T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

PREMATÜR ÇOCUKLARIN VOLUMETRİK BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE BİLİŞSEL TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Dr. EBRU ARHAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. KIVILCIM GÜCÜYENER

ANKARA
KASIM 2010

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ÇOCUK NÖROLOJİSİ BİLİM DALI

PREMATÜR ÇOCUKLARIN VOLUMETRİK BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE BİLİŞSEL TESTLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Ebru ARHAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kıvılcım GÜCÜYENER

ANKARA
KASIM 2010

KISALTMALAR DİZİNİ

ÇDDA **:** Çok düşük doğum ağırlığı

ZB **:** Zeka Bölümü

MRG **:** Manyetik rezonans görüntüleme

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü'nün

KUS **:** Kraniyal ultrasonografi

PET :Pozitron emisyon tomografi

SKAS **: S**erebellar kognitif afektif sendrom

MMSE **:** Mini Mental Durum Testi

WÇZÖ-R **:** Wechsler çocuklar için zeka ölçeği-yeniden gözden geçirilmiş

GAD **:** Glutamat dekarboksilaz

CCK **:** kolesistokinin

VIP **:** vazoaktif intestinal polipeptid

ACTH **:**Adrenokortikotropik hormon

ADDA **:** Aşırı düşük doğum ağırlıklı

CBCL **:** Child Behaviour Checklist

PVL **:** Periventriküler Lökomalazi

DDA **:** Düşük doğum ağırlığı

WÇZÖ-R **:** Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği-Yeniden Gözden geçirilmiş

WRAT **:** Wide Range Achievement Test

DEHB **:** Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

BT : Bilgisayarlı tomografi

IVH **:** İntraventriküler hemoraji

DTI : Difüzyon tensor görüntüleme

SBM **:** Yüzey morfometri dayalı

BOS **:** Beyin omurilik sıvısı

YYBÜ **:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

VDM **:** Voksele dayalı morfometrik

IVH **:** İntraventriküler hemoraji

RDS **:** Respiratuar distres sendromu

WKET **:** Wisconsin Kart Eşleme Testi

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar I

İçindekiler II

Tablolar ve şekiller dizini III

Teşekkür IV

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 4

2.1. TANIMLAR 4

2.2. PREMATÜR BEBEKLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ 4

2.3. BİLİŞSEL NÖROANATOMİ: BEYNİN GENEL YAPISI VE İŞLEVSEL BİRİMLERİ 5

2.3.1. Sinir sistemi 5

2.3.2. Beyin anatomisi 6

.3.2.1. Serebellum anatomisi ve bilişsel fonksiyonlar 6

2.3.2.2. Hipokampus anatomisi ve bilişsel fonksiyonlar 11

2.3.2.3. Bazal ganglionlar anatomisi ve bilişsel fonksiyonlar 14

2.3.2.4. Korpus kallozum anatomi ve bilişsel fonksiyonlar 16

2.4. PREMATÜR DOĞAN ÇOCUKLARDA MORBİDİTE SORUNLARI 20

2.4.1. Prematüre bebeklerin morbidite ile ilgili çalışmaları 20

2.5. PREMATÜRELİĞE BAĞLI NÖROLOJİK SORUNLAR 37

2.5.1. Serebral Palsi 38

2.5.2. Bilişsel İşlevler 42

2.5.3. Öğrenme Güçlüğü 44

2.5.4. Sosyal Gelişim ve Davranış Sorunları 47

2.5.5. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu 49

2.5.6. İşlevsel Kapasite Sorunları 50

2.6. PREMATÜR BEBEKLERDE NÖROGÖRÜNTÜLEME VE NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLAR..... 52

2.6.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme 52

2.6.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme ile saptanan lezyonlar 53

2.6.3. MRG bulguları ve nörogelişimsel sonuçlar 55

2.6.4. Prematürelikle ilişkili serebral yapısal bozukluklar 56

2.7. VOLUMETRİK BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİ 57

2.7.1. Kantitatif hacimsel beyin MRG ve yapılan çalışmalar 58

3. GEREÇ VE YÖNTEM 63

4. BULGULAR 78

5. TARTISMA..... 93

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 115

7. KAYNAKLAR 118

8. ÖZET..... 151

9. SUMMARY..... 153

10. ÖZGEÇMİŞ 155

TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1 : Beynin işlevsel birimlerinin anatomik yerleşimi ve bilişsel fonksiyonları 18

Tablo 2 : Gelişmiş ülkelerde kısa dönem mortalite ve morbidite sonuçları 23

Tablo 3 : Gelişmiş ülkelerde okul öncesi dönemde morbidite sonuçları 26

Tablo 4 : Gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve kısa dönem morbidite sonuçları 30

Tablo 5 : Ülkemizde mortalite, kısa ve uzun dönem morbidite ile ilgili yapılmış olan çalışmalar 36

Tablo 6 : Prematür doğan çocuk ve adolesanlarda yapılan Hacimsel MRG ve nörobilişsel değerlendirme çalışmaları 62

Tablo 7 : Olgu grubunun sosyodemografik özellikleri 79

Tablo 8 : Gelişimsel ve davranışsal sorunlar 80

Tablo 9 : Olgu ve kontrol grubunun yenidoğan dönemi ve 9 yaş nörogelişimsel ve demografik özellikleri 81

Tablo 10 : Olgu ve kontrol grubunun WÇÖZ testi Sözel Zeka Bölümü alt gruplarından aldıkları ortalama puanlar 82

Tablo 11 : Olgu ve kontrol grubunun WÇÖZ testi Performans Zeka Bölümü alt gruplarından aldıkları ortalama puanlar 82

Tablo 12 : Olgu ve kontrol grubunun WÇÖZ testi Zeka katsayılarından elde ettikleri ortalama puanlar 83

Tablo 13 : Olgu ve kontrol grubunun “Stroop” testinden aldıkları ortalama puanlar 83

Tablo 14 : Olgu ve kontrol grubunun "Wisconsin Kart Eşleme Testi"nden aldıkları ortalama puanlar 84

Tablo 15 : Olgu ve kontrol grubunun "Raven Standart Progresif Matrisler Testi" nden aldıkları toplam ortalama puanlar 84

Tablo 16 : Olgu ve kontrol gruplarının hacimsel beyin MRG 'den elde edilen bölgesel beyin hacimlerinin ortalamasının karşılaştırılması 86

Tablo 17 : Kontrol grubu dışlandığında WÇÖZ alttestleri ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler 87

Tablo 18 : Kontrol grubu dışlandığında STROOP testi ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler 88

Tablo 19 : Kontrol grubu dışlandığında WKET testi ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler 89

Tablo 20 : Kontrol grubu dışlandığında RSPM testi ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler 89

