

Prematüre Bebeklerde Nörogelişimsel Risk Faktörleri

Neurodevelopmental Risk Factors in Premature Babies

Fatma Aslan* (0000-0002-4047-8522) , Şebnem Çalkavur** (0000-0002-3820-2690)

*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye



Öz

Giriş: Bu çalışmada prematüre bebeklerin karşılaşılabileceği prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve nörogelişimsel geriliği olan bebeklerde bu duruma etki eden risk faktörlerinin belirlenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Şubat 2009-Şubat 2011 yılları arasında Dr. Behçet Uz Çocuk Sağlığı ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde poliklinik kontrollerine devam eden 37. gestasyon haftasından önce doğan 107 hastanın (53'ü kız, 54'ü erkek) dosyası retrospektif olarak tarandı. Olguların nörolojik muayene, kraniyal MR (manyetik rezonans görüntüleme) ve Bayley testi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Nörolojik muayenesi patolojik olan olgularda; konvülsiyonun ($p=0,02$), hiperbilirubineminin ($p=0,02$) ve kraniyal MR patolojisinin ($p=0,05$) daha fazla olduğu, baş çevresi büyümesinin ve 4. haftadaki kilo alımının daha az olduğu görüldü. Kraniyal MR patolojisi ile gestasyon haftası ($p=0,05$), 5. dk APGAR skoru ($p=0,00$), gestasyonel diabetes ($p=0,01$), PDA (patent duktus arteriyozus) kapatma tedavisi ($p=0,02$), sepsis ($p=0,01$), konvülsiyon ($p=0,03$), anemi ($p=0,01$) ve evre 3 ve üzeri intrakraniyal kanama ($p=0,00$) arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Bayley testi değerlendirildiğinde; mekanik ventilasyon uygulananların, sürfaktan uygulananların, konvülsiyon geçirenlerin, nörolojik muayenesi patolojik olanların, EEG (elektroensefalografi) patolojisi olanların, yoğun bakımda kalan olguların daha düşük puan aldığı saptandı ($p<0,05$). Ayrıca 2. aydaki baş çevresindeki artışla birlikte olgularda 6. ay hareket puanının da arttığı, APGAR skorunun artışı ile olgularda 12. ay hareket puanının da arttığı saptandı ($r>0,5$ ve $p<0,05$).

Sonuç: Prematüre bebeklerin nörogelişimsel izleminde gestasyonel diabetes varlığı, kilo artışı ve baş çevresi artışında azalma, sepsis, anemi, 5. dk APGAR skoru düşüklüğünün önemli risk faktörleri olduğu görülmüştür, bebeklerin sağlıklı nörolojik gelişimi için bu risk faktörlerinden korunması önem arz etmektedir.

Anahtar kelimeler

Baş çevresi, Bayley testi, konvülsiyon, nörogelişim, prematürite

Keywords

Head circumference, Bayley test, convulsion, neurodevelopment, prematurity

Geliş Tarihi/Received : 20.04.2022

Kabul Tarihi/Accepted : 24.08.2022

DOI:10.4274/jcp.2022.54036

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Fatma Aslan, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Tel.: +90 224 295 06 68
E-posta: drfatmaaslan@gmail.com

Abstract

Introduction: In this study, it was aimed to evaluate the prenatal, natal and postnatal risk factors that premature babies may encounter and to determine the risk factors affecting this situation in babies with neurodevelopmental retardation.

Materials and Methods: In this study, between February 2009 and February 2011, the files of 107 patients (53 girls, 54 boys) which were born before 37 weeks of gestation and continued their outpatient clinic controls in Dr. Behçet Uz Pediatrics Health and Surgery Training and Research Hospital were retrospectively scanned. Neurological examination, cranial MR (magnetic resonance imaging) and Bayley test results of the cases were evaluated.

Results: In cases with pathological neurological examination; convulsions ($p=0,02$), hyperbilirubinemia ($p=0,02$) and cranial MR pathology ($p=0,05$) were more common, the increase in head circumference and weight gain in the 4th week were less.

With cranial MR pathology; week of gestation ($p=0.05$), 5th minute APGAR score ($p=0.00$), gestational diabetes ($p=0.01$), PDA (patent ductus arteriosus) closure treatment ($p=0.02$), sepsis ($p=0.01$), convulsion ($p=0.03$), anemia ($p=0.01$), and grade 3 and higher intracranial bleeding ($p=0.00$) were found to be significantly correlated.

When the Bayley test is evaluated; it was determined that those who underwent mechanical ventilation, those who were administered surfactant, those who had convulsions, those with pathological neurological examination, those with EEG (electroencephalography) pathology, and those who remained in the intensive care unit had lower scores ($p<0.05$). In addition, with the increase in head circumference in the 2nd month, the 6th month psychomotor development index (PDI) score increased in the patients, and the 12th month PDI also increased with the increase in the APGAR score ($r>0.5$ and $p<0.05$).

