

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları

Ayşe Korkmaz¹, Fuat Emre Canpolat², Didem Armangil³, Banu Anlar⁴, Şule Yiğit⁴

Murat Yurdakök⁴, Gülsevin Tekinalp⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Öğretim Görevlisi, ³Pediyatri Uzmanı, ⁴Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D, Anlar B, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Long-term follow-up of very low birth weight infants at Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital during 2003-2006 period. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2009; 52: 101-112.

Scientific and technological advances in perinatal medicine have led to increased rates of survival and long term morbidities in very low birth weight (VLBW) infants. Long-term neurodevelopmental follow-up has become an important tool for the evaluation of the impact of neonatal intensive care interventions and therapies. In the literature, the incidences of neurodevelopmental impairments have been reported to be increased in VLBW infants. In this study, we aimed to define the incidences of long-term neurodevelopmental and growth impairments at corrected ages of 12-18 months in the VLBW population of our neonatal intensive care unit during the period 2003-2006. Standard neurological examination and Denver Developmental Screening Test II were used for neurodevelopmental evaluation. A total of 128 infants could be included in the study, which comprised 40% of the entire VLBW population during the above period. Growth failure was detected in 12 (9.4%) infants. The majority of the infants (112, 87.5%) were neurologically normal, while 12 infants (9.4%) developed cerebral palsy. Maternal chorioamnionitis was the highest risk factor for the development of cerebral palsy (OR 18.3, %95 CI 3.8-88.2). In the Denver Developmental Screening Test, 16 infants (12.5%) showed gross-motor abnormalities, while 12 (9.4%) had fine-motor abnormalities, 9 (7.0%) had personal-social problems and 10 (7.8%) had verbal problems. Retinopathy of prematurity was detected in 16 infants (12.5%), while 6 infants (4.7%) had hearing impairment. The incidences of all neurodevelopmental and neurosensorial problems were comparable to those reported previously in the literature. However, although the incidences of major neurodevelopmental impairments in VLBW infants of our hospital are not high, longer and detailed follow-up of this population until adolescence or even adulthood should be achieved in order to obtain a more comprehensive analysis.

Key words: very low birth weight infant, neurodevelopment, outcome, follow-up.

ÖZET: Perinatal tıptaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerde sağkalım oranları ile birlikte uzun süreli morbiditelerin sıklığını da arttırmıştır. Bu nedenle ÇDDA bebeklerin uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlemleri, uygulanmış olan girişimlerin ve tedavilerin etkilerinin değerlendirilmesi açısından yenidoğan yoğun bakımının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir. Literatürde ÇDDA bebeklerde uzun süreli nörolojik ve gelişimsel sorunların sıklığının artmış olduğu ayrıntılı olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastanemiz yenidoğan yoğun bakım ünitesinden 2003-2006 döneminde ÇDDA bebek tanısı ile taburcu edilmiş vakaların düzeltilmiş yaş 12-18. aydaki büyüme, nörolojik ve gelişimsel durumlarının belirlenmesi amaçlandı. Vakaların değerlendirilmesinde standart nörolojik muayene ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II kullanıldı. Çalışmaya bu dönemdeki ÇDDA bebeklerin %40'ını oluşturan 128 bebek alınabildi. Vakaların 12'sinde

(%9.4) büyüme geriliği belirlendi. Nörolojik olarak vakaların büyük bölümü (112, %87.5) normal iken 12'sinde (%9.4) serebral palsi belirlendi. Maternal korioamnionit serebral palsi gelişimi için en yüksek risk faktörü olarak bulundu (OR 18.3, %95 CI, 3.8-88.2). Denver Gelişimsel Tarama Testi II'de vakaların 16'sında (%12.5) kaba motor gerilik, 12'sinde (%9.4) ince motor gerilik, 9'unda (%7.0) kişisel-sosyal gerilik ve 10'unda (%7.8) dil geriliği belirlendi. Prematürel retinopatisi 16 bebekte (%12.5), işitme bozukluğu ise 6 bebekte (%4.7) belirlendi. Tüm nörolojik, gelişimsel ve duyuşsal sorunların sıklığı literatürde belirtilen oranlar ile uyumluydu ancak hastanemizde ÇDDA bebeklerin ergenlik hatta erişkin dönemine kadar izlemi daha doğru ve geniş çaplı bir değerlendirme yapılmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: çok düşük doğum ağırlıklı bebek, nörolojik ve gelişimsel prognoz, izlem.

Son otuz yılda perinatal tıpta antenatal steroid tedavisi, surfaktan tedavisi, yeni mekanik ventilasyon teknikleri ve yoğun beslenme stratejileri gibi uygulamalar çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin sağkalım oranını dramatik olarak arttırmış ve literatürde bu sonuçlar özellikle gelişmiş ülkelerden oldukça ayrıntılı bir şekilde bildirilmiştir. Eş zamanlı olarak yardımcı üreme teknolojisindeki gelişmeler çoğul gebeliklerin ve prematüre doğumların sayısını arttırmıştır. Bu durum yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki hasta popülasyonunun büyük çoğunluğunun ÇDDA bebeklerden oluşmasına, neonatoloji alanında çalışan hekimlerin ve yardımcı sağlık personelinin tüm enerjisinin, devletin ve ailelerin ciddi düzeyde bir ekonomik kaynağının bu bebeklerin yaşatılması için harcanmasına neden olmuştur.

Günümüzde bir diğer önemli sorun da sağkalan bu bebeklerin nörolojik ve gelişimsel prognozudur. Literatürde bu bebeklerin erken ergenlik dönemine kadar olan uzun süreli izlem çalışmalarında motor ve gelişimsel gerilik riskinin arttığı bildirilmiştir¹. Bu bebekler serebral palsi (SP), mental retardasyon, görme ve işitme bozuklukları, okul sorunları, davranışsal sorunlar, büyüme geriliği, genel sağlık sorunları ve yaşam kalitesi açısından oldukça riskli bir gruba oluştururlar. Çalışmalar ÇDDA ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebeklerde gelişimsel bozukluk hızlarının "bozukluk" tanımının yalnızca ağır bozuklukları (SP, mental retardasyon, körlük, sağırılık, hidrosefali ve nöbet) veya hafif ve orta derecedeki bozuklukları da (gelişimsel gerilik, öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği) içermesine bağlı olarak %20-65 arasında değiştiğini bildirmiştir. Yeni çalışmalarda ÇDDA bebeklerin %10-15'i, ADDA bebeklerin ise %20-25'inde ağır nörolojik ve gelişimsel bozukluklar geliştiği bildirilmiştir².

ÇDDA bebeklerin yenidoğan yoğun bakımı ile yaşatılması ve uygun şekilde uzun süreli izlemi gelişmiş bir tıbbi, fizik, teknik ve personel altyapısı ile önemli bir ekonomik gücü gerektirir. Buna karşılık özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde nörolojik ve gelişimsel bozukluk riski çok yüksek olan bu popülasyonun uzun süreli izlemi, sağlık, eğitim ve sosyal problemlerinin çözümü için gerekli organizasyonlar ve bunlara ayrılan mali kaynaklar yetersizdir. Bu durum tıbbi, ekonomik, sosyal ve etik bir çelişki oluşturmaktadır^{3,4}.