Şekil 1 : Serebellum anatomisi **7**

Şekil 2 : Hipokampus anatomisi 12

Şekil 3 : Bazal gangliyonların anatomik görünümü 15

Resim 1 : Prematür çocuklardan alınan hacimsel MRG kesitleri 76

TEŞEKKÜR

Yan Dal Uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve birikimlerini aktararak yolumu aydınlatan, birçok konuda kendime örnek aldığım değerli hocalarım Prof.Dr. Ayşe Serdaroğlu, Prof. Dr. Kıvılcım Gücüyener ve Prof. Dr. Ercan Demir başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalındaki tüm hocalarıma, olguların volumetrik beyin manyetik rezonans görüntülemesine olanak sağlayan ve büyük bir özveri ile çalışan İntegra Görüntüleme Merkezi radyoloji uzmanları Dr. Mehmet Ali Gürses, Dr. Şafak Şalvarlı ve Dr. E. Nisa Ünlü'ye sonsuz saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca olguların bilişsel değerlendirmesi ve istatistiklerinin yapılmasında emeği geçen Uzm. Psikolog A.Şebnem Soysal'a ve eğitim sürem boyunca birlikte olduğum asistan, teknisyen ve personel tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Prematür doğan bebek sayısının giderek artması, prematür doğumun hem yenidoğan dönemine özgü hem de çocuk, aile ve toplum açısından uzun dönem sorunlar yaratması nedeniyle prematüriteyi önemli bir sorun haline getirmiştir. Dünyada bebeklerin yaklaşık olarak %2'sinin 32. gebelik haftası öncesinde ya da 1500 g altında çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ile doğduğu düşünülmektedir (1). Yılda 1.3 milyon bebeğin doğduğu ülkemizde, her yıl 26.000 prematür bebek doğduğu düşünülebilir (2).

Prematür doğan bebekler komplikasyonsuz bir yenidoğan sürecine sahip olsalar bile uzun dönem takiplerinde, ciddi bilişsel ve eğitsel zorluklar çektikleri görülmüştür (3). Zeka Bölümü (ZB) puanı sonuçları, nüfus ortalamasının neredeyse 1 SS (standart sapma) (15 puan) altında olup, bu çocukların yarısından çoğu için okulda özel yardım gerekmekte ve hemen hemen %20 si 8.sınıfa kadar bir sınıf tekrarlamaktadır (4,5). Okula başladıklarında %30-40'da öğrenme güçlükleri, davranış bozuklukları veya dispraksi görülmektedir. Bu bozuklukların bir kısmı zaman içinde düzelebilmekte bir kısmı ise farklı şekillerde ergen döneme kadar devam etmektedir. Bu gelişimsel bozuklukların biyolojik belirteçleri bilinmemekte ise de etyolojisinde erken beyin hasarı, beklenen düzeyde olmayan beyin gelişimi, maturasyonda gecikmeler, sosyal ve çevresel sebepler ve bunlardan biri ya da ikisinin etkileşimi suçlanmaktadır. Bu bozukluklar gestasyon yaşı ne kadar küçük ise o kadar ağır seyretmektedir (5,6).

Günümüzde yaşayabilirlik sınırı 23. gebelik haftasına kadar inmiştir ve 500 g altındaki bebekler yaşatılabilmektedir. Bu haftada gelişmekte olan beyin,

serebral ventrikülleri çevreleyen kalın bir doku kabuğu halinde olup normal kortikal ve subkortikal yapının neredeyse tümü henüz oluşmaktadır. Daha sonraki fizyolojik stres, bu yapıyı hazırlayan maturasyon sürecini ciddi bir şekilde bozabilir. Stresin etkileri, beyin bölgesine ve hasarın özelliği ve zamanlamasına göre değişmektedir (7). Bu yüzden gebeliğin son üç ayında ya da bundan önceki doğumla bağlantılı stresler, muhtemelen beynin olgunlaşmasını, bölgeye özgün olarak bozmaktadırlar. Beyin yapısını etkileyen bu anormallikler, preterm bebeklerin uzun vadeli bilişsel bozukluklarına katkıda bulunabilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) daha önceki yöntemlerden daha hassas bir şekilde beyin anatomisini tanımlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle çocukluk çağı nörogelişimsel bozukluklar için ideal bir araştırma aracıdır. İlk MRG çalışmaları daha çok serebral palsi ve görsel bozukluklarla ilişkili yapısal lezyonlar ve myelinizasyon defektleri üzerinde yoğunlaşırken, daha az oranda da minör nörogelişimsel sekeller incelenmiştir. Prematüreliğe bağlı parankimal hemorajik infarkt veya kistik lökomalazi gibi hasar bırakan lezyonların sonuçları iyi bilinmektedir. Ancak nörobilişsel bozukluğu olan pek çok çocukta bu lezyonlar bulunmamaktadır, gözle görülemeyen bazı değişiklikler olur ve serebral maturasyonu bozar ya da daha yaygın hasara neden olur. Son yıllarda volumetrik MRG değerlendirmeleri çocuklardaki çeşitli nörolojik, bilişsel ve davranış bozukluğunun araştırması için umut verici görünmektedir. Bugüne kadar bu alanda yapılmış çalışmaların sonuçları, küçük gruplarda yapılmış olmaları, kullanılan tekniklerin çok çeşitli olması nedeni ile sonuçları tutarsızdır.

Bu çalışmamızda prematür doğan 19 tane 9 yaşındaki çocuk ile zamanında doğan 21 tane eşlemeli grup kontrol çocuklarının bölgesel beyin hacimlerini volumetrik MRG ile ölçtük. Prematür çocukların beyin hacimlerinin, term kontrollerinkinden anlamlı derecede farklı olacağı ve bu anormalliklerin, bölgesel özgünlükte olacağı hipotezini kurduk. Daha sonra, beyin hacmindeki anormalliklerin, uzun vadeli bilişsel sonuçlardaki eksikliklerle bağlantılı olacağı hipotezimizi test etmek için, bölgesel beyin hacminin bilişsel ölçümlerle bağlantısını inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIMLAR

Prematürite, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımına göre son adet tarihinden itibaren 37 gestasyonel haftadan önce doğan tüm canlı doğumlara ''prematüre doğum'' adı verilmektedir. Prematüre bebekler gebelik yaşına ve doğum kilosuna göre sınıflandırılmıştır. Gestasyon haftasına göre, 36 hafta ve öncesinde olanlara sınırda prematüre, 32 - 36 hafta arasında olanlara orta derecede prematüre, 24-31 hafta arasında olanlara ise ileri derecede prematüre denilir.

