Bizim çalışmamızda ise ADDA bebeklerde nörogelişimsel bozukluk %18.5 oranında saptanmıştır. Olguların % 53.1'i hafif etkilenmiş, %28'i ise etkilenmemiştir. Etkilenmeyen çocukların oranı benzer olmakla birlikte nörogelişimsel bozukluk oranının daha düşük olmasının nedenini bulmak için nörogelişimsel sorunlara ayrı ayrı bakmak gerekir (Bkz Tablo 5.3).

**Tablo 5.3 Nörogelişimsel sorunların karşılaştırılması (95, 99, 104, 105, 106)**

	Mercier 1998-2003	Gargus 1998-2001	İTF 2005-08	Ankara 1997-2000	Hacettepe 2003-06	Bakırköy 2003-04
	<1000g	<1000g	<1000g	<1500g	<1500g	<1000g
Sağkalım	70.8	65.5	<b>65.8</b>	83.5	77.5	
GH	26.4(2)		<b>28.1(2.4)</b>	30.3(2.9)	30.5(1.8)	25-34
DA	777(140)		<b>803(134)</b>	1175(252)	1206(235)	480-1000
Serebral palsy	8.5	14	<b>14.8</b>		9.4	8
Körlük	1.2	0.8	<b>1.2</b>			2
İşitme kaybı	1.9	3.5	<b>2.5</b>			6
MDI<70	22.3	31		9.6		
PDI<70	20.6	20.6		28.8		
Kognitif<70			<b>8.6</b>			
Dil<70			<b>6.2</b>			
Motor<70			<b>8.6</b>			
Kişisel-sosyal					7	12
Dil					7.8	20
İnce motor					9.4	18
Kaba motor					12.5	10
Nörogelişimsel bozukluk	34.2	36	<b>18.5</b>			

Bizim çalışmamızda serebral palsy %14.8 oranında, orta-ağır serebral palsy %9.9 oranında saptanmıştır. Diğer çalışmalara göre bir miktar daha yüksek olması İVK ve PVL oranlarının yüksek olmasıyla açıklanabilir. Nörogelişimsel bozukluk kriterlerine bakıldığında diğer çalışmalarla en önemli farkın Bayley sonuçlarından kaynaklandığı görülmektedir. Bunun nedeni bahsedilen çalışmalarda Bayley II bizim çalışmamızda Bayley III kullanılmış olmasıdır. Teknik raporda da belirtildiği üzere Bayley III puanları Bayley II puanlarından yaklaşık 7 puan daha yüksek çıkmaktadır. Ancak aynı raporda üçüncü baskının normal popülasyonu daha çok temsil ettiği ve diğer gelişimsel testlerle daha uyumlu olduğu bildirilmiştir (107). Bayley Bebekler için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği riskli bebeklerde

gelişimsel sorunların erken dönemde belirlenmesi için en sık kullanılan yöntemdir. Literatürde kullanılan testler içinde Bayley Ölçeği altın standart olarak bildirilmiştir (3).

Nörogelişimsel bozukluk oranının bizim çalışmamızda daha düşük saptanmasının bir başka nedeni ağır morbiditeleri olan olguların kaybedilmesi olabilir. Mercier ve ark. çalışmasında bildirilen ortalama gestasyon haftası ve doğum ağırlığı bizim çalışmamızdaki verilerden daha düşüktür. Bir başka bakılması gereken parametre de morbidite oranlarıdır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak morbidite sayısı arttıkça nörogelişimsel sorunların görülme sıklığı artmıştır (99). Gargus ve ark. çalışmasında majör morbidite olmadan sağkalım oranı %30; üç veya daha fazla morbidite görülme oranını %13.2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise oranlar sırasıyla %35 ve %19.8'dir.

Yapılan çalışmalarda hem biyolojik faktörlerin hem de çevresel faktörlerin ADDA bebeklerin nörogelişimsel durumunu etkilediği gösterilmiştir (3). Vohr ve ark. 1993-1998 yılları arasında ADDA bebeklerle yaptığı çalışmada regresyon analizleri sonucunda periventriküler lökomalaziye en çok etkileyen faktör olarak göstermiştir. Diğer faktörler orta-ağır BPD, çoğul gebelik, erkek cinsiyet, BPD için sistemik steroid tedavisi, İVK, anne eğitiminin 12 yıldan az olmasıdır. Serebral palsi için ayrıca yapılan değerlendirmede İVK BPD'nin önüne geçmektedir. Mercier ve ark. (1998-2003) çalışmasında nörogelişimsel bozukluk riskini en çok arttıran faktörleri sırasıyla kistik PVL, İVK, 5. dakika APGAR puanının <4 olması, ROP, orta-ağır BPD, annenin lise mezunu olmaması, erkek cinsiyet ve doğum ağırlığı olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da Bayley puanlarını ve nörogelişimsel prognozu etkileyen faktörler araştırılmıştır.

Perinatal risk faktörlerinden biri annede enfeksiyon varlığıdır. Semptomatik veya subklinik enfeksiyon preterm doğuma yol açtığı bilinen birincil nedenlerden biridir (108, 109, 110). Yapılan çalışmalar annede enfeksiyonun sadece preterm doğuma değil aynı zamanda RDS, BPD, NEK, PVL ve daha sonra serebral palsi gibi ciddi morbiditelere de neden olduğunu göstermiştir. Klinik koriyoamniyonit, histolojik koriyoamniyonit ve amniyotik sıvıda sitokin artışı akut neonatal morbidite, mortalite, kronik akciğer hastalığı ve nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur (109). Subklinik veya klinik koriyoamniyonitin fetal enflamatuvar yanıtı tetiklediği (111); preterm doğumu başlatan proenflamatuvar sitokinlerin aynı zamanda fetusta akciğer ve beyin hasarına yol açtığı öne sürülmüştür. Çalışmalarda gösterilen koriyoamniyonit ile BPD ve PVL ilişkisi bu şekilde açıklanmıştır (108). Enfeksiyöz/enflamatuvar mekanizmaların tam olarak anlaşılabilmesi için rol oynayan mikroorganizmaların ve konağa ait doğal ve kazanılmış immün yanıtın genetik

özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir (109). Kent ve ark. in utero enflamasyonun İVK ve periventriküler ekojenite artışı riskini arttırdığını, ancak antenatal steroid tedavisinin tamamlanmasından sonra bu riskin azaldığını saptamıştır (112).

Literatürde uzamış preterm erken membran rüptürünün kistik PVL riskini artırdığı (113) 2 yaşında artmış nörogelişimsel bozukluk riskiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (114). Gestasyon yaşı <32 hafta olan bebeklerde nörogelişimsel prognozu araştıran bir çalışmada, preterm erken membran rüptürünün prognoz için 30-32 hafta arasında doğan bebeklerde daha küçük doğanlara göre daha belirleyici olduğu saptanmıştır (115). Andrews ve ark. koriyoamniyonitin 6 yaşında nörogelişimsel bozuklukla doğrudan ilişkili olmadığı, uygun tedavi edilmediğinde yol açtığı neonatal morbiditeler nedeniyle nörogelişimsel prognozu dolaylı olarak etkilediğini savunmuştur (116). Bununla birlikte Shatrav 2010 yılında yayınladığı meta analizde koriyoamniyonit ile serebral palsi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş, önleyici stratejiler ve tedavinin serebral palsi riskini düşüreceğini savunmuştur. Koriyoamniyonit tanısı için kullanılan tekniklerin geliştirilmesini önermiştir (117). Bu çalışmamızda annede enfeksiyon varlığının (EMR, koriyoamniyonit, diğer enfeksiyonlar) nörogelişimsel bozukluk riskini arttırdığı saptanmıştır (tek değişkenli OR 5.33, çok değişkenli OR 7.60). Ayrıca BPD, PVL ve Bayley puanlarının <70 olmasıyla arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Annesinde enfeksiyon olan olgular daha yüksek oranda normal vajinal yolla doğmuşlardır (p .000). Annede enfeksiyon olanların %32.9'u hiç antenatal steroid tedavisi almamıştır. Steroid tedavisi almayanların %52.1'inde annede enfeksiyon vardır (p .280).