Bu çalışmada gelişmekte olan bir ülke olan ülkemizde tersiyer bir üniversite merkezi olan hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ünitesinde "ÇDDA bebek" tanısı ile izlenmiş ve taburcu edilmiş bebeklerin düzeltilmiş yaş olarak 12.-18. aydaki büyüme, nörolojik ve gelişimsel durumlarının ve hastanemizdeki bu konudaki sorunların incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmaya Ocak 2003 - Aralık 2006 döneminde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde ÇDDA bebek (doğum ağırlığı ≤ 1500 gr) tanısı ile izlenmiş ve taburcu edilmiş bebekler retrospektif ve prospektif olarak alındı. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi izlemi sırasında her vakanın cinsiyeti, gebelik yaşı, doğum ağırlığı, intrauterin büyüme durumu, doğum şekli, anne yaşı, prenatal maternal ve obstetrik hastalıkları (preeklampsi, eklampsi, diabet, korioamnionit: klinik veya histolojik) ve ilaçlar, prenatal steroid tedavisi, doğum şekli, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları, agresif resüsitasyon uygulanması (pozitif basınçlı ventilasyon ve daha ileri neonatal resüsitasyon basamakları), yaşamın ilk altı saati içinde hipotermi ($<36^{\circ}\text{C}$)

ve hipotansiyon varlığı, akut ve kronik neonatal morbiditeler (respiratuar distres sendromu [RDS], surfaktan tedavisi, pnömoni, patent duktus arteriyozus [PDA], nekrotizan enterokolit [NEK], kan kültürü pozitif sepsis, intraventriküler kanama [İVK], periventriküler lökomalazi [PVL], bronkopulmoner displazi [BPD], ev oksijen tedavisi ve prematürel retinopatisi [PR]), solunum desteği süreleri (nazal CPAP, ventilasyon ve oksijen desteği süresi), total parenteral beslenme süresi ve yatış süresi hastane dosyalarından ve elektronik kayıt sisteminden elde edildi.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nden taburcu olduktan sonra tüm bebekler aynı hastanenin Yenidoğan İzlem Polikliniği'nde, düzeltilmiş yaşları 36 hafta, 40 hafta, bir ay, üç ay, altı ay, 12 ay, 18 ay, 24 ay ve kronolojik 3-4 yaş olduğunda değerlendirildi. Bu çalışmada vakaların düzeltilmiş yaş 12-18. aydaki durumları değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sırasında her bebeğin genel fizik muayenesi, tıbbi ve cerrahi sorunları, düzeltilmiş yaşa göre büyüme durumu, beslenme ve aşılama durumu neonatoloji uzmanı veya neonatoloji yan dal uzmanlık eğitimi alan pediatri uzmanları tarafından incelendi. Düzeltilmiş yaşa göre vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri Guo ve arkadaşlarının⁵ yayınladığı büyüme grafiklerine göre belirlendi.

Ayrıca her vakada düzeltilmiş yaş 40 hafta, üç ay, altı ay ve 12-18 ayda bir pediatri uzmanı ve bir pediatrik nörolog tarafından nörolojik muayene yapıldı ve Denver Gelişimsel Tarama Testi II (Türkiye standardizasyonu) uygulandı⁶. SP, vakalarda spastik dipleji, hemipleji, kuadrupleji şeklinde piramidal ya da ekstrapiramidal bulgular varlığında düşünüldü.

Pediatrik nöroloji uzmanının gerekli gördüğü vakalar Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu'nda erken ev fizyoterapi programına alındı. Ayrıca her vakanın Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi izlemi sırasında Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Oftalmoloji ve Retina Üniteleri uzman oftalmologları tarafından yapılan oftalmolojik değerlendirmelerine taburculuk sonrası izlemde devam edildi. Aynı şekilde her vakanın odyolojik değerlendirmesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Odyoloji Ünitesi'ndeki uzman odyologlar tarafından geçici uyarılmış otoakustik emisyon yöntemi ile değerlendirildi.

İstatistiksel analizler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 11.0, Chicago, USA)" programı kullanılarak yapıldı. Bulgular ortalama \pm standart sapma (dağılım) olarak verildi. Parametrik dağılımlı değişkenler Student t testi ile, non-parametrik olanlar χ^2 testi ile değerlendirildi. Risk analizi için multipl lojistik regresyon analizi yapıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak önemli olarak değerlendirildi.

Bulgular

2003-2006 döneminde Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 413 ÇDDA bebeğin izlendiği, bunların 86'sının (%20.8) bu izlem sırasında eksitus olduğu, 327 (%79.2) bebeğin taburcu edildiği, bunlardan yedi (%2.1) bebeğin taburcu olduktan sonra evde veya tekrar yatırıldıkları hastanelerde apne, pnömoni ve sepsis tanıları ile eksitus olduğu, kalan 320 bebeğin 90'unun (%28.1) hastanemiz Yenidoğan İzlem Polikliniği'ne hiç kontrole gelmediği, 102'sinin (%31.9) düzensiz olarak kontrole geldiği ve düzeltilmiş yaş 12-18 ayda kontrole gelmedikleri, 128 (%40) vakanın ise düzenli olarak kontrole geldiği ve düzeltilmiş yaş 12-18 ayda değerlendirildikleri belirlendi.

Bu 128 vakanın perinatal demografik özellikleri incelendiğinde; ortalama gebelik yaşının 30.5 ± 1.8 hafta (26.4-34.0) ve ortalama doğum ağırlığının 1206 ± 235 gr (660-1500) olduğu, vakaların 70'inin (%54.7) erkek, 58'inin (%45.3) kız, 30'unun (%23.3) çoğul gebelik sonucu doğduğu, 22'sinin (%17.1) gebelik yaşına göre küçük (small-for-gestational age "SGA") olduğu belirlendi. Anne öyküleri incelendiğinde gebeliklerin 25'inin (%19.4) yardımcı üreme tekniği ile gerçekleştiği, 19'unda (%14.7) preeklampsi, 27'sinde (%20.9) erken membran rüptürünün ve sekizinde (%6.3) korioamnionit geliştiği, 82'sine (%63.6) prenatal steroid tedavisi verildiği belirlendi. Vakaların doğum öyküsü incelendiğinde 89'unun (%69.5) sezaryen ile doğduğu, birinci dakika Apgar skorunun ortalama 6.5 ± 2.3 (0-9) olduğu, doğumda 55'ine (%42.6) agresif resüsitasyon yapıldığı, 15'ine (%11.7) resüsitasyonda pozitif basınçlı ventilasyon, göğüs kompresyonu ve ilaç uygulamasının hepsinin yapıldığı belirlendi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesi izleminde ortalama yatış süresinin 20.1 ± 18.1 (8-105) gün, ortanca oksijen desteği süresinin 20

(0-105) gün olduğu, vakaların 68'inde (%53) RDS geliştiği, bunların 65'ine (%50.9) surfaktan tedavisi verildiği, 41'inde (%31.8) pnömoni geliştiği, 51'inde (%39.5) PDA belirlendiği ve 43'üne (%33.4) indometazin tedavisi verildiği, 6'sına (%4.7) ise cerrahi ligasyon uygulandığı, 25 vakada (%19.4) neonatal sepsis, 15 vakada (%11.7) İVK geliştiği ve bunların 6'sının (%4.7) evre 3-4 kanama olduğu, 26 vakanın (%20.3) BPD ve 16 vakanın ise (%14.1) PR tanısı aldığı belirlendi (Tablo I).