2.2. PREMATÜR BEBEKLER İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Yenidoğan yoğun bakımı ile ilgili tüm sorunlar içinde, prematür bebekte beyinde zedelenme ve bu zedelenmenin önlenmesi büyük önem taşıyan bir konudur. İnsan beyni gelişimindeki basamakların ortaya çıkış zamanları aşağıda sıralanmıştır:

- Primer nörülasyon (Primary neurulation) - Gebeliğin 3-4. haftaları
- Prosensefalik gelişim (Prosencephalic development) - Gebeliğin 2-3. ayları
- Nöronal çoğalma (Neuronal proliferation) - Gebeliğin 3-4. ayları
- Nöronal göç (Neuronal migration) - Gebeliğin 3-5. ayları
- Organizasyon – Gebeliğin 5. ayından itibaren doğumu izleyen yıllarda
- Myelinasyon – Doğumdan itibaren doğumu izleyen yıllarda

Gebeliğin 20-32. haftaları beyin gelişiminin çok hızlı olduğu bir dönemdir. Preterm doğan bebeğin gelişmekte olan beyni, bu haftalarda olası bir zedelenmeye karşı aşırı düzeyde duyarlıdır. Bu dönemde yaşanan hipoksi, beslenme sorunları,

enfeksiyonlar başta olmak üzere birçok hastalık nörolojik gelişimi çok olumsuz etkileyebilmektedir. Bunların dışında, yoğun bakım şartlarında bebek ve bakım veren kişi arasında etkileşim sorunları, yüksek ses, parlak ışıklar birlikte etki ederek, iskemi ya da kanama gibi bir santral sinir sistemi patolojisi olmadan da gelişmekte olan beyne zarar verebilmektedir (8). Bunun klinik sonuçları, major nörolojik sekeller olarak tanımlanan serebral palsi, bilişsel gelişimde orta ya da ağır düzeyde gecikme, görme ve işitme engeli olabileceği gibi, minör nörolojik sekeller olarak tanımlanan değişik derecelerde öğrenme güçlükleri, algı, dikkat, davranış sorunları, psikolojik ve toplumsal sorunlar da olabilmektedir. Bu sorunlar prematüre bebeklerde, basal ganglionlar, hipokampus ve periventriküler beyaz cevherdeki zedelenmeye karşı artmış biyolojik duyarlılık ile ilişkili görünmektedir (9). Doğumda bebeğin gestasyon yaşı ne denli düşükse, beyninin immatürite derecesi ve ağır gelişimsel sorunların riski o denli artmaktadır (10). Serebral palsi yönünden risk, yenidoğan döneminde yapılan kraniyal ultrasonografi (KUS) ve MRG ile öngörülebilir, ancak bilişsel ve davranışsal sorunlar, yenidoğan döneminde saptanmış kraniyal görüntüleme anormallikleri olmaksızın da ortaya çıkabilir (11).

2.3. BİLİŞSEL NÖROANATOMİ: BEYNİN GENEL YAPISI VE İŞLEVSEL BİRİMLERİ

2.3.1. Sinir sistemi

Sinir sistemi, insan vücudundaki elektriksel iletim ağıdır. Çevresel uyarıları algılar, bilişsel süreçleri gerçekleştirir ve duyusal, entegratif ve motor işlevleri kontrol eder.

Sinir sistemi anatomik olarak beyin ve medulla spinalisi kapsayan santral ve periferik sinir sistemi olarak iki bölümden oluşur. Santral sinir sistemi entegrasyon işlevini gerçekleştirmek üzere bellek depoları, bilişsel süreçleri oluşturan ve işleyen birimler, emosyon ile ilgili merkezler ve homeostasisi koruyan yapılar içermektedir.

2.3.2. Beyin anatomisi

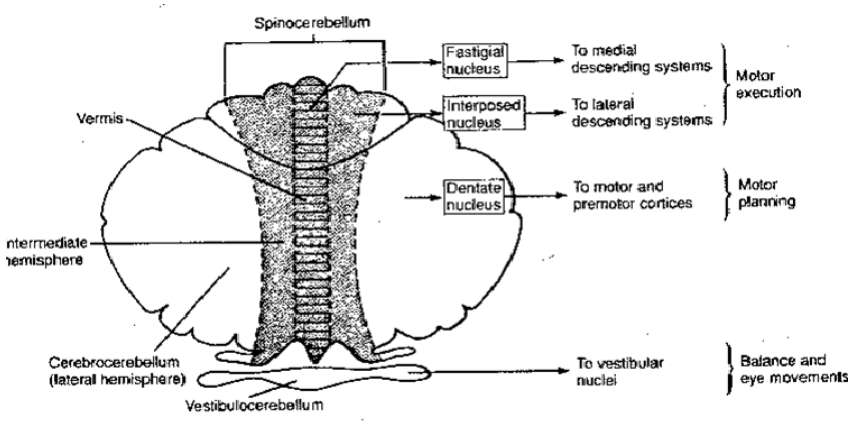
Beyni oluşturan temel yapılar serebrum, diensefalon, mezensefalon, serebellum, pons ve medulla olmak üzere altı bölümden oluşur. Beynin volumetrik olarak en büyük kısmı serebrum tarafından oluşturulmaktadır. Serebellum ise beynin görece daha küçük ikinci ana parçasıdır. Prosensefalon kafatası boşluğunun neredeyse 3/4'ünü işgal etmektedir. Mezensefalon ön beyin altında yerleşmiştir. Oldukça küçük boyutuna rağmen ön beyin ile serebellum ve medulla spinalis arasındaki tek bağlantı noktasıdır. Serebellum, pons ve medulla kafatası boşluğunun arka çukurunda yerleşmiştir ve toplu olarak rombensefalon olarak isimlendirilir. Anatomik çalışmalarda ve klinik uygulamalarda medulla, pons ve mezensefalon toplu halde beyin sapı olarak adlandırılır.

2.3.2.1. Serebellum anatomisi ve bilişsel fonksiyonlar

Rombensefalonun ön kısmı olan metensefalondan, serebellum ve pons meydana gelmektedir. Serebellum, iki hemisfer ile bunları ortasında yer alan vermis'den oluşmuştur. Serebellumun diğer santral sinir sistemi alanları ile bağlantıları pedinkül olarak adlandırılan üç çift kalın demette toplanır. Bu pedinküller; **1-Superior serebellar pedinkül:** Mezensefalon ile serebellum arasındaki bağlantıyı sağlayan bu köprü aracılığıyla serebellum temel

projeksiyonlarını kontrlateral talamusun ventrolateral çekirdeğine gönderir. **2-Orta serebellar pedinkül:** Bu bağlantı yolu ise kontrlateral pontin çekirdeklerden gelen bilgiyi serebelluma ulaştırma görevini sağlar. **3-İnferior serebellar pedinkül:** İpsilateral medulla spinalis, inferior oliva ve vestibüler çekirdeklerden gelen bilgilerin serebelluma iletilmesini sağlar (12).