Antenatal steroid tedavisinin mortalite, RDS, BPD, İVK ve PVL riskini azalttığı bilinmektedir (19,118). Bunun yanında çoklu dozların neonatal morbiditeyi değiştirmedeği gibi doğumda baş çevresi, boy ve ağırlıkta azalmaya neden olduğu saptanmış, kullanılmaması önerilmiştir (119). Aynı zamanda nöronal maturasyonu etkilediği ileri sürülmüştür (19, 120). Buna karşın tek bir ek dozun 2 yaşında büyümeyi ve nörogelişimsel prognozu etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır(120, 121). Mercier ve ark rutin antenatal steroid kullanımının nörogelişimsel bozukluk riskini azalttığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda antenatal steroid tedavisiyle nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Literatürde sezaryen ile doğumun İVK (122) ve kistik PVL (113) riskini azalttığı bildirilmiştir. Haque ve ark. <1250g doğan bebeklerde yaptıkları araştırmada sezaryen ile doğumun mortaliteyi veya 2 yaşında nörogelişimsel bozukluk riskini azaltmadığını belirtmiştir. Doğum şekline, prognoz değil obstetrik veya maternal endikasyonlar göz önünde

bulundurularak karar verilmesi gerektiğini savunmuştur (123). Mercier ve ark normal vajinal yolla doğumun nörogelişimsel sorunlar için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda normal spontan doğum öyküsü olan çocuklar Bayley Ölçeğinde daha düşük puanlar almışlardır. Nörogelişimsel bozukluk oranı NSD öyküsü olanlarda daha yüksektir (p .012). Bununla birlikte NSD ile doğan bebeklerin daha yüksek oranda 28 haftadan önce (p .013), AGA (p .002) doğdukları, annelerinde daha yüksek oranda enfeksiyon olduğu (p .000), annelerinin antenatal steroid tedavisi almadığı (p .001) gözlenmiştir. Bu bebeklerde, BPD (p .000), İVK (p .007) daha yüksek oranda görülmüştür. Morbidite sayısı daha yüksektir (p .001). Serebral palsy daha sık saptanmıştır (p .000). Eşlik eden tüm bu risk faktörleri bu bebeklerde görülen olumsuz nörogelişimsel sonuçları açıklayabilir.

İkiz gebeliğin nörogelişimsel bozukluk için risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (124). Vohr ve ark çoğul gebeliğin Bayley puanlarının <70 olması, orta-ağır serebral palsy ve nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili olduğunu göstermiştir (125). Mercier ve ark çalışmasında böyle bir ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da çoğul gebelik ile Bayley puanları veya nörogelişimsel sorunlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Gestasyon haftası ve doğum ağırlığı azaldıkça nörogelişimsel sekel oranının arttığı birçok yayında gösterilmiştir (3, 95, 96, 99, 126). Bizim çalışmamızda 28. gestasyon haftasından önce doğan bebeklerde morbidite oranları, serebral palsy (p .026) ve nörogelişimsel bozukluk (p .012) oranları daha yüksek bulunmuştur. Bayley dil ve motor puanları ise anlamlı olarak daha düşüktür. Bu sonuçlar immatüritenin bu bebeklerin seyri üzerindeki önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Ayrıca 28 haftadan küçük doğan bebeklerin annelerinde enfeksiyonun daha sık görülmesi bu grupta preterm doğumun nedenleri ve yaklaşım açısından yol gösterici olabilir. Doğum ağırlığı ile Bayley motor puanları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Doğum ağırlığı 750g altında ve üstünde olan bebeklerin tanımlayıcı özellikleri arasında fark bulunmamasına rağmen BPD (p .002), ROP (p .011), prematüre hipotiroksinemisi (p .010) <750g doğanlarda anlamlı olarak daha yüksek oranda görülmüştür.

Yayınlarda erkek bebeklerin mortalite ve nörogelişimsel sorunlar açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (96, 99, 126). Bizim çalışmamızda cinsiyetin Bayley puanları veya nörogelişimsel duruma etkisi gösterilememiştir. Ancak erkek bebeklerde serebral palsy daha yüksek oranda görülmüştür (p .019).

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde, somatik büyümeyle birlikte fetal beyin gelişiminin de etkilendiği öne sürülmüştür. Fetal beyin büyümesinin en belirgin olduğu son üç ayda yetersiz beslenme, nörogelişimsel sorunlarla ilişkilendirilmiştir (127). Claas ve ark. <750g doğan bebeklerle yaptıkları çalışmada SGA öyküsü olan çocuklarda 2 yaşında daha yüksek oranda nörogelişimsel bozukluk saptamışlardır (128). Mercier ve ark. çalışmasında SGA doğumun 18-24. aylarda nörogelişimsel bozukluk için anlamlı bir risk faktörü olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da SGA doğum ile nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak AGA bebeklerde serebral palsy daha sık görülmüştür. Bunun nedeni AGA bebeklerin daha yüksek oranda NSD ile 28 haftadan önce doğmuş olmaları olabilir. NSD bu çalışmada serebral palsy riskini en çok arttıran faktör olarak saptanmıştır.

Gargus ve ark. çalışmalarında sağkalım söz konusu olduğunda bebeklerin doğumdaki özelliklerinin belirleyici olduğunu belirtmiştir. Tyson ve ark. preterm bebek bekleyen ailelere danışmanlık verilirken beş faktörün göz önünde bulundurulması gerektiğini savunmuştur. Gestasyon haftasının ileri, doğum ağırlığının yüksek olması, kız cinsiyet, antenatal steroid tedavisini uygulanmış olması ve tekil gebelik olumlu neonatal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (126). Bununla birlikte Gargus ve ark. nörogelişimsel prognozu belirlemede neonatal morbiditelerin daha etkin olduğunu göstermiştir.

BPD nörogelişimsel bozukluk riskini arttıran en önemli risk faktörlerinden biridir (96). Serebral palsy başta olmak üzere motor ve nörosensoryal sorunların, konuşma geriliği, okul çağında akademik başarısızlığın ve uzun dönem solunum sistemi sorunlarının görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir (3, 28, 129). Hipoksemi atakları, sitokin salınımı, uzamış mekanik ventilasyon, oksijen tedavisi, sistemik steroid tedavisi, İVK, PVL riskini arttırması, büyümede gecikme nedeniyle nörolojik gelişimi olumsuz etkilediği öne sürülmüştür (28). Bizim çalışmamızda da mekanik ventilasyon ve oksijen tedavisi süresi uzadıkça Bayley puanlarının düştüğü, nörogelişimsel bozukluk sıklığının arttığı görülmüştür. Kobaly ve ark. yaptıkları çalışmada 1996-1999 yılları arasında <28 hafta <1000g doğan bebeklerle 2000-2003 yılları arasında doğanları BPD sıklığı açısından karşılaştırmıştır. İkinci dönemde antenatal steroid, surfaktan, PDA için indometazin kullanımının artması, sistemik steroid kullanımının azalmasına rağmen, orta-ağır BPD sıklığında değişme görülmemiştir. Uygulamalardaki bu değişikliklerle İVK ve sepsis sıklığının azaldığı belirlenmiştir. PVL sıklığı aynı kalmıştır. Eşlik eden risk faktörlerinin azalmasına rağmen BPD tanılı çocukların düzeltilmiş 18-20 aydaki nörogelişimsel bozukluk sıklığında anlamlı bir değişiklik

saptanmamıştır (28). Bu durum hastalığın seyrinin prognoz üzerinde doğrudan etkisi olduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle koruyucu uygulamalar üzerine yapılacak araştırmalar önem kazanmaktadır. Geary ve ark ADDA bebeklerle yaptıkları çalışmada erken surfaktan ve arkasından CPAP tedavisinin, oksijen saturasyonu hedefinin %84-94 arasında tutulmasının ve postnatal ilk gün 3g/kg amino asit desteğine başlanmasının BPD sıklığı ve ağırlığını azalttığını bildirmiştir (130). Mercier ve ark zaman içinde postnatal steroidlerin kullanımında belirgin bir azalma görülmesine rağmen serebral palsi ve nörogelişimsel bozukluk sıklığının aynı kaldığını vurgulamıştır. Stoll ve ark 2003-2007 arasında doğan bebeklerle yaptıkları çalışmada BPD sıklığını azaltmak için entübasyondan kaçınıldığını, profilaktik surfaktan kullanımının azaldığını, CPAP kullanımının arttığını bildirmiştir. Bununla birlikte BPD sıklığının değişmediğini saptamıştır. Bu bebeklerin uzun dönem izlemlerinde nörogelişimsel değerlendirmeleri bu uygulamanın etkisi açısından yol gösterici olacaktır. Bizim çalışmamızda orta-ağır BPD Bayley bilişsel (p .014), dil (p .001) ve motor (p .001) puanlarının <70 olmasıyla ilişkili bulunmuştur. Serebral palsi sıklığını arttırmaktadır (p .000). Nörogelişimsel bozukluk riskini en çok arttıran faktördür (tek değişkenli analizde OR 13.75), çok değişkenli analizde OR 12.76). BPD tanısı olan bebeklerin daha yüksek oranda erkek oldukları, NSD ile, <750g, <28 hafta doğdukları görülmüştür. Bu bebeklerde daha yüksek oranda PDA, ROP, İVK saptanmıştır. Sistemik steroid tedavisinin tek değişkenli analizde nörogelişimsel bozukluk riskini 5.6 kat arttırdığı saptanmıştır. Bayley motor puanlarının <70 olmasıyla ilişkili bulunmuştur (p .018); ancak çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmiştir.