Vakaların Yenidoğan İzlem Polikliniği'ndeki büyüme izlemlerinde, düzeltilmiş yaş 12-18 ayda, 12 vakada (%9.4) vücut ağırlığının, 10 vakada (%7.8) boyun ve dokuz vakada (%7) baş çevresinin, beş vakada (%3.9) ise tüm büyüme parametrelerinin beşinci persentilin altında olduğu belirlendi. Tüm büyüme parametreleri beşinci persentilin altında olan vakaların hepsinin neonatal dönemde SGA bebekler olduğu görüldü. Düzeltilmiş yaş 12-18 ayda vücut ağırlığı beşinci persentilin altında

Tablo I. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin perinatal demografik ve yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki klinik özellikleri (n=128).

Demografik ve klinik özellikler	
Gebelik yaşı (hafta)*	30.5 ± 1.8 (26.4-34.0)
Doğum ağırlığı (gr)	1206 ± 235 (660-1500)
Cinsiyet (E/K), n (%)	70/58 (54.7/45.3)
SGA, n (%)	22 (17.1)
Hastane içi doğum, n (%)	119 (92.2)
Dış merkezde doğum, n (%)	9 (7.8)
<i>Anne öyküsü</i>	
Anne yaşı, ort ± SD	32.1 ± 5.2 (17-44)
YUT gebeliği, n (%)	25 (19.4)
Preeklampsi, n (%)	19 (14.7)
Diyabet, n (%)	12 (9.4)
Erken membran rüptürü, n (%)	27 (20.9)
Korioamnionit, n (%)	8 (6.3)
Prenatal betametazon, n (%)	82 (63.6)
Magnezyum sülfat tedavisi, n (%)	18 (14.0)
<i>Doğum öyküsü</i>	
Doğum şekli (N/CS), n (%)	39/89 (30.5/69.5)
Çoğul gebelik, n (%)	30 (23.3)
İkiz eşi, n (%)	23
Üçüz eşi, n(%)	7
Doğumda resüsitasyon, n (%)	55 (42.6)
PBV	55 (42.6)
PBV + GK	26 (20.3)
PBV+ GK+ İlaç	15 (11.7)
Apgar skoru (1. dakika)*	6.5 ± 2.3 (0-9)
Apgar skoru (5. dakika)*	8.3 ± 1.4 (5-9)
<i>Doğum sonrası bulgular</i>	
YYBU'ya kabulde hipotermi (<36 °C), n (%)	36 (27.9)
İlk altı saat içinde hipotansiyon, n (%)	19 (14.7)
RDS, n (%)	68 (53.0)
Surfaktan tedavisi, n (%)	65 (50.9)
Konjenital/nozokomial pnömoni, n (%)	41 (31.8)
Bronkopulmoner displazi, n (%)	26 (20.3)
Ev oksijen tedavisi, n (%)	16 (12.4)
PDA, n (%)	51 (39.5)
İndometazin tedavisi	43 (33.4)
Cerrahi ligasyon	6 (4.7)
NEK, n (%)	13 (10.1)
Sepsis, n (%)	25 (19.4)
İVK, n (%)	15 (11.7)
Evre I-II	9 (7.0)
Evre III-IV	6 (4.7)
Periventriküler lökomalazi	3 (2.3)
Ventriküler dilatasyon	5 (3.9)
Posthemorajik hidrosefali	3 (2.3)

Tablo I. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin perinatal demografik ve yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki klinik özellikleri (n=128) (Devamı).

Prematürel retinopati, n (%)	18 (14.1)
Evre I-II	12 (9.4)
Evre III-IV	6 (4.7)
Plus disease	3 (2.3)
<i>Solunum desteği</i>	
Nasal CPAP süresi (gün)*	4 (0-32)
Ventilasyon süresi (gün)*	10 (0-62)
Oksijen desteği süresi (gün)*	20 (0-105)
Yatış süresi (gün)**	20.1 ± 18.1 (8-105)

YUT, yardımcı üreme tekniği; N, normal doğum; C/S, sezaryen; PBV, pozitif basınçlı ventilasyon; GK, göğüs kompresyonu; RDS, respiratuvar distres sendromu; İVK, intraventriküler kanama; PDA, patent duktus arteriozus; NEK; nekrotizan enterokolit; CPAP, continuous positive airway pressure; BPD, bronkopulmoner displazi (dağılım); YYBU, yenidoğan yoğun bakım ünitesi. *ortanca (dağılım). ** ortalama ± standart sapma.

olan 12 vakanın sekizi (%66.6) doğumda SGA, dördü ise BPD (%33.3) olan bebeklerdi. Doğumda SGA olan 22 bebeğin 8'inde (%36.4) düzeltilmiş yaş 12-18 ayda büyüme geriliğinin devam ettiği görüldü.

Nörolojik değerlendirmede vakaların 112'sinin (%87.5) tamamen normal olduğu, 16'sında (%12.5) kaba motor gerilik olduğu, 12'sinin (%9.4) bağımsız olarak yürüyemediği, 12'sinde (%9.3) ince motor gerilik, 10'unda (%7.8) tonus bozukluğu, 10'unda (%7.8) derin tendon reflekslerinde bozukluk olduğu belirlendi. Vakaların 12'sine (%9.4) SP tanısı kondu. İzlenen 106 AGA bebeğin yedisinde (%6.6), 22 SGA bebeğin ise beşinde (%22.7) SP geliştiği bulundu (p=0.046).

Vakaların düzeltilmiş yaşlarına göre yapılan Denver Gelişimsel Tarama Testi sonuçlarına göre 16'sında (%12.5) kaba motor gerilik, 12'sinde (%9.3) ince motor gerilik, dokuzunda (%7.0) kişisel-sosyal alanda gerilik ve 10'unda (%7.8) dilde gerilik olduğu belirlendi.

Oftalmolojik izlemde vakaların 18'inde (%14.1) PR (evre I, II, III, IV, plus hastalık) olduğu, 14'üne (%10.9) lazer fotokoagülasyon veya kriyoterapi yapıldığı, iki (%1.7) vakanın gözlük kullandığı belirlendi. Odyolojik izlemde vakaların altısında (%4.7) işitme bozukluğu belirlendiği ve 2'sinde (%1.7) işitme cihazı kullanıldığı görüldü. Vakaların uzun süreli izlem sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir.

Serebral palsi tanısı alan vakalar (n=12), SP olmayan vakalar (n=116) ile karşılaştırıldığında SP'li vakalarda ortalama gebelik yaşının daha düşük olduğu, annede korioamnionit öyküsü, doğumda agresif resüsitasyon, RDS, neonatal sepsis, İVK, PVL, BPD, PR ve işitme bozukluğu sıklığının daha yüksek olduğu belirlendi (Tablo III).

Tablo II. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin düzeltilmiş yaş 12-18 aydaki büyüme, nörolojik ve gelişimsel değerlendirmeleri (n=128).*

Taburculuk sonrası izlem	n (%)
<i>Büyüme durumu</i>	
Vücut ağırlığı	
<5 persentil	12 (9.4)
5-95 persentil	108 (84.4)
>95 persentil	8 (6.2)
Boy	
<5 persentil	10 (7.8)
5-95 persentil	110 (85.9)
>95 persentil	8 (6.3)
Baş çevresi	
<5 persentil	9 (7.0)
5-95 persentil	118 (92.2)
>95 persentil	1 (0.8)
<i>Nörolojik izlem</i>	
Normal	112 (87.5)
Kaba motor gerilik	16 (12.5)
İnce motor gerilik	12 (9.4)
Tonus bozukluğu (hipo/hipertoni)	10 (7.8)
Derin tendon reflekslerinde bozukluk	10 (7.8)
Serebral palsi	12 (9.4)
Kranial ultrasonografide ağır bozukluk**	9 (7.0)
<i>Denver Gelişimsel Tarama Testi II</i>	
Kaba motor gerilik	16 (12.5)
İnce motor gerilik	12 (9.4)
Kişisel-sosyal gerilik	9 (7.0)
Dilde gerilik	10 (7.8)
<i>Prematürel retinopati, n (%)</i>	
Gözlük kullanımı	2 (1.7)
<i>İşitme bozukluğu, n (%)</i>	
İşitme cihazı kullanımı	2 (1.7)

* Bir vakada birden fazla bozukluk bulunabilir.