Serebellum beyaz cevherinde dört çift çekirdek yer alır. Bu çekirdekler içten dışa doğru nucleus fastigii, nucleus globosus, nucleus emboliformis, nucleus dentatus'tur. Vestibuloserebellum ile ilişkili olan nucleus fastigii filogenetik olarak en eski çekirdektir. Nucleus globosus ve nucleus emboliformis ise paleoserebellum ile ilişkide olan çekirdeklerdir ve her ikisine birden nucleus interpositus denilir. Nucleus dentatus en yeni çekirdektir ve neoserebellum ile ilişkilidir (12).



Şekil 1: Serebellum anatomisi

Bilişsel ve affektif anormalliklere, serebellar hemisferler, özellikle assosiyasyon alanları, paralimbik alanlar ya da bunların karşılıklı bağlantılı olduğu subkortikal alanlarda bozukluğu olan hastalarda rastlanır. Yürütücü işlevlerdeki bozukluklara genellikle prefrontal korteksinde hasarı olan hastalarda

karşılaşılırken, görsel-mekansal defisitler pariyetal lob hasarında görülür. Azalmış sözel akıcılık ve dil fonksiyon bozuklukları ya frontal ya da temporal lob patolojilerinde görülür. Affekt ve motivasyondaki değişiklikler ise singulat ve parahipokampal giruslardaki limbik korteksle ilişkili bölgelerdeki bozuklukları yansıtır. Serebellar lezyonu olan hastalardaki bu kognitif defisitlerin varlığı, serebral asosiyasyon alanları ve paralimbik bölgeleri serebelluma bağlayan anatomik bağlantılarla daha iyi anlaşılmaktadır (13,14) .

Normal kişilerde yapılan serebellumun fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları, kortiko-serebellar etkileşimlerin bellek, çalışma belleği, öğrenme, dikkat, problem çözme, kelime üretme, affektif işlemleme, duyusal ayrım, kognitif esnekliği içeren çeşitli motor olmayan işlevlerde serebellar aktivasyon olduğuna işaret etmiştir. Hayvan deneyleri, otonomik fonksiyon, öğrenme ve mekansal yön bulma üzerinde serebellar etkiler olduğunu göstermiştir (13,15).

Serebellar lezyonlar sonucunda korteks ve bazal ganglia lezyonlarının tersine ağır bilişsel ve davranışsal problemler daha nadir görülür ve daha az kayda değerdir. Serebellumun nöral bağlantı tarzı göz önüne alındığında, tümü olmasa da birçok kognitif alanın işlevlerini etkiliyor olması oldukça muhtemel görünmektedir. Serebellar hasar sonrasında kognitif ve affektif işlevlerin bozulmasının, serebro-serebellar projeksiyonların bağlantılarının kesilmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Striato-pallido-talamo-kortikostriatal ve serebello-talamo-kortiko-ponto-serebellar döngülerin her ikisi de hemen bütün kortikal alanlardan striatum ve pontin çekirdekler aracılığıyla afferent girdiler alırken, talamus aracılığıyla frontal loba projekte olacak şekilde organize olmuşlardır.

Projeksiyonların bu şekilde frontal loblara yöneliyor olması bazal ganglia veya serebellar lezyonlu hastaların frontal sendrom benzeri klinik tablolar ortaya çıkarmalarını açıklamaktadır (16,17,18).

Serebellar hemisferlerin dentat nukleus aracılığıyla kognitif fonksiyonlarda önemli rolü olan prefrontal korteksle, dorsolateral konveksite ve medial prefrontal korteksi de içeren bölgelerle, yoğun bağlantılarının olduğu gösterilmiştir. Serebellumun temel çıktı çekirdeği olan dentat nukleusun problem çözme esnasında daha fazla aktive olduğu kanıtlanmıştır. Bu gözlemler sonucunda, serebellumun bazal ganglialar ile birlikte motor (prosedural) öğrenmede önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür. Tek taraflı serebellar lezyonların bile dikkat, kelime akıcılığı ve akıl yürütme alanlarındaki performansları bozabileceği, affektte küntleşme ve disinhibe davranışlara neden olabileceği gösterilmiştir (17). Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel MRG çalışmaları sağlıklı kontrollerde çeşitli kognitif görevler sırasında serebellar aktiviteyi göstermiştir. Bazı çalışmalarda, motor tutulumdan bağımsız olarak, mekansal olmayan dikkati başka yere kaydırma görevlerinde ya da seçici dikkat görevlerinde serebellumun farklı alanlarının aktive olduğu gösterilmiştir (19). Schmahmann ve Sherman, "serebellar kognitif afektif sendrom" (SKAS) olarak adlandırılan davranışsal anormallikler paternini tanımlamışlardır. Serebellar kognitif afektif sendrom şunlarla karakterizedir: **1)** Yürütücü işlevlerde bozukluklar; planlamada, set değiştirmede, soyut muhakemede, çalışma belleğinde yetersizlik ve azalmış sözel akıcılık, **2)** Mekansal kognisyonda bozulma; görsel mekansal dezorganizasyon ve bozulmuş görsel mekansal bellek, **3)** Kişilik değişikliği, affektin küntleşmesi ve

disinhibe ya da uygunsuz davranışlar, **4)** Lisanla ilgili zorluklar, disprozodi, agramatizm ve hafif anosmi (14). Bu yürütücü, mekansal, dilsel ve affektif değişikliklerden oluşan çekirdek özellikler serebellar kognitif afektif sendromu tanımlamaktadır ve onu özgül olmayan konfüzyonel durumlardan ya da demansın kabul edilen özelliklerinden veya diğer 'subkortikal'sendromlardan ayırmaktadır. Uyanıklık baskılanmamıştır. Uzak epizodik ve semantik bellek korunmuştur ve yeni şeyleri öğrenme sadece hafif düzeyde etkilenmiştir. Afazi, apraksi ve agnozi gibi diğer 'kortikal' fenomenler genellikle mevcut değildir (14). Bu defisitlerin bir arada görülmesini, prefrontal, posterior parietal, superior temporal ve limbik korteksleri serebelluma bağlayan nöral devrelerin serebellar modülasyonundaki bozulmaya bağlamışlardır. Özellikle akut dönemde olmak üzere, bilateral ve posterior lob lezyonu olanlarda kognitif fonksiyonlarda belirgin bozukluk olduğunu, vermisin afektif prezentasyonu olan hastalarda etkilenmiş olduğunu ve serebellumun anterior lobunun lezyonlarının yürütücü ve görsel-mekansal işlevlerde sadece minör değişiklikler yaptığını ileri sürmüşlerdir (19,20). Motor kapasitedeki bozukluğun, anormal sözel ZB skorunu, resim düzenleme ve tamamlamayı ya da Boston isimlendirme testindeki zayıf performansı açıklayacak düzeyde olmadığını, bu hastaların kognitif cevapları planlamada ve bütünleştirmede zorluk yaşadıklarını düşündürmektedir. Bu defisitlerin, sadece üst düzey kognitif testlerle saptanabilecek kadar belirsiz olmadığı, aile üyeleri ve tıbbi ekip tarafından fark edilebilir düzeyde ve yatak başı mental durum muayenesi ile saptanabilecek boyutta olduğunu ileri sürmüşlerdir (19). Ayrıca, nöropsikolojik testlerle ortaya konulan ve klinik olarak gözlenen, işlevlerdeki

iyileşme, serebellar lezyonlardan kaynaklanan davranıştaki bozulmanın bir dereceye kadar geri dönüşümlü olduğunu da göstermektedir (19).