Literatürde ağır İVK, hidrosefali, PVL gibi kraniyal ultrasonografi bozukluklarının serebral palsiyi öngörmede en güçlü göstergeler olduğu bildirilmiştir. (3). Çok sayıda yayın ağır İVK ile serebral palsi riskinin 2-6 kat arttığını, kistik PVL ile bu riskin 3-10 kat arttığını göstermiştir (3). Beyaz cevher hasarı, yapısal bozukluklara neden olduğu gibi kritik nöronal yolları da etkilemekte ve klinikte minör motor sorunlardan serebral palsiye, görsel, bilişsel bozukluklar, epilepsi ve davranış sorunlarına kadar birçok farklı şekilde kendini gösterebilmektedir. Vohr ve ark çalışmasına göre Bayley puanlarının <70 olması, serebral palsi ve nörogelişimsel bozukluk riskini arttıran en önemli faktör PVL'dir (96). Mercier ve ark kistik PVL'nin nörogelişimsel bozukluk riskini 5.6 arttırdığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda kistik PVL Bayley bilişsel (p .000), dil (p .001) ve motor (p .000) puanlarının <70 olmasıyla ve serebral palsiyle (p .009) ilişkili bulunmuştur. Nörogelişimsel bozukluk riskini arttırdığı saptanmıştır (tek değişkenli OR 8.13, çok değişkenli OR 12.34). PVL tanılı

bebeklerin daha yüksek oranda 28. haftadan önce doğdukları ve İVK tanısı aldıkları görülmüştür. Sepsis tanılı olgularda daha yüksek oranda periventriküler ekojenite artışı saptanmıştır (p .013).

Mercier ve ark ağır İVK'nın nörogelişimsel bozukluk riskini 3 kat arttırdığını saptamıştır. Bizim çalışmamızda da tek değişkenli analizde ağır İVK nörogelişimsel bozukluk riskini 8 kat arttırmaktadır. Ancak çok değişkenli analizde anlamlılığını yitirmiştir. Bunun nedeni evre 3 İVK ve parankimal kanamanın birlikte gruplanması olabilir. Parankimal kanaması olan tüm olgularda nörogelişimsel bozukluk görülmüştür. Ancak sayı yeterli olmadığı için tek başına değerlendirilememiştir. Ağır İVK Bayley bilişsel (p .006), dil (p .001) ve motor (p .000) puanlarıyla ve serebral palsiyle (p .009) ilişkili bulunmuştur. Ağır İVK tanısı olan bebeklerin daha yüksek oranda NSD ile, 28. haftadan küçük doğduğu görülmüştür. Bu bebeklerde BPD, PDA, ağır ROP, kistik PVL daha yüksek oranda saptanmıştır. Literatürde kraniyal görüntülemesinin normal olduğu ADDA bebeklerde düzeltilmiş 18.-22. aylarda %6-9 oranında serebral palsy saptandığı belirtilmiştir (3). Bizim çalışmamızda kraniyal ultrasonografide ağır İVK ve/veya kistik PVL görülmeyen olguların %11'inde nörogelişimsel bozukluk saptanmıştır.

PDA, sepsis, NEK, ROP gibi sık görülen diğer morbiditelerin de nörogelişimsel bozuklukla ilişkili olduğu bildirilmiştir(3). Bizim çalışmamızda da PDA, Bayley bilişsel (p .038) ve motor (p .000) puanlarının <70 olmasıyla ve serebral palsiyle (p .018) ilişkili bulunmuştur. Tek değişkenli analizde nörogelişimsel bozukluk riskini 5.8 kat arttırdığı saptanmıştır. PDA tanılı bebeklerin daha yüksek oranda NSD ile, <28 hafta doğdukları görülmüştür. Bu bebeklerde daha yüksek oranda BPD, İVK görülmüştür.

Literatürde sepsis ve NEK ile ilişkili enfeksiyon ve enflamasyonun büyüme geriliği ve olumsuz nörogelişimsel prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hem mikroorganizmaların doğrudan etkisi hem de proenflamatuvar sitokinler aracılığıyla beyin hasarı olduğu kabul edilmektedir (48). Bizim çalışmamızda sepsis ile Bayley puanları ve nörogelişimsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Serebral palsy sepsisli olgularda daha sık görülmüştür (p .024). Çalışmamızda sadece 3 olguda NEK saptanmıştır. Bu nedenle güvenilir istatistiksel sonuçlar elde edilememiştir.

Msall ve ark. tedavi gerektiren ROP tanısının ÇDDA doğum öyküsü olan çocuklarda 5.5 yaşında gelişimsel sorunlara ve işlevsel kısıtlamalara neden olduğunu göstermiştir. Bu çocuklar eğitim alanında ve sosyal alanda zorluklarla karşılaşmaktadırlar. Görme keskinliğinin korunması gelişimsel prognozu olumlu etkilemektedir. Bizim çalışmamızda tedavi gerektiren ROP ile Bayley motor puanının  $<70$  olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p .049). ROP tek değişkenli analizlerde nörogelişimsel bozukluk riskini 5 kat artırmıştır. ROP tanılı bebekler daha yüksek oranda NSD ile, 28 haftadan küçük doğmuşlardır. Bu bebeklerin annelerinde daha yüksek oranda enfeksiyon, daha düşük oranda hipertansif hastalık saptanmıştır. Bu bebeklerde daha yüksek oranda BPD, PDA, İVK ve hipotiroksinemi görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda anne eğitiminin 12 yıldan az olmasının nörogelişimsel bozukluk için anlamlı bir risk faktörü olduğu ifade edilmektedir (95, 96, 99). Bizim çalışmamızda nörogelişimsel sorunlardan etkilenmeyen çocukların annelerinin daha yüksek oranda liseden mezun olmayan anneler olduğu görülmüştür (p .004). Bu durum lise ve üniversite mezunu annelerin gebeliklerinde daha yüksek oranda EMR/koriyoamnionit/enfeksiyon tanısı almış olmalarıyla açıklanabilir (p .016). Annede enfeksiyon varlığı bizim analizlerimizde nörogelişimsel bozukluğu en çok etkileyen faktörler arasında saptanmıştır. Ayrıca eğitim düzeyi yüksek annelerin çalışma oranı daha yüksek bulunmuştur (p .000). Etkilenmeyen çocukların annelerinin çoğunlukla çalışmadığı saptanmıştır (p .038). Bununla birlikte orta-ağır etkilenmiş grupta en çok ilkokul mezunu annelerin çocukları olduğu izlenmektedir. Bu durum literatürle uyumludur. ÇDDA bebeklerin 1-4 yaş arasında çevresel koşullara daha duyarlı oldukları bildirilmiştir. Kuperus ve arkadaşları uyaran zenginliği olan çevrede büyüyen ÇDDA bebeklerin yüksek riskli olsalar bile, bilişsel işlevlerde yaşitlarını daha kolay yakaladıklarını saptamıştır (131). Bu bilgi ÇDDA bebeklerin taburculuk sonrası nörogelişimsel izleminin önemini vurgulamaktadır. Ailelerin doğru zamanda yönlendirilerek gerekli destek programlarından faydalanmalarının sağlanması bu bebeklerin nörogelişimsel prognozunu olumlu etkilemektedir.