** İVK Evre III-IV ve periventriküler lökomalazi.

Tablo III. Serebral palsi olan ve olmayan çok düşük doğum ağırlıklı vakalarda perinatal ve neonatal demografik özellikler ve morbiditelerin karşılaştırılması.

Perinatal demografik özellik ve morbidite	Serebral palsi var n=12 (n, %)	Serebral palsi yok n=116 (n, %)	p
Gebelik yaşı(hf)*	29.7 ± 0.4	31.4 ± 1.9	0.031
Doğum ağırlığı (gr)*	1190 ± 332	1432 ± 453	0.052
Erkek cinsiyet	7 (58.3)	63 (54.3)	0.321
SGA	5 (41.6)	17 (14.7)	0.078
Korioamnionit	5 (41.6)	3 (2.6)	0.001
Antenatal steroid	8 (66.6)	74 (63.8)	0.357
Vajinal doğum	6 (50.0)	33 (28.4)	0.147
Doğumda resüsitasyon	10 (83.3)	45 (38.8)	0.004
RDS	10 (83.3)	58 (50.0)	0.026
PDA	7 (58.3)	44 (37.9)	0.090
Neonatal sepsis	6 (50.0)	19 (16.4)	0.000
İVK (tüm evreler)	6 (50.0)	9 (7.8)	0.000
PVL	3 (25.0)	-	0.001
BPD	8 (66.6)	18 (15.5)	0.001
PR (tüm evreler)	6 (50.0)	12 (10.3)	0.002
İşitme bozukluğu	3 (25.0)	3 (2.6)	0.021

* ortalama±standart sapma; BPD bronkopulmoner displazi, İVK intraventriküler kanama, PDA patent duktus arteriozus, PR prematürel retinopatisi, PVL periventriküler lökomalazi, RDS respiratuar distres sendromu, SGA "small-for-gestational age", gebelik yaşına göre küçük.

SP gelişmesi için perinatal ve neonatal risk faktörleri incelendiğinde en önemli risk faktörleri sırasıyla annede korioamnionit (OR 18.3, %95 CI 3.8-88.2), İVK (OR 17.3, %95 CI 4.8-61.6), doğumda resüsitasyon (OR 6.5, %95 CI 1.7-24.3) olarak bulundu. SP gelişmesi için risk faktörleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde serebral palsi gelişmesi için risk faktörleri.

Risk faktörleri	OR (%95 CI)
Korioamnionit	18.3 (3.8-88.2)
İVK	17.3 (4.8-61.6)
Doğumda resüsitasyon	6.5 (1.7-24.3)
Sepsis	6.4 (2.1-20.1)
BPD	6.0 (1.9-18.7)
RDS	4.1 (1.1-15.2)
SGA	2.8 (0.9-9.2)
PDA	2.5 (0.8-7.6)
Vajinal doğum	2.2 (0.7-6.6)
Erkek cinsiyet	1.8 (0.6-5.5)
Antenatal steroid	0.6 (0.2-1.7)

BPD bronkopulmoner displazi, İVK intraventriküler kanama, PDA patent duktus arteriozus, RDS respiratuar distres sendromu, SGA "small-for-gestational age", gebelik yaşına göre küçük.

Tartışma

Son otuz yılda hem perinatoloji hem de neonatoloji alanındaki bilimsel ve teknolojik gelişmeler, ÇDDA prematüre bebeklerin

sayısını ve sağkalım oranlarını önemli ölçüde arttırmıştır. Bu durum neonatoloji bilimini adeta bir "prematüroloji" bilimine dönüştürmüş, neonatoloji biliminde ve kamuoyunda ÇDDA bebeklerin "ne pahasına olursa olsun yaşatılmaları" bilimsel, teknik ve sosyal bir başarı olarak değerlendirilmeye başlanmıştır. Oysa özellikle gelişmiş ülkelerde sağkalan bu ÇDDA bebeklerin uzun süreli izleminde yüksek oranda nörolojik ve gelişimsel bozukluklar olduğu bildirilmiştir. Bu bebeklerde çocukluk, ergenlik ve erişkin dönemlerinde başta motor (SP) ve sensörinöral (görme ve işitme) bozukluklar olmak üzere, zeka geriliği, algılama ve davranış bozuklukları yaşam kalitesini ve okul başarısını düşüren, aileye ve topluma uyumu zorlaştıran sorunlar olarak ortaya çıkmaktadır. Bu bebeklerin uzun süreli izlemi gelişmiş ülkelerde yeterli ekonomik, fizik ve personel altyapısı ve genel sağlık sigortası nedeniyle çoğunlukla kolayca yürütülmektedir. Ayrıca gelişmiş ülkelerde bu bebeklerin özel nörolojik ve gelişimsel sorunlarının tedavisine ve rehabilitasyonuna yönelik hastaneler ve özel eğitim kurumları vardır. Gelişmekte olan bir ülke olan ülkemizde de son 15-20 yılda modern yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin ve neonatoloji uzmanlarının sayısının artmasına bağlı olarak ÇDDA bebeklerin sağkalım oranları

artmaya başlamıştır⁷. Ancak ülkemizde bu bebeklerin uygun şekilde uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlemi için yeterli ekonomik, fizik, teknik ve personel altyapısı bulunmamaktadır. Bu izlem çoğunlukla üniversite hastanelerinde neonatoloji uzmanlarının çabası ile yürütülmeye çalışılmakta, buna karşılık yeterli sayıda ve nitelikte pediatrik nörolog, gelişimsel pediatrist, fizyoterapist, pediatrik psikolog, uğraşı ve konuşma terapisti, solunum fizyoterapisti ve deneyimli hemşire gibi hekim ve yardımcı sağlık personeli bulunmamaktadır. Ayrıca hasta ailelerinin çoğunun ekonomik durumunun iyi olmaması, herhangi bir sosyal güvenlik sistemine bağlı olma oranlarının düşük olması ve başka şehirlerde yaşamaları nedeniyle uzun süreli izlemin devamlılığının sağlanmasında güçlükler yaşanmaktadır. Çalışmamızda bir üniversite çocuk hastanesi olan merkezimiz Yenidoğan İzlem Polikliniği'nde uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlem programına alınan hastaların %28.1'inin hiç kontrole gelmediği, %31.9'unun düzensiz olarak kontrole geldiği, ancak %40'ının düzenli olarak kontrole gelebildiği belirlenmiştir. Bu sonucun ülkemizde ÇDDA bebeklerin uzun süreli izlemi ile ilgili gerçekleri yansıttığı düşünülmüştür.