Serebellum fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan testler, değerlendirdikleri bilişsel işlevler ile birlikte şöyle sıralanabilir.

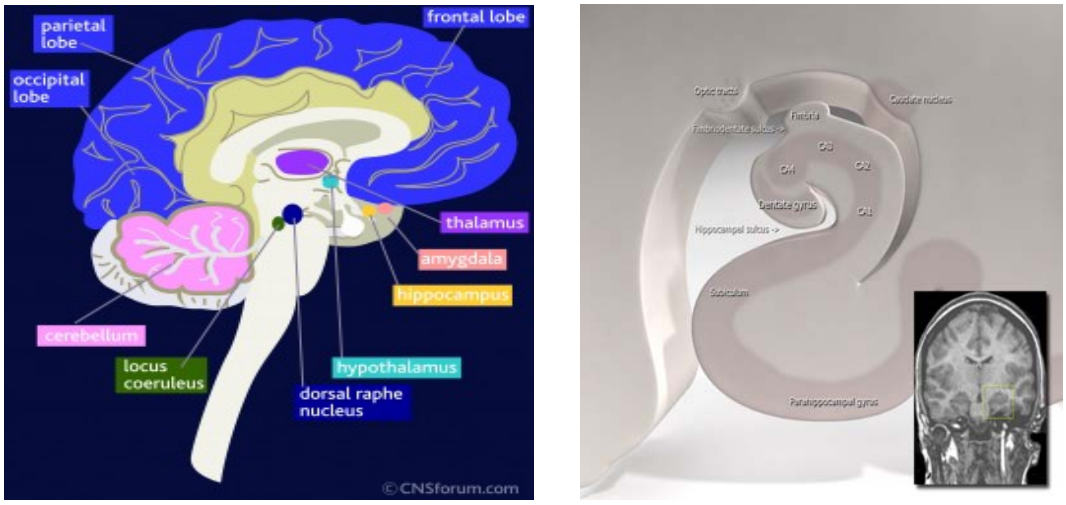
1-Bellek, Çalışma Belleği ve Öğrenme; Mini Mental Durum Testi (MMSE), California Sözel Öğrenme Testi, Rey- Osterrith Karmaşık Şekil Çizimi, Sternberg Paradigması

2-Dikkat; Sözel: Sayı Menzili Testi (Digit Span Test), Görsel: Corsi Blok Testi, Sternberg Paradigması, Wechsler çocuklar için zeka ölçeği-yeniden gözden geçirilmiş (WÇZÖ-R-R) resim tamamlama alt testi, Stroop testi; **3-Vizyospasyal İşlevler;** Görsel algısal işlevlerin değerlendirilmesinde: Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi, Yapılandırma becerisini değerlendirmede: Rey-Osterrieth Karmaşık Şekil Çizimi ve Saat Çizimi, WÇZÖ-R-R testi küplerle desen ve kelime dağarcığı alt puanı; **4-Akıl Yürütme ve Planlama;** Londra Kulesi, Saat Çizimi, WÇZÖ-R-R testi yargılama alt testi; **5-Soyutlama;** WÇZÖ-R-R Benzerlikler Alt Testi, Atasözlerini Yorumlama; **6-Dil İşlevleri;** Modifiye Boston Adlandırma Testi (Modified Boston Naming Test=BNT), Enterferans Direnci ve Cevap İnhibisyonu, İz Çizme Testi (Trail Making Test), WÇZÖ-R-R testi benzerlikler ve kelime dağarcığı alt testi

2.3.2.2. Hipokampus anatomisi ve bilişsel fonksiyonlar

Hipokampus; lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanan, yaklaşık 5-8 cm uzunluğunda bir gri cevher tabakasıdır. Ventriküle bakan yüzü konveks, hemisferin alt kısmına bakan yüzü ise konkavdır. Ön tarafı geniş ve düz

olup pes hippocampi adını alır. Bu bölümde pençeye benzeyen iki veya üç yüzeysel çıkıntı bulunur. Bu çıkıntılara digitationes hippocampi adı verilir. Hipokampusun bütün ventriküler yüzeyi kendi hücrelerinden gelen aksonların oluşturduğu alveus ile örtülüdür. Bu lifler medialde yassı bir bant şeklinde birbirine yaklaşarak fimbria hippocampi'yi meydana getirir. Fimbria hippocampi'nin ön ucu uncus gyri hippocampi'nin beyaz cevherinde sonlanır. Arka ucu ise alveus ile birlikte crus fornicis'i oluşturur. Alveus'tan gelip fimbria'ya dahil olan lifler forniksin başlangıcını meydana getirirler.



Şekil 2: Hipokampus anatomisi

Hipokampusta monoaminerjik, kolinerjik, GABAerjik afferentler bulunur. Örneğin: Glutamat ve aspartat, hipokampustan en çok salgılanan eksitatör transmitter olarak bilinir. Somatostatin-immünoreaktif lifler, stratum lacunosum ve stratum oriens'te; glutamat dekarboksilaz (GAD)-immünoreaktif lifler, stratum pyramidalis, stratum radiatum ve stratum oriens'te; kolesistokinin (CCK)-

immünoreaktif lifler ise özellikle stratum pyramidalis'te gösterilmiştir. Bunun yanında; CA3'e giden yosunsu liflerde bir opoid peptid olan dinorfin, pek çok hipokampal alanlarda ise VIP (vazoaktif intestinal polipeptid) yaygın olarak bulunur
(21). Yakın bellek olarak tutulan bilgilerin sağlamlaştırılması uykunun REM safhasında meydana gelir. Bu safhada, hipokampusa işaret eden serotonerjik rafe nukleusları aktiftir.