Conclusions: In the neurodevelopmental follow-up of premature babies, the presence of gestational diabetes, low weight gain and a reduce in head circumference growth, sepsis, anemia, and a low 5th minute APGAR score were found to be important risk factors, it is important to protect babies from these risk factors for improved neurological development.

Giriş

Annenin son adet tarihine göre 37. gebelik haftasından önce doğan bebekler prematüre olarak tanımlanmaktadır. Ülkemizdeki perinatal ve neonatal bakım alanındaki olumlu gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların yaşam oranı yükselmiş, ancak beraberinde bu bebeklerde görülen morbidite ve kronik hastalık oranı da artmıştır. Perinatal risk faktörleri ve yenidoğan döneminde karşılaşılan sorunlar ileri dönemde gelişimsel gerilik ve nörolojik problemlerin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (1). Prematüre bebeklerde serebral palsi, körlük, mental retardasyon, sağırılık gibi majör sekellerin yanı sıra konuşma gecikmesi, okuma güçlüğü, davranış bozuklukları gibi minör sekellerin sıklığı da yüksektir. Sekelli çocuklar ailesi ve toplum için üzüntü kaynağı olmalarının yanında bakım ve tedavilerinin getirdiği yük de oldukça büyüktür.

Bu nedenle hastanemiz prematüre servisinde izlenen bebekler yatışları boyunca ve taburculuk sonrasında gelişimlerine etki edebilecek risk faktörleri açısından yakın izlem altında tutulmaktadır.

Bu çalışmada amacımız 37. gebelik haftasından önce doğmuş bebeklerin karşılaşılabilecekleri prenatal, natal ve postnatal risk faktörlerinin sıklığını belirlemek, olguların nörolojik muayene, kraniyal MR ve Bayley testleri ile nörogelişimsel durumlarını belirlemek ve nörogelişimsel geriliği olan bebeklerde bu duruma etki eden risk faktörlerini saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2009-Şubat 2011 tarihleri arasında hastanemiz prematüre servisi ve/veya prematüre yoğun bakım servislerinde yattıktan sonra prematüre polikliniğimizde izlenen ya da başka bir merkezde izlenip prematüre poliklinik kontrollerine

hastanemizde devam eden 37. gestasyon haftasının son gününden önce doğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Matür olup prematüre yoğun bakımda izlenen bebekler, poliklinik kontrollerine düzenli gelmeyen bebekler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma grubuna dahil edilen bebeklerin prenatal-natal (maternal yaş, erken membran rüptürü öyküsü, gestasyonel diabet öyküsü, intrauterin gelişme geriliği olup olmadığı, çoğul gebelik öyküsü, yardımcı üreme teknikleri kullanılıp kullanılmadığı, preeklampsi öyküsü, annenin gebelikte sigara kullanımı, bebeğin 1. ve 5. dakika APGAR skorları, riskli düşük doğum ağırlığı ve riskli düşük gestasyonel haftası) ve postnatal [yoğun bakımda kalma, mekanik ventilasyon uygulanması, oksijen tedavisi alma, sürfaktan tedavisi alma, hipoglisemi varlığı, hiperbilirubinemi varlığı, apne varlığı, aminofilin kullanımı, konvülsiyon geçirme, anemi varlığı, intraventriküler kanama, sepsis varlığı, patent duktus arteriozozus (PDA) varlığı, PDA medikal kapatma tedavisi alıp almadığı, nekrotizan enterokolit (NEK) varlığı] risk faktörlerine ait bilgiler hasta dosyalarından geriye yönelik tarama ile elde edildi. NEK tanısı çocuk cerrahisi uzmanları ile birlikte Bell kriterlerine göre kondu.

PDA tanısı hastanemiz çocuk kardiyoloji uzmanları tarafından yapılan ekokardiyografi ile konuldu. Klinik ve hemodinamik olarak anlamlı PDA saptanan ancak cerrahi gerektirmeyen olgulara ibuprofen ile medikal kapatma tedavisi uygulandı.

Hastaların kronolojik yaşı doğum tarihlerine göre hesaplandı. Düzeltilmiş yaş: Kronolojik yaş - (40 - gestasyon haftası) formülü ile hesaplandı.

Hastaların nörolojik muayenesi yenidoğan uzmanı tarafından modifiye Amiel-Tison Nörolojik Muayene Yöntemi ile her kontrolde değerlendirildi ve patoloji saptananlar çocuk nöroloji uzmanına yönlendirildi. Kraniyal MR prematüre bebeklere 40. gestasyon

haftasını tamamladıktan sonra çekildi. Bayley II testi tüm prematüre bebeklere düzeltilmiş yaşı 4. ay ve sonrasında çocuk gelişimi uzmanları tarafından yapıldı. Nörolojik değerlendirme verileri hasta dosyalarından geriye yönelik tarama ile elde edildi.