ADDA bebekler büyüme geriliği için yüksek risk taşırlar. Büyüme geriliği ise nörogelişimsel bozukluk için risk faktörüdür (84). 29 haftadan önce doğan bebeklerin çoğunda hastaneden çıkarken vücut ağırlığı postkonsepiyonel yaşlarına göre 10. persentilin altında kalmaktadır. Bu bebekler postnatal dönemde anlamlı derecede protein ve enerji eksikliğiyle karşı karşıya kalmaktadır. Erken dönemde beslenme yetersizliği nörogelişimsel bozuklukla ilişkili bulunmuştur (83). Kuşkusuz beslenme dışında büyümede gecikmeye

neden olan birçok faktör vardır. Erken neonatal dönemde büyüme geriliği NEK, sepsis, ağır İVK, BPD ve sistemik steroid tedavisiyle ilişkili bulunmuştur (83, 84). Bu faktörler aynı zamanda nörogelişimsel bozukluk riskini de arttırmaktadır. Her iki sonuç için sistemik enflamatuar yanıt sendromu, katabolizma ve beyin hasarı gibi ortak bir patofizyoloji olduğu düşünülebilir. Franz ve ark ÇDDA bebeklerle yaptıkları çalışmada diğer perinatal risk faktörlerinden bağımsız olarak büyüme ölçütlerinin de nörogelişimsel prognoz üzerine etkisi olduğunu ve erken dönemde uygun beslenme desteğinin nörogelişimsel durumu iyileştirebileceğini göstermiştir. Taburculuk sonrası özellikle ilk bir yaşta baş çevresindeki artış nörogelişimsel prognozu etkilemektedir. Ancak taburculuk sonrası tartı alımının böyle bir etkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda olguların %55.6'sı SGA doğmuş, %98.8'inin taburculuk sırasında vücut ağırlığı 3. percentilin altında, değerlendirme anında %47'sinin ağırlığı 10. percentilin altında saptanmıştır. Değerlendirme zamanında ağırlığı 10. percentilin altında olanlar nörogelişimsel bozukluk için riskli bulunmuştur (tek değişkenli analizde OR 3.97, çok değişkenli analizde 8.06). Ağırlığın 10. percentilin altında olması Bayley bilişsel puanının <70 olmasıyla ilişkili bulunmuştur (p .047). Büyümeyi yakalayamayan çocuklar daha yüksek oranda SGA doğum öyküsü olanlardır (p.008). Bunun dışında bu çocukların doğumdaki diğer özellikleri veya morbiditelerle büyüme arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Bu çalışmada yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda nörogelişimsel prognozu sırasıyla BPD, annede EMR, koriyoamniyonit, enfeksiyon varlığı, PVL ve değerlendirme anında ağırlığın 10. percentilin altında olmasının etkilediği saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumludur (96, 99, 105). Diğer çalışmalardan farklı olarak bizim analizlerimizde annede hipertansif hastalık ve enfeksiyon varlığı da değerlendirmeye alınmıştır. Sonuç olarak annede enfeksiyon varlığının nörogelişimsel prognoz üzerinde bebeğe ait özellikler ve bazı morbiditelerden daha etkin olduğu görülmüştür. Annede enfeksiyonun doğru tanımlanması, takibi ve uygun tedavisi yenidoğanın hem morbidite oranları hem de nörolojik prognozunu iyileştirebilir. Bizim çalışmamızda literatürde olduğu gibi BPD ve PVL gibi morbiditeler nörogelişimsel prognozu en çok etkileyen faktörlerdir. Bu nedenle bu morbiditelerin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, risk faktörlerinin doğru değerlendirilmesi ve uygun önlemlerin alınabilmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. ADDA bebeklere yaklaşımda yenilikler olmasına rağmen özellikle BPD sıklığı değişmemiştir. Literatürde PVL sıklığının azaldığı izlenmektedir. Bu çalışmada daha yüksek saptanmasının nedenlerinin daha detaylı araştırılması, farklı uygulamaların değerlendirilmesi

planlanmaktadır. Erken neonatal dönemde büyümenin takibi ve uygun beslenme desteğinin sağlanması nörogelişimsel prognozu olumlu etkileyebilir. Bunun yanında taburculuk sonrası büyümenin yakın izlenmesi, ailelerin bilinçlendirilmesi, gerekli durumlarda uygun bilim dallarına yönlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

Can ve ark. 1985-90 yılları arasında yenidoğan ünitemizde doğan ÇDDA bebeklerin adolesan dönemde izlem sonuçlarını bildirmiştir. %11.4 oranında serebral palsy, %14.3 oranında minör nörolojik sorun (tremor, koordinasyon, davranış ve konuşma bozuklukları) saptanmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan olgularda aynı yaşta normal doğum ağırlıklı kontrol grubuna göre akademik başarının düşük olduğu görülmüştür (132). Bu çalışmadan sonra yenidoğan yoğun bakım ünitemizde nörolojik prognoza yönelik ilk geniş kapsamlı araştırma bizim çalışmamızdır. Ülkemizde ADDA bebeklerin izlemleri üzerine yayınlanmış çalışmalar sınırlıdır. Tablo 5.3'te bazı merkezlerin verileri karşılaştırılmıştır. Ülkemizde daha çok ÇDDA bebeklerin izlem sonuçları bildirilmiştir. Genellikle Denver testi veya Bayley Ölçeğinin ikinci baskısı kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2006 yılında geliştirilen üçüncü baskı kullanılmıştır.

Bu çalışmadaki kısıtlamalardan biri, arşiv verilerinin bilgisayar ortamında olmamasına bağlı olarak tüm bebeklerin verilerine ulaşamamış olmasıdır. Aynı zamanda üç yaşına doğru takibe uyumun azalması nedeniyle iletişim bilgileri güncellenememiş, uzun süreli izlemde aksaklıklar olduğu görülmüştür. Uzun süreli izlem çalışmalarında daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için olgu sayısını arttırmak ve bu amaçla çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de ortak veritabanı oluşturmak hem ADDA bebeklere yaklaşımda standardizasyonun sağlanması hem de uygulamaların uzun süreli izlemde etkilerini görebilmek için faydalı olacaktır. Çok merkezli izlem çalışmaları YDYBÜ'lerinde bakım kalitesinin arttırılmasında rol oynayabilir.

ADDA bebekler nörogelişimsel sorunlar açısından yüksek risk taşırlar. Bu çalışmada nörogelişimsel sorunlardan etkilenmeyen çocukların oranı ancak %28'dir ve literatürle uyumlu bulunmuştur. Hafif etkilenmiş olanları değerlendirmeye katmamak bu çocukların prognozunun öngörülmesinde ve ileride ihtiyaç duyabilecekleri fiziksel ve eğitsel alandaki desteklerin belirlenmesinde ve sağlanmasında yetersiz kalınmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda ağır etkilenen, nörogelişimsel bozukluğu olan çocukların oranı benzer çalışmalara göre daha düşük saptanmıştır. Ancak burada Bayley III puanları fark

yaratmaktadır. Bu nedenle bu çocukların düzenli izlenmeleri önem kazanmaktadır. Birden fazla değerlendirmenin birlikte sunulacağı çalışmalar planlanmalıdır.

Sağkalım oranlarının yükselmesinden sonra neonatoloji alanındaki araştırmalarda birincil amaç nörogelişimsel açıdan etkilenmeyen çocukların sayısını arttırmak olmalıdır. Bunun için nörogelişimsel prognozu en çok etkileyen faktörler olan morbiditelerin azaltılması gerekmektedir. Morbiditeler için en önemli risk faktörü immatüredir. Bu nedenle preterm doğumun nedenleri ve önlenmesi konusunda araştırmalar sürdürülmelidir. Yaşatılabilirlik sınırında, 22-25 gestasyon haftaları arasında doğan bebeklere doğumhanede tam destek verilip verilmemesi tartışma konusudur. Özellikle 22-23. gestasyon haftasında doğanlarda mortalite, morbidite ve nörogelişimsel sekel riski çok yüksektir. Bu nedenle bu bebeklerin yaşatılmaya çalışılmasının etik, medikal ve ekonomik sonuçları tartışılmaktadır. Ailelere uygun bir şekilde danışmanlık hizmeti verilebilmesi için bu bebeklere yaklaşımı ve kaynakların kullanımı için yol gösterici olacak izlem çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu bebeklere agresif yaklaşım ve yoğun bakım hizmeti sağlanmasının zorunlu, isteğe bağlı veya akademik amaçlı olması üzerine öneriler vardır.

Neonatal dönemde beyin hasarının azaltılması veya engellenmesi, morbiditeleri önleyecek girişimlerin ve güvenli tedavilerin tasarlandığı araştırmalara bağlıdır. Beyin hasarına yol açan mekanzimaların, preterm beynin bu hasara yanıtının ve iyileşme potansiyelinin aydınlatılması nörogelişimsel sorunların görülme sıklığını düşürmeyi sağlayabilir. Günümüzde moleküler teknolojilerin ilerlemesiyle ADDA bebeklerde genetik risk profillerinin çıkarılarak bireysel koruma, tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesi hedeflenmektedir (110, 133).