Hipokampusun hem yapısının karmaşıklığı, hem de beyindeki bir çok bölge ile yakın ilişkisi, fonksiyonunun açıklanmasını güçleştirmektedir (22,23). Hipokampusun, 1948 yılına kadar sadece koku ile ilgili olduğu sanılıyordu. Fakat daha sonra koku yollarının gelişmediği bazı insanlarda, hipokampusun normal geliştiği gözlendi. Anatomistlerin bu konu üzerinde yaptıkları çalışmalarda da, hipokampus gelişiminin olfaktor bulbusun gelişimine paralel olmadığı gösterilmiş (24). Hemen her türlü duyusal uyarı (görme, işitme, koku, dokunma, iç organ duyuları vs.), küçük bir alan dahi olsa, hipokampusu aktive eder. Hipokampus da ventral talamus, hipotalamus ve limbik sistemin diğer bölgelerine sinyaller dönüşmesinden önce, limbik sistemi etkileyen hipokampus, davranışların şekillenmesine katkıda bulunmuş olur. Bu nedenle hipokampusun, gelen duyusal sinyalleri içerisinden geçiren ek bir kanal rolü oynadığı düşünülebilir (25). Hipokampusun bellek, özellikle de kısa süreli bellek ile ilgili olduğu bilinmektedir (26). Kısa süreli bellek, yeni bilgilerin depolanma kapasitesini ifade etmektedir. Bu nedenle mekanizma ne olursa olsun sağ ve sol hipokampus olmadan verbal veya sembolik uzun süreli anıların kalıcı olması mümkün değildir (24,27). Diğer

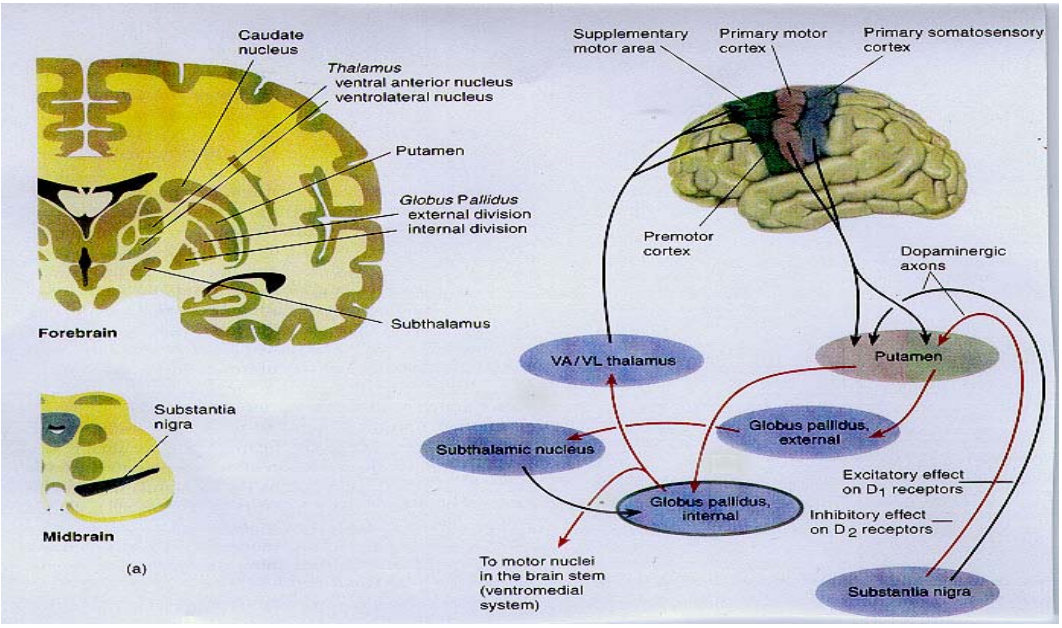
yandan, sağ hipokampus görsel, sol hipokampus ise sözel bellek ile ilgili fonksiyonlarda daha fazla aktivite göstermekte ve bu bölgelerin lezyonlarında da ilgili belleklerde kayıp gelişmektedir (28,29). Hipokampusun endokrin fonksiyonu üzerinde de durulmaktadır. Örneğin; hipokampusun ön bölgesinde östradiolü konsantre eden nöronlar saptanmıştır. Sıçan deneylerinde ise hipokampusun uyarılması ile ovulasyonda inhibisyon meydana geldiği gösterilmiştir. Ayrıca forniksin kesilmesi ile Adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımında bozukluk saptanmıştır. Hipokampusun şu fonksiyonlara da katıldığı kabul edilmektedir: Heyecan uyandıran reaksiyonlar veya heyecanın kontrolü, iç organlara ait aktivitenin düzenlenmesi ve serebral korteks üzerine olan retiküler aktivitenin ayarlanması (29).

Genel olarak hipokampusun uyarılması ile kızgınlık, sakinlik veya hiperseksualitenin herhangi biri ortaya çıkar. Hafif uyarılmasında ise, uyarım bittikten sonra bile saniyelerce süren bir epileptik nöbet görülür. Bu nöbetler sırasında kişi koku, görme, işitme, dokunma ve benzeri tarzda hallusinasyonlar tanımlar. Kişi bilinçlidir ve hallusinasyonların gerçek olmadığını bilir. Hipokampusun bellek özellikle de kısa süreli bellek üzerinde önemli rolü olması nedeni ile hipokampus hacminde düşüklük ile bellek bozuklukları görülür.

2.3.2.3. Bazal ganglionlar anatomisi ve bilişsel fonksiyonlar

Bazal ganglionlar her iki hemisferde korteks altında, derin beyaz cevher yerleşimli üç büyük gri cevher yapısını tanımlamaktadır. Bu yapılar kaudat nukleus, putamen ve globus pallidus olarak adlandırılırlar. Bu oluşumlarla

işlevsel olarak bağlantılı olan substantia nigra ve subtalamik çekirdekler de bazal ganglionların bir parçası olarak kabul edilmektedirler.



Şekil 3: Bazal gangliyonların anatomik görünümü

Bazal gangliyonlar karmaşık motor hareketlerin koordinasyonundan sorumludur. İskelet kasının tonusunu düzenleyen bazal gangliyonlar, motor sistemdeki diğer yapıların aksine, medulla spinalis ile doğrudan aferent veya eferent bağlantılara sahip değildirler. Sinyaller bazal gangliyonlara korteksten ve talamusdan striatuma uzanan aferent bağlantılar yoluyla gelirler. Eferent sinyaller ise globus pallidus ve substantia nigradan talamus aracılığıyla prefrontal ve premotor kortekse gönderilirler. Böylelikle korteks-striatum-globus pallidus-talamus-korteks dizilimli işlevsel bir halka oluşturmaktadır.