ÇDDA bebeklerin uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izleminde değerlendirme zamanı olarak standart düzeltilmiş yaşlar kullanılmaktadır. Çoğunlukla yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu edildikten 7-10 gün sonra yapılan ilk kontrol sonrası, düzeltilmiş yaş 36 hafta, 40 hafta, bir ay, üç ay, altı ay, 12 ay, 18-24 ay, kronolojik 3-4 yaş, 6-7 yaş sıklıkla belirlenen kontrol zamanlarıdır.⁸ ADDA 129 bebekte uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlemin yapıldığı bir çalışmada 6.-10. yaşta yapılan son değerlendirmede bebeklerin %17'sinde major, %42'sinde minör nörolojik bozukluk olduğu kesinleştirilmiştir. Bu kesin tanıları bebeklerde düzeltilmiş yaş 40. haftada %49, 12. ayda %59, 3. yaşta %70 oranında doğru olarak belirlenmiş ve SP tanısı düzeltilmiş ikinci yaşta kesin olarak doğrulanmıştır. Bu sonuçlara göre ÇDDA bebeklerin en az 2-3 yaşına kadar, ideal olarak da altı yaşına kadar izlenmeleri gerektiği belirtilmiştir.⁹ Bizim çalışmamızda ise ailelerin Yenidoğan İzlem Polikliniği'ne daha düzenli olarak devam ettikleri, böylece vaka sayısının daha yüksek olduğu ve nörolojik prognozun büyük ölçüde belirlenebileceği düzeltilmiş yaş 12-18 aylık arası dönem incelenmiştir.

Literatürde değişik dönemlerde ÇDDA bebeklerde sağkalım oranlarını ve nörolojik bozuklukların sıklığını inceleyen çalışmalar vardır. Vohr ve arkadaşları¹⁰ ADDA bebekler açısından 1993-1994, 1995-1996 ve 1997-1998 dönemlerini karşılaştırmışlar ve en son dönemde nörolojik ve gelişimsel bozukluk sıklığının önceki iki döneme göre daha az olduğunu, son dönemde daha sık uygulanmış olan antenatal steroid tedavisinin orta ve ağır SP gelişme riskini azalttığını, buna karşılık önceki dönemlerde daha sık uygulanmış olan yüksek hızlı ventilasyon ve postnatal steroidlerin ise bu riski attırdığını belirlemişlerdir. Wilson-Costello ve arkadaşları¹¹ ise bu konuda iki ayrı çalışma yapmışlardır. İlk çalışmada ADDA bebekler açısından surfaktan tedavisi öncesi dönem (1982-1989) ile surfaktan tedavisi sonrası dönemi (1990-1998) karşılaştırmışlar ve sağkalımın %49.2'den %67'ye yükseldiğini; neonatal sepsis sıklığının %37'den %51'e, PVL sıklığının %2'den %7'ye, BPD sıklığının %32'den %43'e yükseldiğini; uzun süreli izlemde ise SP'nin %16'dan %25'e, işitme bozukluğunun %3'ten %7'ye ve genel nörolojik ve gelişimsel bozukluk sıklığının ise %26'dan %36'ya yükseldiğini bildirmişlerdir. İkinci çalışmada ise bir önceki çalışmada incelenen iki dönem, 2000-2002 dönemi ile karşılaştırılmış ve bu son dönemde antenatal steroid tedavisi sıklığının arttığı, neonatal dönemde steroid tedavisi sıklığının azaldığı, BPD sıklığının değişmediği, IVK ve sepsis sıklığının azaldığı; uzun süreli izlemde ise SP sıklığının %13'den %5'e, genel nörolojik ve gelişimsel bozukluk sıklığının ise %35'ten %23'e düştüğü; sonuç olarak ADDA bebeklerde nörolojik ve gelişimsel bozukluk olmadan sağkalımın arttığı belirtilmiştir¹².

Hastanemizde 1976-1980 yıllarında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiş ve taburcu edilmiş prematüre bebeklerin 10 yaşında nörolojik ve gelişimsel olarak değerlendirildikleri çalışmada tüm vakalarda hafif nörolojik bozukluk %43.4, ağır nörolojik bozukluk %7.2 ve IQ düzeyi <90 sıklığı % 21.7 olarak belirlenmiştir. Aynı çalışmada ÇDDA bebeklerde hafif nörolojik bozukluk %60, gebelik yaşı 30-31 hafta arasında olan bebeklerde ise hafif nörolojik bozukluk %22.2, ağır nörolojik bozukluk %22.2 oranında belirlenmiştir. Ancak bu çalışma sonuçları hastanemizde ÇDDA bebeklerin sağkalım oranlarının düşük, izlem ve tedavi yaklaşımlarının farklı olduğu bir dönemi yansıtmaktadır¹³. Benzer şekilde hastanemizde

1980-1985 yılları arasında Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiş ve taburcu edilmiş ÇDDA bebeklerin 8-14 yaşları arasında nörolojik ve gelişimsel olarak değerlendirildikleri bir diğer çalışmada ise hafif nörolojik bozukluk %9, ağır nörolojik bozukluk (SP) %13.6, "görsel uyarılma potansiyeli" (VEP) bozukluğu %31.8, "beyin sapı işitsel uyarılma potansiyeli" (BAEP) bozukluğu %31.8 oranında belirlenmiştir¹⁴. Hastanemizde 1996-1998 döneminde izlenen, gebelik yaşı 34 haftadan ve doğum ağırlığı 2000 gr'dan düşük prematüre bebeklerin düzeltilmiş yaş 18-24. ayda yapılan değerlendirmelerinde hafif nörolojik bozukluk %9.7, ağır nörolojik bozukluk %14.5, SP %24.2 ve psikometrik testte normalden düşük IQ skoru %28.6 oranında belirlenmiştir¹⁵. Bizim çalışmamızda ise ÇDDA bebeklerde SP %9.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre hastanemizde son 10 yıl içinde SP sıklığının azaldığı söylenebilir. Ancak her iki çalışmadaki hastaların ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığının farklı olması nedeniyle objektif bir değerlendirme yapılması güçtür.

Aşırı ve çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izleminde başta motor, sensörinöral, zeka, algı, dikkat, davranış, dil gelişimi, yönetsel kapasite ve sosyal alanda sorunların ortaya çıktığı literatürde son 10-15 yılda yapılan çalışmalarda ayrıntılı olarak bildirilmiştir. Ancak literatürde bu bebeklerdeki nörolojik ve gelişimsel sorunların standart tanımları, değerlendirme yöntemleri ve en uygun değerlendirme yaşları ile ilgili ortak bir görüş bulunmamaktadır. Bu nedenle değişik merkezlerin sonuçlarının karşılaştırılmasında güçlükler yaşanmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde "National Institute of Child Health and Human Development, Neonatal Research Network"ün gerçekleştirdiği ve 1993-1994 döneminde doğan 1480 ÇDDA bebeğin uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlem çalışmasında düzeltilmiş yaş 18-22. ayda bebeklerin %25'inde anormal nörolojik muayene, %37'sinde "Bayley Bebek Gelişim Ölçeği"nde Mental Gelişim İndeksi'nin (MDI) 70'in altında olması %37, Psikomotor Gelişim İndeksi'nin (PDI) 70'in altında olması %29, görme sorunları %9 ve işitme sorunları %11 oranında belirlenmiştir¹⁶. Bir başka çalışmada ADDA ve AGA bebeklerde orta ve ağır nörolojik bozukluklar %20, minör nörolojik bozukluklar ise dördüncü yaşta %31.8, sekizinci yaşta ise %53 oranında bildirilmiş ve bu artan sıklığın ilerleyen yaşla birlikte