Taburculuk sonrası izlem çevresel faktörlere duyarlı olan bu grup çocuklarda nörogelişimsel sonuçların iyileştirilmesi için önemli bir fırsattır. Bu çocukların büyüme ve gelişmelerinin yakından izlenmesi, nörolojik muayenelerinin düzenli aralıklarla yapılması ve normalden farklı bir durum saptandığında uygun birimlere yönlendirilmesi gerekmektedir. Kendi olgularımızda düzenli çocuk nörolojisi ve fizik tedavi ve rehabilitasyon takibinin çocukların motor gelişimleri üzerinde olumlu etkileri olduğu görülmektedir. Çocuk gelişim uzmanlarının veya psikologların izlem programlarına dahil edilmesinin çocukların bilişsel ve dil gelişimine büyük faydası olacağına inanılmaktadır. Erişkin dönem kronik hastalıkları için riskli olan bu çocuklarda büyümenin izlenmesi ve doğru beslenme alışkanlıklarının kazandırılması ayrı bir öneme sahiptir. Aileler görme ve işitmeye ilgili sorunların takibi için

uygun birimlere yönlendirilmelidir. Ailelere bu çok disiplinli izlem planı doğru şekilde anlatılmalı ve önemi vurgulanmalıdır. Riskli çocukların belirlenmesi için kraniyal görüntüleme, nörolojik muayene, gelişimsel değerlendirme ölçekleri kullanılmalıdır. Bu şekilde çocukların gelişimi objektif bir şekilde izlenebilir ve gerektiğinde destek sağlanması mümkün olabilir. Yüksek riskli ADDA doğum öyküsü olan çocukların okul çağı ve adolesan döneme kadar izleyebilecek multidisipliner programlara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada İ.Ü. İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2005-2008 yılları arasında izlenen ADDA bebeklerde erken morbidite oranları, nörogelişimsel sonuçları ve etki eden risk faktörleri araştırılmıştır. Gelişimsel değerlendirme için Bayley Bebekler ve Çocuklar için Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği'nin üçüncü baskısı kullanılmıştır.

ADDA bebeklerde prematürelliğe bağlı morbidite oranları yüksektir. Bu morbiditeler nörogelişimsel prognozu olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada gelişmiş ülkelerdeki verilerle karşılaştırıldığında sağkalım oranları daha düşük olmasına rağmen genel olarak morbidite oranları ve majör morbidite olmadan sağkalım oranı benzer bulunmuştur.

Çalışmada yer alan 81 olgu 12-43. aylar arası değerlendirilmiştir. Serebral palsi %14.8, körlük %1.2, işitme kaybı %12.5 oranında saptanmıştır. Olguların %8.6'sı Bayley bilişsel ölçekte, %6.2'si dil ölçeğinde, %8.6'sı motor ölçekte 70 puanın altında almışlardır. Çalışmamızda ADDA bebeklerde genel nörogelişimsel bozukluk oranı %18.5 saptanmıştır. Olguların % 53.1'i hafif etkilenmiş, %28'i ise etkilenmemiştir. Nörogelişimsel bozukluk oranları diğer çalışmalara göre daha düşük saptanmakla birlikte etkilenmeyen çocuk oranı benzerdir.

Nörogelişimsel prognozu etkileyen faktörler literatüre benzer bulunmuştur. Çok değişkenli regresyon analizinde orta-ağır BPD, kistik PVL, annede enfeksiyon varlığı ve büyüme geriliğinin (değerlendirme anında vücut ağırlığının <10.persentil olması) nörogelişimsel bozukluk riskini arttırdığı gösterilmiştir. Tek değişkenli analizlerde gestasyon haftası, NSD, postnatal sistemik steroid tedavisi, ağır İVK, ağır ROP ve PDA nörogelişimsel bozukluk ile ilişkili bulunmuştur.

Ülkemizde Yenidoğan Yoğun Bakım Üniteleri ÇDDA bebeklerin izlem sonuçlarını bildirmişlerdir. Ancak daha sağlıklı sonuçlar elde edebilmek için olgu sayılarını arttıracak çok merkezli izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla ortak bir veritabanı sistemi oluşturulmalıdır. Bu şekilde üniteler arasında karşılaştırma yapılabilir ve olumlu prognozla ilişkili uygulamalar belirlenebilir. Uzun süreli izlem için uygun altyapının, ekiplerin ve programların oluşturulması gerekmektedir. Nörolojik bozukluk veya bilişsel sorunlarda erken tanı ve erken müdahaleyle çok iyi sonuçlar alınmaktadır.

Son yapılan yayınlarda ADDA bebeklerde sağkalımdaki artışın yavaşladığı bildirilmektedir. Morbidite ve nörogelişimsel sekel oranı çok yüksek olan viyabilite sınırında doğan bebeklere verilecek destek tartışmalıdır. ADDA bebeklerin sayıları giderek artmaktadır ve bundan sonra amaç majör morbidite olmadan sağkalımı arttırmak, nörogelişimsel sorunların sıklığını en aza indirmek, uzun dönemde etkilenmemiş çocuk oranını arttırmak olmalıdır. Preterm doğumların ve prematüreliliğin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasını, morbiditelerin önlenmesini sağlayacak, yenidoğan yoğun bakımı intrauterin hayata optimum düzeyde benzetecek araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, MenonR, Van Look PF. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010 Jan; 88(1):31-38.
2. March of Dimes White Paper on Preterm Birth The Global and Regional Toll (2009) March of Dimes Foundation White Plains, New York.
3. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56:631-646.
4. Myers E, Ment LR. Long-term outcome of preterm infants and the role of neuroimaging. *Clin Perinatol* 2009; 36:776-789.
5. Papageorgiou A, Pelausa E, Kovacs. The Extremely Low-Birth-Weight Infant. In: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 978-1025.
6. Raju TNK. From Infant Hatcheries to Intensive Care: Some Highlights of the Century of Neonatal Medicine. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and the Infant* 8th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier 2006.
7. Stewart AL, Turcan DM, Rawlings G, Reynolds EO. Prognosis for infants weighing 1000g or less at birth. *Arch Dis Child.* 1977 February; 52(2): 97-104.
8. Horbar JD, Badger GJ, Carpenter JH, Fanaroff AA, Kilpatrick S, LaCorte M, Phibbs R, Soll RF; Members of the Vermont Oxford Network. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002 Jul; 110(1 Pt1):143-151.
9. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, Bauer CR, Donovan EF, Korones SB, Laptook AR, Lemons JA, Oh W, Papile LA, Shankaran S, Stevenson DK, Tyson JE, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb; 196(2):147.e1-8.
10. Atlan A, Can G, İnce Z, Narter F, Çoban A. 2000-2004 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde yatırılan hastaların verileri ve mortalite sonuçları. 17. Ulusal Neonatoloji Kongresi, İzmir, 27-30 Nisan 2009; özet kitabı s.155.

- 11.** Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, Hale EC, Newman NS, Schibler K, Carlo WA, Kennedy KA, Poindexter BP, Finer NN, Ehrenkranz RA, Duara S, Sánchez PJ, O'Shea TM, Goldberg RN, Van Meurs KP, Faix RG, Phelps DL, Frantz ID, Watterberg KL, Saha S, Das A, Higgins RD for the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126: 443-456.
- 12.** Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol.* 2000 May; 5(2): 89-106.
- 13.** Can G, İnce Z. Preterm Doğanlar, İntrauterin Büyüme Geriliği, Makrozomi, Çoğul Gebelikler. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 367-385.
- 14.** Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 Feb;10 Suppl 1:S2.
- 15.** Walsh MC, Fanaroff AA. Epidemiology and Perinatal Services. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and the Infant* 8th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier 2006.
- 16.** Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C; GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010 Feb; 10 Suppl 1:S1.
- 17.** Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med* 2008; 358: 1700-1711.
- 18.** Duman N. Respiratuvar Distres Sendromu. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed.). *Temel Pediyatri.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 471-473.
- 19.** Sweet D, Bevilacqua G, Carnielli V, Greisen G, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Valls-I-Soler A, Halliday H, Working Group on Prematurity of the World Association of Perinatal Medicine, European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome. *J Perinat Med.* 2007; 35(3):175-186.
- 20.** Çoban A, İnce Z.. Yenidoğanda Solunum Sorunları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 425-433.

21. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, Wrage LA, Poole K for the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of
22. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116:1353-1360.
23. Greenough A, Milner AD. Chronic Lung Disease. In: Rennie JM (ed). *Robertson's Textbook of Neonatology*, Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005: 554-567.
24. Jobe AH. The New BPD. *NeoReviews* Vol.7 No.10 2006 e531
25. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006 Aug; 30(4):179-184.
26. Pfister RH, Goldsmith JP. Quality Improvement in Respiratory Care: Decreasing Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol* 2010; 37: 273–293.
27. Parad RB. Bronchopulmonary Dysplasia/Chronic Lung Disease. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 373-382.
28. Merritt TA, Deming DD, Boynton BR. The 'new' bronchopulmonary dysplasia: challenges and commentary. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Dec;14(6): 345-357.
29. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, Hack M. Outcomes of Extremely Low Birth Weight (<1 kg) and Extremely Low Gestational Age (<28 Weeks) Infants With Bronchopulmonary Dysplasia: Effects of Practice Changes in 2000 to 2003. *Pediatrics.* 2008;121: 73-81.
30. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID and the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent Ductus Arteriosus Therapy: Impact on Neonatal and 18-Month Outcome. *Pediatrics.* 2009 February; 123(2): 674–681.
31. Clyman RI, Chorne N. Patent Ductus Arteriosus: Evidence For and Against Treatment. *Pediatr.* 2007 March; 150(3): 216–219.
32. Wechsler SB, Wernovsky G. Cardiac Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 388-435.
33. Bassan H. Intracranial Hemorrhage in the Preterm Infant: Understanding It, Preventing It. *Clin Perinatol* 2009; 36: 737-762.
34. Soul JS. Intracranial Hemorrhage. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 499-517.

35. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke*. 2007 Feb; 38(2 Suppl): 724-730.
36. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 March; 93(2): F153–F161.
37. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. 2009 January; 8(1): 110–124.
38. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Nervous System Disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 713-722.
39. Gressens P, Hüppi PS. Normal and Abnormal Brain Development. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and the Infant* 8th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier 2006.
40. Eichenwald EC. Necrotizing Enterocolitis In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 608-615.
41. Sharma R, Tepas JJ III. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int*. 2010 January; 26(1): 11–21.
42. Sola JE, Tepas JJ 3rd, Koniaris LG. Peritoneal drainage versus laparotomy for necrotizing enterocolitis and intestinal perforation: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2010 Jun;161(1): 95-100.
43. Rees CM, Pierro A, Eaton S. Neurodevelopmental outcomes of neonates with medically and surgically treated necrotizing enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 May; 92(3): F193-198.
44. Schulzke SM, Deshpande GC, Patole SK. Neurodevelopmental outcomes of very low-birth-weight infants with necrotizing enterocolitis: a systematic review of observational studies. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Jun;161(6): 583-590.
45. Hintz SR, Kendrick DE, Stoll BJ, Vohr BR, Fanaroff AA, Donovan EF, Poole WK, Blakely ML, Wright L, Higgins R for the NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants After Necrotizing Enterocolitis. *Pediatrics* 2005;115: 696-703.
46. Henry MC, Moss RL. Neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg*. 2008 May;17(2): 98-109.
47. Shah DK, Doyle LW, Anderson PJ, Bear M, Daley AJ, Hunt RW, Inder TE. Adverse neurodevelopment in preterm infants with postnatal sepsis or necrotizing enterocolitis is

mediated by white matter abnormalities on magnetic resonance imaging at term. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2): 170-5, 175.e1.

**48.** Adesanya OA, O'Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol*. 2005 Sep;25(9):583-589.

**49.** Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Chan GM, Blanco CL, Abrams S, Cotten CM, Laroia N, Ehrenkranz RA, Dudell G, Cristofalo EA, Meier P, Lee ML, Rechtman DJ, Lucas A. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr*. 2010 Apr; 156(4):562-7.e1.

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

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

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

**53.** Cotten CM, Taylor S, Stoll B, Goldberg RN, Hansen NI, Sánchez PJ, Ambalavanan N, Benjamin DK Jr, NICHD Neonatal Research Network. Prolonged Duration of Initial Empirical Antibiotic Treatment Is Associated With Increased Rates of Necrotizing Enterocolitis and Death for Extremely Low Birth Weight Infants *Pediatrics* 2009;123: 58-66

**54.** Stoll BJ. Infections of The Neonatal Infant. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 794-811.

**55.** Manzoni P, Arisio R, Mostert M, Leonessa ML, Farina D, Latino MA, Gomirato G. Prophylactic Fluconazole Is Effective in Preventing Fungal Colonization and Fungal Systemic Infections in Preterm Neonates: A Single-Center, 6-Year, Retrospective Cohort Study. *Pediatrics* 2006;117: e22-e32

**56.** Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, Ferriero DM, Miller SP. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics*. 2008 Aug; 122(2): 299-305.

**57.** Carey AJ, Saiman L, Polin RA. Hospital-Acquired Infections in the NICU: Epidemiology for the New Millennium. *Clin Perinatol* 2008; 35: 223–249.

- 58.** Can G, Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda Sarılık. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 467-490.
- 59.** Maisels MJ. Jaundice. In: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M (eds). Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 1532-1700.
- 60.** Hulzebos CV, van Imhoff DE, Bos AF, Ahlfors CE, Verkade HJ, Dijk PH. Usefulness of the bilirubin/albumin ratio for predicting bilirubin-induced neurotoxicity in premature infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008 Sep; 93(5): F384-388.
- 61.** Çoban A. Yenidoğanda Hematolojik Bozukluklar. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 491-504.
- 62.** Türkyılmaz C. Yenidoğanda Apne. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed.). Temel Pediatri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 477-478.
- 63.** Dudell GG, Stoll BJ. Respiratory Tract Disorders. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 728-752.
- 64.** Janvier A, Khairy M, Kokkotis A, Cormier C, Messmer D, Barrington KJ. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. J Perinatol. 2004 Dec; 24(12): 763-768.
- 65.** VanderVeen DK, Zupancic JAF. Retinopathy of Prematurity. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). Manual of Neonatal Care 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 640-643.
- 66.** İnce Z. Prematüre Sorunları, Bakım-İzlem İlkeleri. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed.). Temel Pediatri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 505-508.
- 67.** Olitsky SE, Hug D, Smith LP. Disorders of the Retina and Vitreous. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Textbook of Pediatrics 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 2598-2605.
- 68.** Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. Curr Opin Pediatr. 2009 Apr; 21(2):182-187.
- 69.** Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (Avastin). Retina. 2010 Apr; 30(4 Suppl): S24-31.
- 70.** Günöz H. Tiroid Bezi ve Hastalıkları. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). Pediatri 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1527-1547.

- 71.** de Escobar GM, Ares S, Berbel P, Obregón MJ, del Rey FE. The changing role of maternal thyroid hormone in fetal brain development. *Semin Perinatol.* 2008 Dec; 2(6): 380-386.
- 72.** Berbel P, Navarro D, Ausó E, Varea E, Rodríguez AE, Ballesta JJ, Salinas M, Flores E, Faura CC, de Escobar GM. Role of late maternal thyroid hormones in cerebral cortex development: an experimental model for human prematurity. *Cereb Cortex.* 2010 Jun; 20(6): 1462-1475.
- 73.** Martin CR. Thyroid Disorders. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 19-27.
- 74.** Fisher DA. Thyroid function and dysfunction in premature infants. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Jun; 4(4): 317-328.
- 75.** LaFranchi S. Disorders of the Thyroid Gland. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. *Nelson Textbook of Pediatrics* 18th edition, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007: 2316-2340.
- 76.** Arai H, Goto R, Matsuda T, Takahashi T. Relationship between free T4 levels and postnatal steroid therapy in preterm infants. *Pediatr Int.* 2009 Dec; 51(6):800-803.
- 77.** Buimer M, van Wassenaer AG, Kok JH. Postnatal administration of dexamethasone for weaning off the ventilator affects thyroid function. *Neonatology.* 2008; 94(3): 164-169.
- 78.** Carrascosa A, Ruiz-Cuevas P, Clemente M, Salcedo S, Almar J. Thyroid function in 76 sick preterm infants 30-36 weeks: results from a longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 Mar; 21(3): 237-243.
- 79.** Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24; (1): CD005945.
- 80.** Abrams SA. Osteopenia (Metabolic Bone Disease) of Prematurity. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 555-557.
- 81.** Örs R. Yenidoğanda Kalsiyum Fosfor Dengesi ve Osteopeni. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed.). *Temel Pediatri.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 464-467.
- 82.** Stewart JE, Martin CR, Joselow MR. Follow-Up Care of Very Low Birth Weight Infants. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR (eds). *Manual of Neonatal Care* 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2008: 159-163.

- 83.** Arsan S. Riskli Yenidoğanların Erken ve Uzun Süreli İzlemi. Tekinalp G, Can G (bölüm ed.). Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (ed.). Temel Pediatri. Ankara: Güneş Kitabevi, 2010: 508-511.
- 84.** Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK for the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* 2006;117: 1253-1261.
- 85.** Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Steinmacher J. Intrauterine, Early Neonatal, and Postdischarge Growth and Neurodevelopmental Outcome at 5.4 Years in Extremely Preterm Infants After Intensive Neonatal Nutritional Support. *Pediatrics* January 2009; 123(1): 101-109.
- 86.** Tatlı B, Özmen M. Statik Ensefalopatiler. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 1721-1730.
- 87.** Krägeloh-Mann I, Cans C. Cerebral palsy update. *Brain Dev.* 2009 Aug; 31(7): 537-44.
- 88.** Als H, Butler S. Neurobehavioral Development of the Preterm Infant. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and the Infant* 8th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier 2006.
- 89.** Benett FC. Developmental Outcome. In: McDonald MG, Seshia MMK, Mullet M (eds). *Avery's Neonatology Pathophysiology & Management of the Newborn* 6th edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 3481-3518.
- 90.** Wilson-Costello DE, Hack M. Follow-Up for High-Risk Neonates. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and the Infant* 8th edition, Philadelphia: Mosby Elsevier 2006.
- 91.** Lubchenco LO. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963; 32: 793-800.
- 92.** Apgar V. A proposal of a new method of evaluation of the newborn infant. *Anesth Analg* 1953; 32: 260.
- 93.** Çoban A. Yenidoğanda Metabolik Sorunlar. Neyzi O, Ertuğrul T (ed). *Pediyatri* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 453-466.
- 94.** Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33: 179-201.
- 95.** An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 991-999.