Elde edilen veriler SPSS 17 istatistik programında değerlendirildi. İstatiksel anlamda $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi, $0,05 < p < 0,10$ anlamlılık eğilimi (sınırdan anlamlılık) kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 107 hastanın demografik verileri incelendiğinde; gebelik yaşı ortalama $31,4 \pm 2,8$ hafta (25-37 hf) ortalama doğum ağırlıkları 1.706 ± 575 gr (730-3.600 gr) olup olguların 53'ü (%49) kız, 54'ü erkek (%51) olarak saptandı. Olguların doğum baş çevresi ortalama $29,3 \pm 2,9$ cm (22-37 cm) maternal yaş $28,5 \pm 5,4$ yıl (18-42 yıl) saptandı. Hastanemiz sadece çocuk hastanesi olduğu ve doğum yapılmadığı için, servisimizde izlenen olgular başka merkezlerden nakil alınmakta olup olguların ancak 42'sinin APGAR skorlarına ulaşabildik. 1. dk ortanca APGAR puanı 6 puan (2-10 puan), 5. dk ortanca APGAR puanı 8 (3-10) puan olarak saptandı.

Prenatal/natal risk faktörlerinin olgularda görülme sayısı ve yüzdeleri Tablo 1'de özetlendi. Bir hasta başka merkezde izlenip poliklinik kontrollerine hastanemizde devam ettiğinden olgunun prenatal/natal anamnezine ulaşılamadı. Postnatal risk faktörlerinin olgularda görülme sayısı ve yüzdeleri Tablo 2'de

Tablo 1. Prenatal/natal risk faktörlerinin varlığı

Risk faktörleri	Hasta sayısı	%
Gestasyonel diyabet	16	15
Çoğul gebelik	28	26
Preeklampsi	17	16
EMR	18	17
İUGG	7	6
İVF gebelik	9	8
Maternal yaş riskli olanlar (<18, >35)	17	16
Riskli düşük gestasyon haftası	66	61
Riskli düşük doğum ağırlığı	46	43
Düşük 1. dk APGAR	24	56
Düşük 5. dk APGAR	7	17

EMR: Erken membran rüptürü, IUGG: İntrauterin gelişme geriliği, İVF: in-vitro fertilizasyon

özetlendi. Çalışmaya alınan hastaların 14'ünde evre 1 NEK saptandı, diğer evrelerde NEK saptanmadı.

Olguların kısa ve uzun dönem nörogelişimsel değerlendirmeleri açısından yapılan nörolojik muayene, kraniyal MR ve Bayley testi sonuçları Tablo 3'te özetlendi. Bayley testi sonuçları PDI (psychomotor development index) skoru hareket puanı (H), MDI (mental development index) skoru ise bilişsel puanı (B) olarak tanımlandı. Nörolojik muayene olgulara her kontrolde yapılmakta olup 6. ve/veya 12. ayındaki bulguları değerlendirmeye alındı. Nörolojik muayenede 98 olgunun (%92) nörolojik muayenesi normal iken, 9 olguda (%8) nörolojik muayenede patoloji saptandı. Bu patolojiler; serebral palsi, mental retardasyon, artmış ya da azalmış kas tonusu, konuşma bozukluğu, işitme bozukluğu olarak saptandı. Kraniyal MR patolojik bulguları olarak beyaz cevher anormallikleri, gri cevher anormallikleri ve ventrikülomegali saptandı.

Nörolojik muayeneye etki edebilecek prenatal/natal risk faktörlerine bakıldığında gestasyon haftası, doğum ağırlığı, doğum baş çevresi,

Tablo 2. Postnatal risk faktörleri

Risk faktörleri*	Hasta sayısı	%
Yoğun bakımda kalış	71	66
Mekanik ventilasyon	55	51
Oksijen tedavisi	80	75
Surfaktan tedavisi	31	29
Hipoglisemi	5	5
Hiperbilirubinemi	62	60
Apne	40	38
Aminofilin	44	41
NEK (evre 1)	14	13
PDA	50	47
PDA medikal kapatma	21	20
Sepsis	57	53
Anemi	51	48
Konvülsiyon	9	8
EEG patolojisi	9	36
İVK (evre 1, 2, 3, 4 toplam)	32	30
İVK (evre 3 ve üzeri olanlar)	4	4

*Postnatal risk faktörleri hastane izleminde maruz kalınan risk faktörlerini içermektedir.
NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, EEG: Elektroensefalografi, İVK: İntraventricüler kanama

APGAR 1. ve 5. dk skorları, maternal yaş, cinsiyet, gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), çoğul gebelik, preeklampsi, erken membran rüptürü (EMR), intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ve yardımcı üreme teknikleri kullanılmış olması ile nörolojik muayene patolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p<0,05$).

Postnatal risk faktörleri ile değerlendirildiğinde; nörolojik muayenesi patolojik olan olgularda, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, konvülsiyonun daha fazla olduğu, kraniyal MR patolojisinin daha fazla olduğu, hiperbilürubineminin daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte nörolojik muayenede patoloji saptanan olgularda mekanik ventilasyon uygulamasının daha çok, oksijen tedavisi almanın daha çok, apne sıklığının daha fazla, EEG patolojisinin daha fazla, intraventriküler kanama'nın (İVK) daha fazla olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi, $0,05<p<0,1$).