artan ve değişen çevresel, sosyal ve akademik uyarılara bağlı olarak farkedilen sorunlardan kaynaklandığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada değişik derecelerde işitme kaybı %14, görme sorunları ise %32 oranında bulunmuştur¹⁷. Aynı grubun ADDA ve SGA bebeklerde yaptığı araştırmada ise ağır motor bozukluklar (SP) %2, hafif motor bozukluklar ise %15 oranında belirlenmiş ve psikomotor eğitimle bu oran %2'ye düşmüştür. Görme bozukluğu sıklığının ise artan yaş ile arttığı ve okul çağında %63'e ulaştığı bildirilmiştir¹⁸. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise 211 ADDA bebeğin düzeltilmiş yaş 18. aydaki değerlendirmesinde tüm motor bozukluklar %24, görme bozuklukları %23, konuşma geriliği %42, ağır nörolojik ve gelişimsel bozukluklar ise %18 oranında belirlenmiş, vakaların yalnızca %42'sinin nörolojik ve gelişimsel muayenesinin normal olduğu bildirilmiştir¹⁹. Çalışmamızda ÇDDA bebeklerin %12.5'inde nörolojik muayenede kaba motor hareketlerde gerilik, %9.4'ünde ince motor hareketlerde gerilik, %14.1'inde prematürel retinopatisi ve %4.7'sinde işitme bozukluğu belirlenmiştir. Denver Gelişimsel Tarama Testi II ile nörolojik ve gelişimsel olarak değerlendirilen vakalarda bu sonuçlar ile uyumlu olarak kaba motor alanda %12.5, ince motor alanda %9.4, kişisel-sosyal alanda %7 ve dil ve konuşma alanında ise %7.8 oranında gerilik belirlenmiştir. Bu oranlar literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumludur.

Literatürde ÇDDA bebeklerin nörolojik ve gelişimsel değerlendirmesinin Denver Gelişimsel Tarama Testi II ile yapıldığı az sayıda çalışma vardır. Schendel ve arkadaşlarının²⁰ çalışmasında 367 ÇDDA ve major nörolojik sorunu olmayan bebekler düzeltilmiş yaş 15. ayda Denver Gelişimsel Tarama Testi ile değerlendirilmiş ve genel performansta %10.9 anormal, kaba motor alanda %10.7, ince motor alanda %7.9, kişisel sosyal alanda %7.1 ve dil alanında %8.8 oranında gerilik belirlenmiştir. Bu oranlar çalışmamızda bulunan oranlarla benzerdir. Bu çalışmada sağlıklı görünen ve major nörolojik bozukluğu olmayan ÇDDA bebeklerin de nörolojik ve gelişimsel gerilik açısından risk altında olduğu belirtilmiş ve tarama testlerinin önemi gösterilmiştir.

Serebral palsi prematüre doğumun en önemli nörolojik problemlerinden biridir ve prevalansı azalan gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile artar¹. 2004'de "International Working Group on

Definition and Classification of Cerebral Palsy” SP’yi şu şekilde tanımlamıştır: SP gelişmekte olan fetal veya neonatal beyinde ilerleyici olmayan bir zedelenme sonucu ortaya çıkan kalıcı hareket ve postür gelişim bozukluğuna bağlı aktivite kısıtlılığı ile karakterli bir grup bozukluktur. SP’nin motor bozuklukları genellikle zeka, duyu, algılama, iletişim, persepsiyon, davranış bozuklukları ve/veya epilepsi ile birliktedir. SP’nin genel popülasyondaki prevalansı yaklaşık 2-4:1000 canlı doğumdur. ÇDDA bebeklerde SP sıklığı ile ilgili olarak %10-32 arasında değişen oranlar bildirilmiştir^{21,22}. Prematüre bebeklerde spastik SP ve spastik dipleji SP’nin en sık görülen şeklidir. SP tanısı ağır vakalarda düzeltilmiş yaş 4-6. ayda konulabilir²³. ADDA bebeklerde surfaktan tedavisi sonrası dönemde daha agresif tedavi yaklaşımlarına rağmen nörolojik ve gelişimsel bozukluk oranlarında önemli bir azalma olmamıştır. Güncel teknoloji ve bilgi ile artık yaşam sınırına ulaşılan bebeklerde (gebelik yaşı <26 hf ve doğum ağırlığı <800 gr) ağır serebral ultrasonografik bozukluk sıklığı %7-64, ağır nörolojik ve gelişimsel bozukluk sıklığı ise %12-45 arasında değişmektedir^{24,25}. Çalışmamızda ÇDDA bebeklerde düzeltilmiş yaş 12-18. ayda SP oranı %9.4 olarak bulunmuştur. Bu oran literatürde bildirilmiş oranlar ile uyumludur. Hastanemizde 1996-1998 döneminde izlenen ve gebelik yaşı 34 haftadan ve doğum ağırlığı 2000 gr’dan düşük prematüre bebeklerin düzeltilmiş yaş 18-24. ayda yapılan değerlendirmelerinde ise hafif nörolojik bozukluk %9.7, ağır nörolojik bozukluk %14.5, SP %24.2 oranında belirlenmiştir¹⁵. SP oranlarındaki bu farkın iki dönem arasındaki tedavi ve izlem yaklaşımlarından kaynaklandığı düşünülmüştür.

ÇDDA bebeklerdeki olumsuz nörogelişimsel prognoz birçok perinatal ve neonatal risk faktörü ile ilişkilidir. Vohr ve arkadaşlarının²⁶ yaptığı bir çalışmada doğumda aktif resüsitasyon ve postnatal steroidler nörolojik ve gelişimsel gerilik riskini sırasıyla %11.8 ve %19.3 oranında arttırırken, kısa ventilasyon süresi (<27 gün) ve tam enteral beslenmeye 24 günden kısa sürede ulaşılması bu riski sırasıyla %20.7 ve %17.3 oranında azaltmıştır. Aynı çalışmada BPD, evre III-IV İVK ve PVL, NEK ve erkek cinsiyet olumsuz nörolojik ve gelişimsel prognoz ile ilişkili, buna karşılık yüksek doğum ağırlığı, kız cinsiyet, beyaz

ırk ve anne eğitim düzeyinin yüksek olması olumlu nörolojik ve gelişimsel prognoz ile ilişkili bulunmuştur. “EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais” çalışma grubunun yaptığı çalışmada ise surfaktan sonrası dönemde 461 ÇDDA bebek düzeltilmiş iki yaşında değerlendirilmiş ve %9’unda SP, %0.2’sinde görme bozukluğu, ve %0.8’inde işitme bozukluğu olduğu ve prognozun ağır kranial ultrasonografik bozukluk olup olmaması ve ailenin sosyokültürel düzeyi ile ilişkili olduğu ve aile eğitiminin önemli olduğu belirtilmiştir. Hack ve arkadaşlarının²⁸ yaptığı çalışmada ise ADDA bebeklerde düzeltilmiş yaş 20. ayda major nörosensöriyel bozukluk %24 oranında (%15 SP, %9 sağırılık, %1 körlük) ve Bayley Bebek Gelişim Ölçeği’nde düşük (<70) MDI %42 oranında belirlenmiş. Bu çalışmada düşük MDI için en önemli riskler erkek cinsiyet, düşük sosyokültürel düzey ve BPD; major nörolojik bozukluk için en önemli risk faktörleri sırasıyla kranial ultrasonografide ciddi anomali olması ve BPD; sağırılık için en önemli risk faktörleri ise sarılık, sepsis ve erkek cinsiyet olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda da SP olan ve olmayan ÇDDA bebeklerin perinatal özellikleri karşılaştırıldığında SP olan bebeklerde annede korioamnionit, doğumda resüsitasyon, RDS, neonatal sepsis, İVK ve PVL, BPD, PR ve işitme bozukluğunun SP olan bebeklerde istatistiksel olarak önemli düzeyde daha sık olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile uyumludur.