- 96.** Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA for the NICHD Neonatal Research Network Follow-up Study. Neurodevelopmental Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants <32 Weeks' Gestation Between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116:635-643.
- 97.** Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wrage LA, Poole K. Unimpaired Outcomes for Extremely Low Birth Weight Infants at 18 to 22 Months. *Pediatrics* 2009; 124; 112-121.
- 98.** Bayley N. Bayley Scales of Infant and Toddler Development Third Edition Technical Manual. Texas: PsychCorp, Harcourt Assessment, Inc, 2006.
- 99.** Arpino C, Compagnone E, Montanaro ML, Cacciatore D, De Luca A, Cerulli A, Di Girolamo S, Curatolo P. Preterm birth and neurodevelopmental outcome: a review. *Childs Nerv Syst.* 2010 Sep; 26(9):1139-49.
- 100.** Mercier CE, Dunn MS, Ferrelli KR, Howard DB, Soll RF and the Vermont Oxford Network ELBW Infant Follow-Up Study Group. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants from the Vermont Oxford Network: 1998–2003. *Neonatology* 2010; 97: 329–338.
- 101.** Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite-2005. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.* Güz 2006; 14: 10-14.
- 102.** Türkiye’de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite-2008. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni.* Güz 2009; 20: 22-25.
- 103.** Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of Extreme Prematurity: A Prospective Comparison of 2 Regional Cohorts Born 20 Years Apart. *Pediatrics* 2009; 124: 866-874.
- 104.** 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.
- 105.** 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: 283-289.
- 106.** Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D, Anlar B, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 101-112.
- 107.** Aldemir EY, Kavuncuoğlu S, Özbek S, Uysal F, Güneş B, Yıldız H, Akın MA. Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı Prematüre Bebeklerin İzlemi. 16. Ulusal Neonatoloji Kongresi, Antalya, 9-12 Nisan 2008, özet kitabı s.54.

- 108.** Bayley-III Technical Report 2: Factors Contributing to Differences Between Bayley-III and BSID-II Scores. Harcourt Assessment, Inc; 2007.
- 109.** Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health*. 2000 Aug; 36(4): 293-296.
- 110.** Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: a risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate*. 2003; 83(2): 85-96.
- 111.** Buhimschi CS, Bhandari V, Han Y, Dulay AT, Baumbusch MA, Madri JA, Buhimschi IA. Using proteomics in perinatal and neonatal sepsis. Hopes and challenges for the future. *Curr Opin Infect Dis*. 2009 June ; 22(3): 235–243.
- 112.** Wu YW, Colford Jr JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000; 284(11): 1417-1424.
- 114.** Kent A, Lomas F, Hurrion E, Dahlstrom JE. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J Paediatr Child Health*. 2005 Apr; 41(4): 186-190.
- 115.** Bauer M, Fast C, Haas J, Resch B, Lang U, Pertl B. Cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: an analysis of obstetric risk factors. *Early Hum Dev*. 2009 Mar; 85(3): 163-169.
- 116.** Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Nov; 102(11): 882-887.
- 117.** Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Reiter G, Trawöger R. Adverse neurodevelopmental outcome in preterm infants: risk factor profiles for different gestational ages. *Acta Paediatr*. 2009 May; 98(5): 792-796.
- 118.** Andrews WW, Cliver SP, Biasini F, Peralta-Carcelen M, Rector R, Ph.D.2, Alriksson Schmidt AI, Faye-Peterson O, Waldemar Carlo W, Goldenberg R, Hauth JC. Early Preterm Birth: Association Between In Utero Exposure to Acute Inflammation and Severe Neurodevelopmental Disability at 6 Years of Age *Am J Obstet Gynecol*. 2008 April; 198(4): 466.e1–466.e11.
- 119.** Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Aug; 116(2 Pt1): 387-392.
- 120.** O'Shea TM, Doyle LW. Perinatal glucocorticoid therapy and neurodevelopmental outcome: an epidemiologic perspective. *Semin Neonatol*. 2001 Aug; 6(4): 293-307.

- 121.** Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle MF, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee SK, Armson BA; MACS Collaborative Group. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Dec 20; 372(9656): 2143-2151.
- 122.** Bonanno C, Fuchs K, Wapner RJ. Single versus repeat courses of antenatal steroids to improve neonatal outcomes: risks and benefits. *Obstet Gynecol Surv*. 2007 Apr; 62(4): 261-271.
- 123.** Peltoniemi OM, Kari MA, Lano A, Yliherva A, Puosi R, Lehtonen L, Tammela O, Hallman M; Repeat Antenatal Betamethasone (RepeatBM) Follow-Up Study Group. Two-year follow-up of a randomised trial with repeated antenatal betamethasone. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009 Nov; 94(6): F402-406.
- 124.** Chen PC, Wang PW, Fang LJ. Prognostic predictors of neurodevelopmental outcome or mortality in very-low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Taiwan*. 2005 Jul-Aug; 46(4): 196-200.
- 125.** Haque KN, Hayes AM, Ahmed Z, Wilde R, Fong CY. Caesarean or vaginal delivery for preterm very-low-birth weight (< or =1,250 g) infant: experience from a district general hospital in UK. *Arch Gynecol Obstet*. 2008 Mar; 277(3): 207-212.
- 126.** Wadhawan R, Oh W, Perritt RL, McDonald SA, Das A, Poole WK, Vohr BR, Higgins RD. Twin Gestation and Neurodevelopmental Outcome in Extremely Low Birth Weight Infants *Pediatrics* 2009; 123: e220-e227.
- 127.** Vohr BR, Tyson JE, Wright LL, Perritt RL, Li L, Poole WK for the NICHD Neonatal Research Network. Maternal Age, Multiple Birth and Extremely Low Birth Weight Infants. *J Pediatr*. 2009 April;154(4): 498–503.
- 128.** Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive Care for Extreme Prematurity-Moving Beyond Gestational Age. *N Engl J Med*. 2008 April 17; 358(16): 1672–1681.
- 129.** Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in Children Born Small for Gestational Age: A Randomized Trial of Nutrient-Enriched Versus Standard Formula and Comparison With a Reference Breastfed Group *Pediatrics* 2004; 113: 515-521.

- 130.** Claas MJ, Bruinse HW, Koopman C, van Haastert IC, Peelen LM, de Vries LS. Two-year neurodevelopmental outcome of preterm born children  $\leq 750$  g at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010 Jun 7.
- 131.** Aschner JL, Walsh MC. Long-Term Outcomes: What Should the Focus Be? *Clin Perinatol* 2007; 37: 205–217.
- 132.** Geary C, Caskey M, Fonseca R, Malloy M. Decreased Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia After Early Management Changes, Including Surfactant and Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment at Delivery, Lowered Oxygen Saturation Goals, and Early Amino Acid Administration: A Historical Cohort Study *Pediatrics* 2008; 121: 89-96.
- 133.** Weiglas-Kuperus N, Baerts W, Smrkovsky M, Sauer PJJ. Effects of biological and social factors on the development of very low birth weight children. *Pediatrics.* 1993; 92(5): 658-665.
- 134.** Can G, Karadeniz L, Özmen M. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde erken adolesan dönemde morbidite: preliminere sonuçlar. 14. Ulusal Neonatoloji Kongresi. Antalya, 12-16 Nisan 2006.
- 135.** Maresso K, Broeckel U. The Role of Genomics in the Neonatal ICU. *Clin Perinatol* 2009; 36: 189–204.