Nörolojik muayene ile haftalık baş çevresi artışının arasındaki ilişki analiz edildiğinde; 3-4. haftadaki haftalık baş çevresi artışı, ilk 1 aydaki haftalık baş çevresi artışı, tüm yatış boyunca ölçülen haftalık baş çevresi artışı ile nörolojik muayene patolojisi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 5). İlk 2 haftadaki haftalık baş çevresi artışı ve 2. aydaki haftalık baş çevresi artışı ile nörolojik muayene arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$) (Tablo 5). Nörolojik muayenesi normal olanlarda haftalık baş çevresi artışının anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü.

Nörolojik muayenesi normal olan olgularda 4. haftadaki kilo alımının istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$) (Tablo 6). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte nörolojik muayenesi normal olanlarda 3-4. hafta

ve 1. ayda kilo alımının daha fazla olduğu görüldü (anlamlılık eğilimi, $0,05<p<0,1$).

Kraniyal MR patolojisine etki edebilecek prenatal/natal risk faktörlerine bakıldığında doğum ağırlığı, doğum baş çevresi, APGAR 1. dk skoru, cinsiyet, preeklampsi, EMR, IUBG ve yardımcı üreme teknikleri kullanılmış olması ile kraniyal MR patolojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Kraniyal MR patolojisi olanların gestasyon haftasının daha küçük, 5. dk APGAR skorunun daha düşük olduğu, gestasyonel diyabetin daha fazla olduğu görüldü ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kraniyal MR patolojisi olanlarda çoğul gebeliğin daha sık olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi, $0,05<p<0,1$).

Kraniyal MR patolojisine etki edebilecek postnatal risk faktörlerine bakıldığında kraniyal MR patolojisi olanlarda PDA kapatma, sepsis, konvülsiyon, anemi, Evre 3 ve üzeri İVK sıklığına istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık rastlandı ($p<0,05$). Nörolojik muayenesi patolojik olanlarda kraniyal MR patolojisinin daha sık olduğu saptandı. Prenatal/natal

Tablo 4. Nörolojik muayenesi patolojik saptanan olgularda potansiyel postnatal risk faktörlerinin analizi

	Normal	Patolojik	p
Yoğun bakımda kalma	64 (%65,3)	7 (%77,7)	0,36
Mekanik ventilasyon	48 (%48,9)	7 (%77,7)	0,09
Oksijen tedavisi alma	71 (%72,4)	9 (%100)	0,06
Surfaktan uygulanması	28 (%28,5)	3 (%33,3)	0,51
Hipoglisemi	4 (%4)	1 (%11,1)	0,36
Hiperbilürubinemi	60 (%61,2)	2 (%22,2)	0,02
Apne	34 (%34,6)	6 (%66,6)	0,06
Aminofilin kullanımı	40 (%40,8)	4 (%44,4)	0,54
NEK	13 (%13,2)	1 (%11,1)	0,66
PDA	46 (%46,9)	4 (%44,4)	0,58
PDA kapatma	18 (%18,3)	3 (%33,3)	0,24
Sepsis	51 (%52)	6 (%66,6)	0,31
Konvülsiyon	6 (%6,1)	3 (33,3)	0,02
Anemi	46 (%46)	5 (%55)	0,44
EEG patolojisi	5 (%26,3)	4 (%66,6)	0,09
Kraniyal MR patolojisi	14 (%15,3)	4 (44,4)	0,053
İVK	27 (%27,5)	5 (%55,5)	0,08
İVK (evre 3 ve üzeri)	3 (%75)	1 (%25)	0,30

NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, EEG: Elektroensefalografi, İVK: İntraventriküler kanama

Tablo 3. Nörogelişimsel değerlendirme sonuçları		
Nörolojik Muayene n=107	Normal	98 (%92)
	Patolojik	9 (%8)
Kranial MR n=100	Normal	82 (%92)
	Patolojik	8 (%8)
Bayley testi n=107	70 puan ve altı	70 puan ve üstü
6. ay hareket (H)	16 (%18,2)	72 (%81,8)
6. ay bilişsel (B)	11 (%12,5)	77 (%87,5)
12. ay hareket (H)	6 (%27,3)	16 (%72,7)
12. ay bilişsel (B)	3 (%13,6)	19 (%86,4)

Değerler hasta sayısı (%) olarak verilmiştir.

risk faktörleri ile Bayley skorları arasındaki ilişki analiz edildiğinde 12. ay bilişsel puanı düşük olanlarda GDM daha sık gözlenirken, 12. ay hareket puanı düşük olanlarda çoğul gebeliğin daha fazla olduğu saptandı ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 5. Nörolojik muayene patolojisi ile haftalık baş çevresi artışı ilişkisinin analizi

	Nörolojik muayene normal	Nörolojik muayene patolojik	p
Bç 1-2 hafta*	0,23±0,19	0,08±0,19	0,04
Bç 3-4 hafta*	0,32±0,19	0,38±0,26	0,43
Bç ilk 1 ay*	0,39±0,18	0,32±0,21	0,29
Bç 2. ay*	0,63±0,19	0,39±0,16	0,01
Bç yatış boyunca*	0,46±0,19	0,39±0,09	0,28

*Değerler cm/hafta ± SS (minimum-maksimum) olarak hesaplandı.