Bronkopulmoner displazi, ÇDDA bebeklerde nörolojik ve gelişimsel gerilik riskini arttıran en önemli risk faktörlerinden biridir. Bu bebeklerde santral sinir sistemi ile ilişkili morbiditelerin sık görülmesi ve kronik hipoksi başta SP gibi motor bozukluklar olmak üzere, uzun süreli algısal, davranışsal ve eğitimsel sorunlara eğilimi arttırır. Bu bebeklerde mikrosefali de sık görülür^{29, 30}. Hayvan çalışmalarında kronik hipoksinin gelişmekte olan beyinde yapısal, nörokimyasal ve fonksiyonel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Sıklıkla eşlik eden İVK ve PVL gibi morbiditeler de önemli risk faktörleridir. Yapılan çalışmalarda BPD’li bebeklerde düşük ortalama IQ, konuşma geriliği, görsel-motor entegrasyon bozuklukları, davranış problemleri ve akademik başarısızlıklar ile karakterli global bir gerilik sözkonusudur³¹. “National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network”ün, 1995-1998 döneminde doğan 5364 ADDA

bebekte yaptığı ve mekanik ventilasyon süresi ile nörolojik ve gelişimsel prognoz arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada 60 gün ve daha az ventile edilenlerde nörolojik sekelsiz sağkalım %24, 60-90 gün ventile edilenlerde %7, 90-120 gün ventile edilenlerde %0 olarak bulunmuştur³². BPD'li bebeklerde genel nörolojik ve gelişimsel bozukluk için en önemli belirleyiciler ise ağır kranial ultrasonografik bozuklukları, ventilatör bağımlılığı, postnatal steroid tedavisi ve PDA olarak belirlenmiştir³³. Hastanemizde yapılmış bir çalışmada BPD'li bebeklerde düzeltilmiş yaş 12. ayda SP sıklığı %20 olarak bulunmuştur³⁴. Bu çalışmamızda da BPD, SP için oldukça önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

Annede korioamnionit erken neonatal sepsis için önemli bir risk faktörü olmasına rağmen esas önemi fetal beyin zedelenmesi ve buna bağlı PVL/İVK ile ilişkili olmasıdır³⁵. Gelişmekte olan beyin, özellikle periventriküler beyaz cevher sitotoksik ve hipoksik-iskemik zedelenmeye çok duyarlıdır. Son çalışmalar korioamnionit, sepsis ve NEK ile ilişkili enfeksiyon/enflamasyon ile kötü nörolojik prognoz ve yetersiz büyüme arasında ilişki olduğunu kanıtlamıştır. Enfeksiyon ataklarının ve enflamatuvar sitokinlerin beyin zedelenmesine neden olduğu düşünülmektedir³⁶. "National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network"ün bir çalışmasında yenidoğan yoğun bakım ünitesi izlemi sırasında %65'i en az bir kere enfeksiyon geçirmiş olan 6093 ADDA bebeğin düzeltilmiş yaş 18-22. ayda yapılan değerlendirilmesinde, klinik enfeksiyon, sepsis, sepsis+NEK, sepsis+menenjit tanısı almış olanlarda kontrol grubuna göre daha kötü nörolojik ve gelişimsel prognoz bulunmuş; ayrıca neonatal dönemdeki enfeksiyonun baş büyümesinde gerilik ile ilişkili olduğu gösterilmiştir³⁷. Çalışmamızda annede korioamnionit SP gelişmesi için en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir. Yine neonatal sepsis sıklığı da SP'li bebeklerde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş ve SP için önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir.

ÇDDA bebeklerin uzun süreli nörolojik izleminde klinik izlem yanında kranial radyolojik değerlendirme de önemlidir. Normal bir kranial ultrasonografi sıklıkla major nörolojik bozuklukların "olmamasını" garanti ederken, kranial ultrasonografideki ağır bozukluklar SP'nin ve mental retardasyonun önemli göster-

geleridir. Ancak son yıllarda ADDA bebeklerin artan sağkalım oranı, normal bir kranial ultrasonografinin öngörülerini değiştirmiştir. Kranial ultrasonografisi normal olan 1473 ADDA bebekte yapılan bir çalışmada, düzeltilmiş yaş 18-22. ayda SP %9.4 ve Bayley Bebek Gelişim Ölçeği'nde düşük MDI (<70) %25.3, SP veya düşük MDI oranı %29.2 olarak belirlenmiştir. Kranial ultrasonografisi normal olan bu vakalarda SP ile ilişkili risk faktörleri ise erkek cinsiyet, çoğul gebelik, düşük doğum ağırlığı, pnömotoraks, uzun ventilasyon süresi ve düşük anne eğitim düzeyi olarak bulunmuştur³⁸. Ayrıca düşük evreli İVK'lar da (Evre I-II) bilinenin aksine olumsuz nörolojik prognoz ile ilişkili olabilmektedir. 1992-2000 yılları arasında doğan ADDA bebeklerin düzeltilmiş yaş 20. ayda yapılan değerlendirmesinde, kranial ultrasonografide evre I-II İVK olan hasta grubunda, Bayley Bebek Gelişim Ölçeği'nde düşük MDI ve major nörolojik bozukluk sıklığı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuş ve bu bebeklerde gelişmiş radyolojik görüntüleme yapılar ek beyin lezyonlarının belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir³⁹. Çalışmamızda da SP olan vakaların %73.3'ünde kranial ultrasonografide İVK ve PVL gibi önemli serebral bozukluklar belirlenmiş, İVK da SP gelişmesi için en yüksek riskli ikinci faktör olarak bulunmuştur.

ÇDDA bebeklerde olumsuz nörolojik ve gelişimsel prognozun cinsiyet ile ilişkisi de gösterilmiştir. 1997-2000 döneminde doğmuş ÇDDA bebeklerde düzeltilmiş yaş 18-22. ayda erkeklerde kızlara göre olumsuz prognoz (orta-ağır SP, düşük MDI) sıklığı istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur. Erkek bebeklerde önemli risk faktörlerinin sıklığının da yüksek olmasına rağmen erkek cinsiyetin tek başına bağımsız bir risk faktörü olarak etkili olduğu gösterilmiştir⁴⁰. Buna karşılık çalışmamızda erkek cinsiyet SP için çok önemli bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