Hayvanlarda deneysel olarak oluşturulan bazal gangliyon hasarları oldukça belirsiz etkilere sahiptir. Buna karşın insanlarda benzer hasarlar aşırı ve anormal hareketlerle karakterize hiperkinetik veya yavaşlamış hareketlerle

karakterize hipokinetik hareket bozukluklarına yol açmaktadır. Hiperkinetik bozuklukların tipik olanları kore, atetoz ve balismusdur.

2.3.2.4. Korpus kallozum anatomi ve bilişsel fonksiyonlar

Korpus kallozum beyin hemisferleri arasındaki ana iletim yoludur. Her iki hemisferdeki homolog alanlar arasındaki duyusal, motor ve bilişsel bilginin iletilmesinde bütünleştirici bir rol oynar. Geleneksel olarak dört bölüme ayrılır; rostrum, genu, gövde ve splenyum (30).

Erişkinde görevleri oldukça iyi bilinir ama çocukta intrauterin dönemde ve erken çocukluk dönemindeki görevleri özellikle ontogenezde, elektro-fizyolojik ve sensori-motor gelişimdeki rolü, algı ve motor fonksiyonlardaki işlevleri, konuşma ve konuşma bozukluklarındaki ve interhemisferik bağlantıdaki işlevi henüz tam aydınlatılamamıştır. Korpus kallozum agenezisi izole olabileceği gibi değişik serebral malformasyonlarla beraber olabilir.

Çocukta belirlenen kallozal fonksiyonlar erişkinden farksız değildir. Sadece yoğunluk farkı vardır. Kallozal fonksiyonları şöyle sıralayabiliriz. **1-** Hemisfer kortekslerinin bağlantısını geliştirmek ve bu sırada beynin plastisite özelliğini devreye sokmak. Bu görev çocuklarda hayatın ilk üç yılında önemli boyutta rol oynar ve serebral hemisferlerin gelişimsel organizasyonunu sağlar (31). **2**- İnterhemisferik sensorik bağlantının sağlanması ve geliştirilmesi. **3-** Beyin hasarlarında restitüsyon olayı. Bu olay çocukta en önemli göevlerden biri olup akallozal hastalarda bazen plastisite yolu ile hasarın minimal düzeyde kalmasını sağlar. **4-** Bellek fonksiyonu. Kısa bellek sorunu olan çocuklarda hiperaktivitenin sık görülmesi ender de olsa kallozal hipogeneziye bağlı olabilir

(32,33) **5-** Bimanuel motor koordinasyon, ipsilateral motor sistemin inhibisyonu yolu ile motor sistemin sağlıklı işlemesi

(34,35). **6-** Dikkat süresinin sağlanması **7-** İpsilateral görsel yarı alan fonksiyonu, füzyon

Olayı gerçeleşmesi, bakış görüş netliği sağlanması, stereopersepsiyon görevi (36). **8-** Oditoriyel dil fonksiyonu (35).

Tablo 1: Beynin işlevsel birimlerinin anatomik yerleşimi ve bilişsel fonksiyonları

BÖLGE ADI	ANATOMİK YERLEŞİM	İŞLEVLERİ	BİLİŞSEL İŞLEVLER	BİLİŞSEL TESTLER	BOZUKLUK
Serebellum	Posteriyor fossa, beyin sapının önünde	İstemli hareketlerin amaca uygun olarak yapılması Çok hızlı ve sıralı kas aktivitesi gerektiren ince motor hareketlerin koordinasyonu Hareket planlanması	Bellek, Çalışma Belleği, Öğrenme, Dikkat ve ayrıntıya verilen önem Problem çözme, Kelime üretme, Affektif işlemleme, Duyusal ayrım, Algı Vizuospasyal fonksiyonlar Yönetici işlevler	Mini Mental Durum Testi California Sözel Öğrenme Testi Rey- Osterrith Karmaşık Şekil Ç Sözel: Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Görsel: Corsi Blok Testi Sternberg Paradigması Dizimi WÇZÖ-R testi küplerle desen ve kelime dağarcığı alt puanı WÇZÖ-R testi benzerlikler alt puanı WÇZÖ-R genel bilgi alt testi WÇZÖ-R resim tamamlama alt testi Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Corsi Blok Testi Benton Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi Stroop testi TBAG formu	İstemli hareket koordinasyon kaybı nedeni ile Hipotoni Dizartri Dismetri Ataksi Tremor Adiadokokinezi Vizuospasyal bozukluk Yönetici işlevlerde bozukluk Dil alanında gerilik Bellek bozukluğu (özellikle çalışma belleği)
Hipokampus	Lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanan, yaklaşık 5-8 cm uzunluğunda bir gri cevher tabakası	Koku duyusu İştah düzenlemesi Heyecan uyandıran reaksiyonlar veya heyecanın kontrolü İç organlara ait aktivitenin düzenlenmesi Serebral korteks üzerine olan retiküler aktivitenin ayarlanması Endokrin fonksiyonlar Seksüel fonksiyonlar	Bellek işlevleri Yakın bellek	WÇZÖ-R alt testlerinden şifre ve sayı dizileri WÇZÖ-R genel bilgi alt testi Mini Mental Durum Testi (MMSE) California Sözel Öğrenme Testi Rey- Osterrith Karmaşık Şekil Çizimi Sternberg Paradigması	Davranış değişkliği İştah değişikliği

Tablo 1 (devamı)

BÖLGE ADI	ANATOMİK YERLEŞİM	İŞLEVLERİ	BİLİŞSEL İŞLEVLER	BİLİŞSEL TESTLER	BOZUKLUK
Bazal ganglionlar **-Nukleus kaudatus** **-Putamen** **-Globus pallidus**	Her iki hemisferde korteks altında, derin beyaz cevher yerleşimli üç büyük gri cevher yapısı	Karmaşık motor hareketlerin koordinasyonu İskelet kası tonusunun düzenlenmesi	Planlama Problem çözme Mental esneklik Kısa ve uzun dönem hafıza Konuşma ve Sözel akıcılık Dikkat	Stroop testi TBAG formu WÇÖZ testi Raven Standard Pogresif Matrisler Testi Londra Kulesi Saat Çizimi	Hiperkinetik: Kore, atetozis, ballizm, tremor-*Parkinson hastalığı* Hipokinetik: Akinezi, bradikinezi Problem çözme Planlama Sözel akıcılıkta bozukluk
Korpus Kallozum	Beynin hemen tam ortasında bulunan önünde ve üstde girus singulatus, daha yukarda sulkus singulatus bulunur. İnsula ile de komfluluğu vardır. Arka k›s›mda singulat girusun istmusu, alt kısımda lateral ventriküller, septum pellisidum ve vejetatif merkezler vardır.Çevresini hemen hemen hipotalamus, hipokampus, girus singuli, forniks, amigdaller ve mamillar cisimciklerden oluflan limbik si stem sarar.	Bimauel motor koordinasyon İpsilateral görsel yarı alan fonksiyonu Füzyon olayı gerçeleşmesi Bakış görüş netliği sağlanması, Stereopersepsiyon görevi Oditoriyel dil fonksiyonu	Bellek Dikkat Dil Algı	Sayı Menzili Testi (Digit Span Test) Görsel: Corsi Blok Testi Sternberg Paradigması WÇZÖ-R WÇZÖ-R testi benzerlikler ve kelime dağarcığı alt testi	Kinestetik ve somestetik iletişim bozuklukları Dispraksi Sağlak hastalarda - Düşük verbalizasyon - Sinir iletişimin çaprazlaşma bozukluğu Sol göme alanı bozukluğu - Sol el-kulak algı bozukluğu - Apraksi ve yeni motor beceri öğrenme zorluğu