Tablo 6. Günlük kilo alımı ile nörolojik muayene arasındaki ilişki analizi

	Nörolojik muayene normal	Nörolojik muayene patolojik	p
Kilo alımı 1. hafta*	-4,44±13,59	-1,78±6,28	0,58
Kilo alımı 2. hafta*	-5,36±16,67	-14,01±22,07	0,17
Kilo alımı ilk 2 hafta*	-4,69±9,89	-7,90±11,71	0,38
Kilo alımı 3. hafta*	20,57±11,88	19,73±20,50	0,88
Kilo alımı 4. hafta*	22,17±11,92	7,14±5,76	0,00
Kilo alımı 3-4.hafta*	19,95±10,33	13,43±10,39	0,09
Kilo alımı 1. ay*	6,94±5,75	2,76±8,60	0,07
Kilo alımı yatış boyunca*	10,36±7,68	9,24±3,43	0,68

*Değerler gram/gün ± SS (minimum-maksimum) olarak hesaplandı.
SS: Standart sapma

Tablo 7. Prenatal/natal risk faktörleri ile Bayley testi ilişkisi

Ort ± SS		6. ay hareket puanı		6. ay bilişsel puanı		12. ay hareket puanı		12. ay bilişsel puanı	
		p	Ort ± SS	p	Ort ± SS	p	Ort ± SS	p	
Cinsiyet	Kız	95±20	0,82	98±21	0,78	80±20	0,86	79±10	0,98
	Erkek	96±22		99±20		79±10		86±19	
GDM varlığı		101±17	0,33	98±22	0,92	75±24	0,49	69±12	0,00
Çoğul gebelik		98±19	0,55	98±19	0,83	95±14	0,00	95±16	0,69
EMR varlığı		98±19	0,61	93±19	0,31	83±24	0,66	82±18	0,59
İUGG varlığı		88±10	0,41	96±8	0,73	79	0,95	95	0,60
İVF gebelik		99±21	0,63	95±20	0,62	86	0,73	105	0,26

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, EMR: Erken membran rüptürü, İUGG: İntrauterin büyüme geriliği, İVF: in-vitro fertilizasyon, SS: Standart sapma, Ort: Ortalama

Postnatal risk faktörleri ile Bayley testi ilişkisi analiz edildiğinde mekanik ventilasyon uygulananlarda, sürfaktan uygulananlarda, konvülziyon geçirenlerde, nörolojik muayenesi patolojik olanlarda 6. ay hareket ve bilişsel puanının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). EEG patolojisi olanlarda 6. ay bilişsel puanının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Yoğun bakımda kalan olgularda 12. ay hareket ve bilişsel puanının, mekanik ventilasyon uygulanan olgularda 12. ay hareket puanının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p<0,05$). Yoğun bakımda izlenen ve PDA'sı olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 6. ay hareket puanının daha düşük olduğu saptandı. Hipoglisemi ve apne olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 12. ay hareket puanının daha düşük olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi, $0,05<p<0,1$). PDA medikal kapatma tedavisi uygulanan ve EEG patolojisi olan olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 12. ay bilişsel puanının daha düşük olduğu saptandı (anlamlılık eğilimi, $0,05<p<0,1$) (Tablo 8).

Korelasyon analizi yapıldığında 2. aydaki baş çevresindeki artışla birlikte olgularda 6. ay hareket skorunun da anlamlı ölçüde artış gösterdiği, 1. ve 5. dk APGAR skorunun artışı ile olgularda 12. ay hareket skorunun da anlamlı ölçüde artış gösterdiği saptandı ($r>0,5$ ve $p<0,05$).

Tartışma

Son yıllarda gebelik yaşı ve doğum ağırlığı daha küçük olan prematüre bebeklerin hayatta kalım oranlarının artması, bu bebeklerin kısa ve uzun dönem izlemlerinde farklı düzeylerde nörogelişimsel gerilikle karşılaşma endişesini beraberinde getirmiştir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Erdem ve ark. (2) 34. gebelik haftasından önce doğan 62 prematüre bebekte nörolojik muayenede anormallik oranını %24,2 olarak bildirmişler ve bunların %14,5'inde serebral palsi saptandığını vurgulamışlardır.