ADDA ve ÇDDA bebeklerde postnatal büyüme geriliği oldukça sık görülür. Doğumda bu bebeklerin yaklaşık %15-20'si SGA'dır ancak düzeltilmiş yaş 36. haftada bebeklerin %89'unda büyüme geriliği ortaya çıkar. Düzeltilmiş yaş 18.-22. ayda ise bu bebeklerin %40'ında ağırlık, boy ve baş çevresi onuncu persentilin altındadır. Neonatal dönemde artmış katabolizma ve yetersiz postnatal beslenmeye bağlı protein ve enerji eksikliği büyüme geriliğinin en önemli nedenidir. Büyüme geriliği ise kötü nörolojik ve

gelişimsel prognoz ile ilişkilidir⁴¹. Çalışmamızda hastaların %17.1'i SGA idi. Düzeltilmiş yaş 12-18. ay arasında ise vakaların % 9.4'ünde vücut ağırlığı, %7.8'inde boy, %7.0'ında ise baş çevresi onuncu persentilin altındaydı. Bu bebeklerin sekizi (%66.6) doğumda SGA, dördü ise BPD (%33.3) olan bebeklerdi. Hack ve arkadaşlarının⁴² 249 ÇDDA bebekte yaptığı çalışmada bebeklerin düzeltilmiş yaş 40 haftada %54'ünde, düzeltilmiş sekiz ayda %33'ünde ve sekizinci yaşta %8.0'inde "yaşa göre vücut ağırlığının üçüncü persentilin üzerinde olması" olarak tanımlanan "catch-up growth"un gerçekleşmediği ve SGA bebeklerde bu oranların çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Latal-Hajnal ve arkadaşlarının⁴³ yaptığı çalışmada ise ÇDDA bebeklerde doğumda SGA olmanın kötü nörolojik ve gelişimsel prognoz ile ilişkili bulunmadığı ancak, düzeltilmiş iki yaşında halen vücut ağırlığı açısından "catch-up" yapmamış olan SGA bebeklerin Bayley Bebek Gelişim Skalası'nda Psikomotor Gelişim İndeksi'nin (PDI) "catch-up" büyüme yapmış SGA bebeklere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun (appropriate for gestational age, AGA) bebeklerde de aynı şekilde "catch up" yapmamış olanlarda ortalama PDI ve MDI'nin "catch-up" yapmış olanlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bebeklerde SP'nin de daha sık olduğu bulunmuş (%22.9 vs %1.2). Çalışmamızda ise SGA bebeklerde SP oranı AGA olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak bu çalışmada hastanemizde son beş yıllık dönemde düzeltilmiş yaşı 12-18 ay olan ÇDDA bebeklerin uzun süreli nörolojik ve gelişimsel izlemleri değerlendirilmiş, ağır nörolojik bozukluk sıklığının, olumsuz nörolojik ve gelişimsel prognoz için perinatal risk faktörlerinin literatürde bildirilen sonuçlar ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ülkemizde ÇDDA bebeklerin uzun süreli izlemi için gerekli fizik ve teknik altyapının ve programların oluşturulması ve bu bebeklerin okul çağı ve adolesan döneme kadar uzun süreli izlemi ülkemizde bu konuda verilerin oluşmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Vohr BR. How should we report early childhood outcomes of very low birth weight infants? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 355-362.
2. Kessenich M. Developmental outcomes of premature low birth weight and medically fragile infants. *Newborn Inf Nurs Rev* 2003; 3: 80-87.
3. Allen MC. Preterm outcomes research: a critical component of neonatal intensive care. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 221-233.
4. Wilson-Costello D. Is there evidence that long-term outcomes have improved with intensive care? *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12: 332-336.
5. Guo SS, Roche AF, Chumlea WC, et al. Growth in weight, recumbent length and head circumference for preterm low-birth infants during the first three years of life using gestation adjusted ages. *Early Hum Dev* 1997; 47: 305-325.
6. Anlar B, Yalaz K. *Denver II Gelişimsel Tarama Testi: Türk Çocuklarına Uyarlanması ve Standardizasyonu*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1996.
7. Türkiye'de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde mortalite - 2007. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni* 2008; 17: 15-20.
8. Vohr BR, O'Shea M, Wright LL. Longitudinal multicenter follow-up of high-risk infants: why, who, when and what to assess. *Semin Perinatol* 2003; 27: 333-342.
9. Voss W, Neubauer AP, Wachtendorf M, Verhey JF, Kattner E. Neurodevelopmental outcome in extremely low birth weight infants: what is the minimum age for reliable developmental prognosis? *Acta Paediatr* 2007; 96: 342-347.
10. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics* 2005; 116: 635-643.
11. 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.
12. Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics* 2007; 119: 37-42.
13. Erdem G, Topçu M, Yurdakök M ve ark. Prematürelerin nörolojik, elektrofizyolojik ve psikometrik uzun süreli izlemleri: retrospektif bir çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40: 191-205.
14. Erdem G, Topçu M, Yiğit Ş ve ark. Çok düşük doğum ağırlıklı çocukların nörolojik, elektrofizyolojik ve psikometrik yönden uzun süreli izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 19-26.
15. Erdem G, Erdoğan-Bakar E, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 185-192.
16. Vohr BR, Wright LL, Musick AM, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-1226.
17. Monset-Couchard M, de Bethman O, Kastler B. Mid-and long-term outcome of 89 premature infants weighing less than 1000 g at birth, all appropriate for gestational age. *Biol Neonate* 1996; 70: 328-338.

18. Monset-Couchard M, de Bethmann O, Kastler B. Mid-and long-term outcome of 166 premature infants weighing less than 1000 g at birth, all small for gestational age. *Biol Neonate* 2002; 81: 244-254.
19. Tommiska V, Heinonen K, Kero P, et al. A national two year follow-up study of extremely low birth weight infants born in 1996-1997. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88: F29-35.
20. Schendel DE, Stockbauer JW, Hoffman HJ, Herman AA, Berg CJ, Schramm WF. Relation between very low birth weight and developmental delay among preschool children without disabilities. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 740-749.
21. Connors Lenke M. Motor outcomes in premature infants. *Newborn Inf Nurs Rev* 2003; 3: 104-109.
22. Winter S, Autry A, Boyle C, et al. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. *Pediatrics* 2002; 110: 1220-1225.
23. O'Shea M. Cerebral palsy. *Semin Perinatol* 2008; 32: 35-41.
24. Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990s. *Semin Neonatol* 2000; 5: 89-106.
25. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics* 2005; 115: 1645-1651.
26. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, et al. Center differences and outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004; 113: 781-789.
27. Fily A, Pierrat V, Delporte V, Breart G, Truffert P, EPIPAGE Nord-Pas-de-Calais Study Group. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006; 117: 357-366.
28. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff A. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weight of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 725-731.
29. Raman L, Georgieff MK, Rao R. The role of chronic hypoxia in the development of neurocognitive abnormalities in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Dev Sci* 2006; 9: 359-367.
30. Moon NM, Mohay HA, Gray PH. Developmental patterns from 1 to 4 years of extremely preterm infants who required home oxygen therapy. *Early Hum Dev* 2007; 83: 209-216.
31. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 227-232.
32. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birth weight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005; 146: 798-804.
33. Kobaly K, Schluchter M, Minich N, et al. 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.
34. Korkmaz A, Armangil D, Yurdakök M, Yiğit Ş, Tekinalp G. Bronkopulmoner displazili bebeklerde uzun süreli izlem ve yeniden hastaneye yatış özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 15-25.
35. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinatal Med* 2006; 34: 5-12.
36. Adams-Chapman I, Stoll BJ. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 290-297.
37. Stoll B, Hansen NI, Adams-Chapman I, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low birth weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004; 292: 2357-2365.
38. Lupton AR, O'Shea TM, Shankaran S, Bhaskar B. Adverse neurodevelopmental outcomes among extremely low birth weight infants with a normal head ultrasound: prevalence and antecedents. *Pediatrics* 2005; 115: 673-680.
39. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 149: 169-173.
40. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole W, Higgins RD. Gender differences in neurodevelopmental outcomes among extremely preterm, extremely-low-birth weight infants. *Acta Paediatr* 2006; 95: 1239-1248.
41. Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infants: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003; 27: 302-310.
42. Hack M, Weismann B, Borawski-Clark E. Catch-up growth during childhood among very low birth weight children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 122-1129.
43. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants. *J Pediatr* 2003; 143: 163-170.