## 8. EKLER

### EK 1- Yenidoğan döneminde ait bilgi formu

Adı soyadı: Cinsiyeti:  
 Protokol no: Dosya no: Tel:  
 Doğum tarihi: Adres:  
 Doğum tartısı: Doğum boyu: Baş çevresi:  
 Doğum şekli (NSD/C/S):  
 Gestasyonel hafta: Gestasyonel haftaya göre (SGA, AGA)  
 Çoğul gebelik:  
 APGAR(1, 5dk):  
 Resüsitasyon? Yok maske+kese maske kese kardiyak masaj ETT + ilaç  
 Kordon kan gazı:

#### Annenin tanıları:

Annenin yaşı GP antenatal takip: sigara kullanımı  
 Antenatal steroid kullanımı: yok tek doz iki doz çoklu doz  
 Annede enfeksiyon: Antibiyotik kullanımı-EMR-Koryoamnionit-diğer  
 Hipertansif hastalık: Preeklampsi, eklampsi, HELLP, gestasyonel hipertansiyon  
 Endokrin bozukluk: gestasyonel diyabet, hipotiroidi, hipertiroidi, PCOS  
 oligohidramnios  
 antepartum kanama, ablasyo plasenta, plasenta previa  
 diğer kronik hastalık  
 yardımcı üreme teknikleri? IVF ICSI

#### Bebek:

Surfaktan tedavisi: kaç kez  
 Ventilatörde kalma süresi: IMV/CPAP  
 Oksijen alma süresi:  
 Postnatal steroid tedavisi: yok var kaç gün  
 Tam enteral beslenmeye geçiş:  
 Hastanede yatış süresi  
 Çıkış tartısı  
 RDS  
 BPD  
 ROP  
 IVK/PVL (USG bulgusu)  
 PDA  
 Hiperbilirubinemi ( FT, KD)  
 Sepsis (HK)  
 Pnömoni  
 NEK  
 Konvülzyon  
 Hipoglisemi  
 Ek tanılar

**EK 2- Değerlendirme formu**

Tarih:  
 Adı, soyadı: Telefon:  
 Cinsiyet:  
 Doğum tarihi: Kronolojik yaş:  
 Düzeltme faktörü(40-): Düzletilmiş yaş:  
 Boy: Tartı: Baş çevresi:

Anne yaşı: eğitimi: mesleği:  
 Baba yaşı: eğitimi: mesleği:  
 Kardeş sayısı: yaşları: sağlık durumu:  
 Ailede atopi öyküsü:

Yakınma:  
 Öykü:  
 Nöromotor gelişim:  
 Ek tanı:  
 Hastaneye yatış:  
 Kullandığı ilaç:  
 Takipli olduğu bilim dalı:  
 Takip eden pediatrist:  
 Düzletilmiş 6 aylıkken tartı: boy:  
 1 yaşındaki tartı: boy:  
 2 yaşındaki tartı: boy:  
 3 yaşındaki tartı: boy:

FM:

Nörolojik muayene:

Bayley: Motor gelişim  
 Dil  
 Kognitif

Görüntüleme bulguları

Odyolojik bulgular:  
 Göz bulguları:

Fizik tedavi:  
 Ortopedi:  
 Özel eğitim:  
 Kreş:

## 9. ÖZGEÇMİŞ

DİANA YANNİ

Akademik durum: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

İş Adresi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı  
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi  
Çapa, Fatih, İstanbul/TÜRKİYE

İş Tel : 0 212 414 20 00

Ev Adresi : Göztepe Tasmektep Sok. Huzur apt. 16/12 Kadıköy/İstanbul

Ev Tel : 0 216 359 72 00

Cep Tel : 0 533 710 91 34

Email : [mdydiana@gmail.com](mailto:mdydiana@gmail.com)

Doğum tarihi : 22.04.1980

Doğum yeri : İstanbul, Türkiye

Yabancı dil : İngilizce, Fransızca

### EĞİTİM

1991-1998 Özel Amerikan Robert Koleji

1998-2004 Tıp Doktoru

Marmara Üniversitesi Marmara Tıp Fakültesi (İngilizce)

2005- Tıpta uzmanlık öğrencisi

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

### KLİNİK DENEYİM

Temmuz 2002: Ziyarteçi öğrenci

Semmelweis University Department of Pediatrics

Budapest, MACARİSTAN

Mayıs 2008 : Gözlemci

Children's Hospital, Boston Department of Pediatrics

Neonatal Intensive Care Unit

Massachusetts, ABD

### **MEZUNİYET SONRASI KATILDIĞI KURSLAR**

1. Neonatal Resüsitasyon Programı, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Aralık 2006.
2. Nitelikli Hizmet için Birlikte Çalışım Programı, İ.Ü. İTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalı; Aralık 2007.
3. Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım
4. Derneği, İÜ İTF; Nisan 2008.
5. Pediatrik Endokrin Aciller Sempozyumu, İ.Ü. İTF Büyüme, Gelişme ve Pediatrik Endokrinoloji BD; Kasım 2008.
6. Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu, İ.Ü. İTF, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Ocak 2009.
7. Çocuk ve Adolseanlarda Diyabete Güncel Yaklaşım Kursu, Çocuk ve Adolsean Diyabetikler Derneği; Mart 2009.
8. Pediatric Advanced Life Support, Amerikan Kalp Cemiyeti, Amerikan Pediatri Akademisi, Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği; Haziran 2010.

### **KATILDIĞI BİLİMSEL TOPLANTILAR**

- 3. Ulusal Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Kongresi, 3-7 Nisan 2006
- 28. Pediatri Günleri, 18-21 Nisan 2006
- 4. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi, 3-5 Mayıs 2006
- 29. Pediatri Günleri, 10-13 Nisan 2007
- Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi, 22-25 Eylül 2007
- 30. Pediatri Günleri, 14-17 Nisan 2008
- 31. Pediatri Günleri, 14-17 Nisan 2009
- III. International Congress of Molecular Medicine, 5-8 May 2009
- 32. Pediatri Günleri, 27-30 Nisan 2010

### **KONUŞMACI OLARAK KATILDIĞI TOPLANTILAR**

- Semra Ayduran, Diana Yanni, Edibe Pembegül, Mübeccel Demirkol. Anne sütünü tamamlayıcı beslenme. 9. Uluslararası Katılımlı Beslenme ve Metabolik Hastalıklar Kongresi, 22-25 Eylül 2007.

## POSTER SUNUMLARI

- Yanni D, Eryılmaz SK, Saka N, Baş F, Bundak R, Günöz H, Darendeliler F. Çocuk ve adolesanlarda şişmanlık ve eşlik eden metabolik sorunlar. 28. Pediatri Günleri 2006, İstanbul.
- Anak S, Atay D, Garipardic M, Ozalp B, Yanni D, Agaoglu L, Ozturk G, Unuvar A, Karakas Z, Devecioglu O. Respiratory Syncytial Virus Infection Outbreak and Successful Treatment with IVIG and Oral Ribavirin among Pediatric Patients with Oncologic Diseases and/or BMT. 48th ASH Annual Meeting 2006; Orlando, FL.
- Yanni D, Kılıç A, Atay D, Öztürk G, Ünüvar E, Oğuz F, Sıdal M. Epstein Barr enfeksiyonu ve Gaucher hastalığı. 29. Pediatri Günleri 2007, İstanbul.
- Ayper Somer, Fatih Aygün, Seda Öz, Diana Yanni, Nuran Salman, Ensar Yekeler, Feryal Gül, Alaatin Çelik. Düşmeyen ateşle başvuran akciğer absesi; bir olgu sunumu. 4. Uludağ Pediatri Kongresi 2008 poster 24.
- Yanni D, Abalı Z, Demirel A, Yıldırım Ş, İnce Z, Can G, Coban A. Epignathus Teratom: Bir olgu sunumu 32. Pediatri Günleri 2010, İstanbul.
- Yanni D, Torun SH, Salman N, Somer A, Salman T, Ciblak M, Badur S. Empyema resistant to therapy after swine origin Influenza A (H1N1) infection: A case report. The 26th International Pediatric Association Congress of Pediatrics 2010, Johannesburg, South Africa.

## BİLİMSEL YAYINLAR

- Akyildiz B, Uzel N, Yanni D, Citak A, Karabocuoğlu M, Uçsel R. Immune thrombocytopenic purpura associated with pulmonary tuberculosis. Turk J Pediatr. 2009 May; 51(3): 271-274.
- Demet Demirkol, Ahmet Nayır, Metin Karaböcüoğlu, Ayşegül Ünüvar, Ömer Devecioğlu, Diana Yanni. Trombositopeni ve Çoklu Organ Yetersizliği: İkisi Arasında Bağlantı Var mı? Çocuk Dergisi 2009; 9(ON):52-56.

## KİTAP ÇEVİRİSİ

- Yanni D. Bölüm 6: Astım, Bölüm 12: İnterstisiyel Akciğer Hastalıkları, Bölüm 13: Nöromusküler Hastalıklarda Pulmoner Komplikasyonlar. Çeviri editörü Prof. Dr. Nermin Güler. Çocuk Göğüs Hastalıkları (Howard B. Panitch, Louis M. Bell (ed). Pediatric Pulmonology: The Requisites in Pediatrics) İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık 2007; 95-115, 181-207 .