İtalya'da yapılan bir çalışmada Valcamonico ve ark. (3) doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan prematüre bebeklerde 2 yaşına geldiklerinde %20,6 oranında ciddi düzeyde ve %18,7 oranında hafif düzeyde olmak üzere toplam %39,3 oranında nörolojik anormallik olduğunu bildirmişlerdir. Doğum ağırlığının düşük olmasının (özellikle 700 gramın altında olması) prematüre bebeklerde nörogelişim açısından kötü prognostik faktörler arasında olduğunu bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda doğum ağırlığı 1500 gramın üstünde olanlarda nörolojik muayene patolojisi %7 iken 1.500 gramın altında olanlarda %11 oranında saptandı.

Bayley MDI skoru, premature bebeklerde kognitif ve mental fonksiyonların tespitinde en yaygın olarak kullanılan ölçüm tekniğidir (4). Pek çok çalışmada

Bayley MDI skorunun -2SD değerinden daha düşük saptanması nörogelişimsel geriliğin göstergesi olarak kabul edilmiştir (4-6).

Son dönemdeki çalışmalar prematüre bebeklerde 40. gestasyon haftasına kadar daha çok kilo alımının olduğu bebeklerde daha iyi nörogelişimsel sonuçlar elde edildiğinin üzerinde durmaktadır (7). Amerika ve Avustralya'dan farklı merkezlerin olduğu çok merkezli bir çalışmada 33 haftanın altında doğan 613 preterm bebeğin boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ) ve Bayley skorları değerlendirilmiş. 1. haftadan term olana kadar daha fazla kilo alanlarda, BKİ artışı daha fazla olanlarda, baş çevresinde daha fazla büyüme olanlarda nörogelişimin daha iyi olduğu görülmüş (8). Bizim çalışmamızda da nörolojik muayenesi patolojik olanlarda; yaşamın ilk 2 haftasındaki baş çevresi artışının anlamlı olarak daha az olduğu, 4. haftadaki kilo artışının belirgin biçimde daha az olduğu saptanmıştır. Ayrıca yaşamın 2. ayında baş çevresi artışının daha fazla olduğu olgularda Bayley hareket puanının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle nörogelişim

Tablo 8. Postnatal risk faktörleri ile Bayley testi ilişkisi analizi

	6. ay hareket puanı		6. ay bilişsel puanı		12. ay hareket puanı		12. ay bilişsel puanı	
Yoğun bakımda kalanlar	93±22	0,08	99±21	0,83	70±14	0,00	79±16	0,02
MV uygulananlar	89±23	0,00	94±21	0,01	68±12	0,00	79±15	0,13
O2 tedavisi alanlar	94±22	0,13	97±21	0,16	77±16	0,33	84±18	0,34
Süfaktan uygulananlar	86±19	0,00	92±19	0,03	69±11	0,09	81±16	0,39
Hipoglisemisi olanlar	98±27	0,81	102±30	0,79	50	0,08	71	0,37
Hiperbilirubinemisi olanlar	97±20	0,35	99±20	0,97	78±18	0,68	87±18	0,67
Apnesi olan hastalar	94±25	0,66	98±20	0,69	90±13	0,08	95±6	0,10
Aminofilin uygulananlar	96±21	0,78	101±16	0,51	83±17	0,47	93±7	0,11
NEK gelişen hastalar	95±23	0,88	100±19	0,89	74±27	0,48	89±13	0,69
PDA tanısı alanlar	91±19	0,06	95±19	0,11	78±13	0,80	82±16	0,40
PDA kapatma tedavisi uygulananlar	93±18	0,51	95±19	0,41	73±12	0,60	65±21	0,06
Sepsis gelişen hastalar	96±22	0,71	101±21	0,40	83±21	0,36	82±12	0,41
Anemi saptanan hastalar	95±22	0,75	101±18	0,35	82±22	0,57	85±10	0,95
Konvülsiyon geçirenler	80±21	0,04	84±18	0,04	66±22	0,25	75±6	0,36
İVK saptananlar	94±25	0,70	99±22	0,97	85±7	0,21	97±18	0,15
EEG patolojisi saptananlar	78±23	0,20	79±17	0,05	86	1,00	105	0,08
Kranial MR patolojisi olanlar	89±19	0,21	95±16	0,41	84±24	0,60	82±15	0,29
Nörolojik muayenede patoloji olanlar	70±25	0,00	77±23	0,00	72±19	0,43	90±17	0,65

MV: Mekanik ventilasyon, NEK: Nekrotizan enterokolit, PDA: Patent duktus arteriyozus, EEG: Elektroensefalografi, İVK: İntraventricüler kanama

açısından risk faktörleri değerlendirilirken kilo alımı ve baş çevresi artışının çalışmalarda daha fazla yer bulması gerekmektedir.

İngiltere’de yapılan çok merkezli bir çalışmada 30 haftadan küçük pretermelerin terme ulaştıklarında yapılan kraniyal MR incelemesinde olguların %17’sinde orta derecede %4’ünde ciddi derecede beyaz cevher anormalliği saptanmış (8). Hollanda’da yapılan bir çalışmada 32-36 gestasyon haftasında doğan pretermlere yapılan kraniyal MR incelemesinde olguların %23,5’inde beyaz cevher anormalliği, serebellar kanama olguların %12,6’sında saptanmış (9). Bizim çalışmamızda olguların %8’inde kraniyal MR patolojisi saptanmış olup bu oran 32 haftanın altında olanlarda ise %29’dur.

Literatürde Danimarka’da yapılan bir çalışmada 5. dakika APGAR skorunun <7 olmasının nörogelişimsel prognozu olumsuz yönde etkilediği görülmüş (6). Bizim çalışmamızda nörolojik muayene patolojisi ile 1. ve 5. dk APGAR skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır, ancak kraniyal MR patolojisi ile 5. dk APGAR skoru arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Aynı şekilde 1. ve 5. dk APGAR skorları düşük olan olgularda Bayley testi skorları anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Gestasyon haftası ve nörogelişim arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda özellikle 32. gebelik haftasından önce doğan bebeklerin nöromotor gelişimlerinde anormallik olduğu ve bu anormalliğin ileriki dönem okul sorunlarının bir ön belirleyicisi olduğu belirtilmektedir (10). Bizim çalışmamızda gestasyon haftası ile nörolojik muayene patolojisi ve Bayley testi skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamakla birlikte 32 haftanın altında doğanlarda kraniyal MR patolojisi anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır.

Aşırı düşük doğum ağırlıklı yaklaşık 5.000 canlı doğumun düzeltilmiş 18-22 ayda nörogelişimsel değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada tekiz doğum, doğum tartısının fazla olması, yenidoğan hastalıklarının yokluğu, beyaz ırk ve kız cinsiyet normal nörogelişimsel sonuç olasılığı ile ilişkili bulunmuştur (11). Bizim çalışmamızda çoğul gebelik ile nörolojik muayene ve kraniyal MR arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ancak, çoğul gebelik olan olgularda Bayley testi skorları anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Annede gestasyonel diyabet varlığı yenidoğan döneminde hipoglisemi, hipokalsemi gibi metabolik

bozukluklar ve kardiyak patolojiler açısından risk teşkil etmektedir. Bu nedenle mental gerilik görülme sıklığı normal popülasyonla aynı olmasına karşın, serebral palsi, epilepsi ve psikomotor gelişim bozukluğu insidansı daha yüksektir (12). Bizim çalışmamızda gestasyonel diyabet öyküsü olan olgularda kraniyal MR patolojisi ve Bayley testi skorlarında düşüklük anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Nörolojik gelişimi etkilemesi muhtemel neonatal problemlerden birisi de mekanik ventilasyon tedavisidir. Gaillard ve ark. (13) uzun süreli mekanik ventilator tedavisinin nörogelişimi olumsuz yönde etkilediğini, ancak surfaktan ve antenatal steroid tedavilerinin kullanıma girmesiyle bu olumsuz etkinin azalmakta olduğunu ifade etmişlerdir. Mekanik ventilasyon tedavisinin yenidoğanda NEK, ağır prematüre retinopatisi, serebellar kanama, enfeksiyon gibi ciddi komorbiditeler ve ayrıca okul öncesi çocuklarda düşük motor fonksiyonlar ile ilişkili bulunmuştur (14). Çalışmamızda mekanik ventilatörde kalan olgular %51 oranında olup olguların %29’una sürfaktan uygulanmıştır. Literatürle uyumlu olarak mekanik ventilasyon uygulanan ve sürfaktan tedavisi alanlarda Bayley hareket ve bilişsel puanı anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.

Erken başlangıçlı neonatal sepsis çok düşük doğum ağırlıklı pretermelerde morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Neonatal enfeksiyonlarda nörolojik etkilenmenin nedeni salgılanan enflamatuvar sitokinlerin prematüre bebeğin yetersiz olan kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçip nörotoksik etki göstermesiyle ilgili olabilir (15). Sepsisli prematüre bebeklerde beraberinde solunum ve dolaşım fonksiyonları da etkilenmekte, sistemik kan basıncının ve oksijenizasyonun azalmasına bağlı olarak santral sinir sisteminin perfüzyonu bozulmakta ve nörolojik hasar meydana gelebilmektedir. Stoll ve ark. (15) oldukça geniş serili bir çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde erken çocukluk dönemindeki büyüme ve nörogelişim alanındaki geriliğin neonatal enfeksiyonlarla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda sepsisli olgularda kraniyal MR patolojisinin olmayanlara göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır.

PDA varlığı prematürelerde İVK, NEK, bronkopulmoner displazi (BPD) ve kronik akciğer hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilir (16). Bu nedenle nörogelişim açısından risk teşkil etmektedir.

Çalışmamızda PDA varlığının Bayley testinde daha düşük sonuçlara neden olduğu saptanmıştır.

Yenidoğan konvülsiyonları yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin en sık karşılaşılan klinik nörolojik sorunlarından (17). Tanısı temelde klinik gözlemlere dayanmakla birlikte son dönemde video-EEG monitorizasyon tetkiklerinin yaygın kullanımı ile daha doğru tanımlanmaktadır. Genişletilmiş metabolik incelemeler ve nöroradyolojik görüntülemeler (MR, difüzyon-MR, MR spektroskopisi) ile daha yüksek oranda etyolojik tanıya ulaşılmaktadır. Çalışmamızda konvülsiyon saptanan olgularda nörolojik muayene patolojisinin, kraniyal MR patolojisinin ve Bayley testi skorlarında düşüklüğün belirgin şekilde daha yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Ayrıca EEG patolojisi olan olgularda da Bayley testi skorları daha düşük saptanmıştır. Bu nedenle yenidoğan konvülsiyonları bebeklerin nörogelişimi için önemli bir prognostik faktördür. Önemle üzerinde durulmalı, etyoloji saptanmalı ve erken tedavi müdahaleleri gerekmektedir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde verilerin geriye dönük taranmış olması ve bebeklerin hastanemizde doğmayıp sevkle gelmiş olmaları güvenilir verilere ulaşmamıza engel teşkil etmektedir.

Sonuç

Çalışmamızda konvülsiyon geçirmenin nörogelişim için önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür. Ayrıca kilo alımı ve baş çevresi artışı prematüre izleminde nörogelişim açısından önem arz etmektedir. Annede gestasyonel diyabet varlığı, çoğul gebelik, yoğun bakımda kalma, mekanik ventilasyon uygulamaları, sürfaktan uygulanması, PDA varlığı, APGAR skoru düşüklüğü Bayley testinde düşük skorlar için risk faktörleri olarak saptanmıştır. Bu nedenle prematüre bebeklerde nörogelişimsel açıdan risk oluşturan önlenilebilir ve tedavi edilebilir etkenlerin saptanması ile daha iyi motor ve mental gelişim sağlanabilecektir.

Not: Bu çalışma 20. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde tartışılmalı poster olarak sunulmuştur (15-18 Nisan 2012, Bodrum, Muğla, Türkiye, S:54-55).

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız için Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar numarası: 6, tarih: 26.01.2012).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Bulbul A, Kabakci Kaya D, Yagar Keskin G, Kose G, Bulbul L, Kara Elitok G, et al. Midterm neuromotor development results of preterm babies less than 34 weeks gestational age. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2020;54:337-45.
2. Erdem G, Erdoğan Bakar E, Yiğit S, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun bakım Ünitesinde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 2006;49:185-92.
3. Valcamonica A, Accorsi P, Sanzeni C, Martelli P, La Boria P, Cavazza A, et al. Mid- and long-term outcome of extremely low birth weight (ELBW) infants: An analysis of prognostic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:465-71.
4. Pascal A, Govaert P, Oostra A, Naulaers G, Ortibus E, Van den Broeck C. Neurodevelopmental outcome in very preterm and very-lowbirthweight infants born over the past decade: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol* 2018;60:342-55.
5. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, 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;105:1216-26.
6. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopmental and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:725-31.
7. Skinner AM, Narchi H. Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. *World J Methodol* 2021;11:278-93.
8. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006;355:685-94.
9. Boswinkel V, Krüse-Ruijter MF, Nijboer-Oosterveld J, Nijholt IM, Edens MA, Mulder-de Tollenaer SM, et al. Incidence of brain lesions in moderate-late preterm infants assessed by cranial ultrasound and MRI: The BIMP-study. *Eur J Radiol* 2021;136:109500.
10. Halsey CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low-birth-weight children and their peers: A comparison of school-age outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;150:790-4.
11. Gargus RA, Vohr BR, Tyson JE, High P, Higgins RD, Wraga LA. Unimpaired outcomes for extremely low birth weight infants at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2009;124:112-21.
12. Arvas A. Diyabetik anne bebeği. *Perinatoloji dergisi* 1993;1:122-7.
13. Gaillard EA, Cooke RW, Shaw NJ. Improved survival and neurodevelopmental outcome after prolonged ventilation in preterm neonates who have received antenatal steroids and surfactant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:194-6.

14. Guillot M, Guo T, Ufkes S, Schneider J, Synnes A, Chau V, et al. Mechanical ventilation duration, brainstem development, and neurodevelopment in children born preterm: A prospective cohort study. *J Pediatr* 2020;226:87-95.
15. Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, et al. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA* 2004;292:2357-65.
16. Aygün F, Köksal N, Bostan ÖM, Uysal F, Güney Varal İ, Doğan P. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Major Mortalite ve Morbidite Nedeni; Patent Duktus Arteriozus. *J Curr Pediatr* 2012;10:8-12.
17. akır SÇ, Tütüncü Toker R, Köksal N, Özkan H, Okan MS, Kocael F, et al. Preterm ve Term Bebeklerde Konvülsiyonların Klinik, Etiyolojik ve Prognostik Özelliklerinin Retrospektif Olarak Araştırılması. *J Curr Pediatr* 2021;19:203-11.