2.4. PREMATÜR DOĞAN ÇOCUKLARDA MORBİDİTE SORUNLARI

Prematürelik ile ilişkilendirilen gelişimsel morbidite ile ilgili çalışmalar, geniş bir yelpazeyi içermektedir. Bu sorunlar, erken bebeklik döneminden başlayan gelişimsel gecikmeleri, okul çağındaki dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunu, öğrenme güçlüğü sorunlarını, ergenlik dönemi ve yetişkinlik çağında etkisini sürdüren davranış sorunlarını içerir.

Prematür doğumun yol açtığı major nörolojik sekeller, serebral palsi, bilişsel gelişimde orta ya da ağır düzeyde gecikme, görme ve işitme engelidir. Bu engeller, işlevsel kapasiteyi önemli ölçüde sınırlandıran ağır sorunlar olarak tanımlanmaktadır. Minör sekeller ise değişik düzeylerde öğrenme güçlükleri, algı, dikkat, davranış sorunları, psikolojik ve toplumsal sorunlar gibi işlevsel kapasite üzerine daha az etkili, ancak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen sorunlardır (10). Doğum haftası ve doğum ağırlığı ne denli düşük olursa, bebeklerin bedensel sağlık ve gelişim yönünden taşıdıkları risk o denli artmaktadır.

Prematür bebeklerdeki gelişimsel sonuçlar ve morbidite ile ilgili çalışmalar, yapıldıkları merkezler, incelenen gruplar, morbiditenin tanımı, kullanılan yöntemler açısından farklılıklar göstermektedir. Prematüre bebeklerin kısa dönemdeki morbidite çalışmaları, genellikle yaşamın ilk 1-3 yılındaki morbiditeleri belirtmektedir. Aşağıda sırasıyla gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde morbidite ile ilgili yapılmış olan çalışmalara yer verilmiştir.

2.4.1. Prematüre bebeklerin morbidite ile ilgili çalışmaları

Gelişmiş ülkelerden bildirilmiş olan mortalite ve kısa dönem morbidite ile ilgili çalışmalar Tablo 2 ‘de gösterilmiştir.

Amerika'da 1995-1996 yıllarında 22-32. gestasyon haftaları arasında doğan bebeklerin mortalite ve morbidite oranları ile ilgili on dört merkezin verilerinin toplandığı bir çalışmada sağkalım 22-26 hafta arasında doğanlarda %51-61, 27-32 hafta arasında doğanlarda %82-86 saptanmıştır. Bu oranlar, 1988'de %74 iken, 1991'de %80'e ulaşmıştır. Doğum ağırlıklarına göre yaşam oranları, 501-750 g arasında %54, 751-1000 g arasında %86, 1001-1250 g arasında %94, 1250-1500 g arasında %97'dir. Özellikle 1000 g altındaki bebeklerde yaşam oranlarının giderek arttığı, major morbidite ve mortalitenin ise özellikle 600 g altındaki grupta olduğu vurgulanmaktadır (37).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada prematür bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçlarında yıllara göre bir değişiklik olup olmadığı değerlendirilmiştir. 1996-1997 ve 1999-2000 yıllarında Finlandiya'da doğan tüm prematür ve aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) olan bebekler çalışmaya alınmıştır. Bu dönemlerde sırasıyla 529 ve 511 prematür ve ADDA bebek doğmuştur. Bu bebeklerin prenatal, perinatal, yenidoğan dönemi ve yenidoğan dönemi sonrası mortalite oranları arasında fark saptanmamıştır. Mortalite oranları sırasıyla %40 ve %44 olarak bildirilmektedir. Evre III-IV intraventriküler kanama, evre III-IV prematüre retinopatisi (ROP), serebral palsi ve ağır görme engeli sıklığında her iki dönem arasında farklılık bulunmamıştır (38).

Avusturya'da Kohlhauser ve ark.nın yaptığı bir çalışmada 76 prematür bebek, düzeltilmiş yaşları 1 ve 2 olduğunda Griffiths Gelişim Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Bilişsel gelişimi tamamen normal bulunan çocukların oranları

1 yaşta ve 2 yaşta sırasıyla %58 ve %59'dur. Araştırmacılar 1 yaştaki bilişsel gelişimin 2 yaş için yordayıcı olduğunu vurgulamışlardır (39).

Amerika'da zamanla perinatal bakım koşullarındaki değişmenin prematür doğan bebeklerin nörolojik gelişimleri üzerine etkilerini araştırmak amacı ile yapılan bir çalışmada, 22-26 hafta ve 27-32 doğum haftasında, 401-1000 g doğum ağırlığı ile doğan hastalar, 1993-1994, 1995-1996, 1997-1998 yıllarında doğanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Çok merkezli yapılan bu çalışmada, toplam 3785 bebek düzeltilmiş yaşları 18-22 aylarda değerlendirilmiştir. Yaşam süresinin, hem düşük doğum ağırlıklılarda (%51-%61), hem de daha yüksek doğum ağırlıklılarda (%82-%86) arttığı saptanmıştır. Çalışmaya alınan olguların, Bayley Bebekler için Gelişim ve Değerlendirme Ölçeği'nde almış oldukları bilişsel puan ortalamalarının 1993-1998 yılları arasında, giderek yükseldiği saptanmıştır (40).

Kanada'dan Jacobs ve ark yaptıkları geriye dönük kohort çalışmasında 1982-1987 ve 1990-1994 yılları arasında gestasyon yaşı 23-26 olan prematür bebeklerde mortalite oranları ve nörolojik sonuçlar değerlendirilmiştir. Mortalite oranları her iki dönemde de benzer bulunmuştur. Yine her iki dönmede de serebral palsi, bilişsel yetersizlikler ve sensörinöral işitme kaybı oranları değişmemiş. Ancak zaman içinde ağır nörolojik sekel oranı azaldığı saptanmıştır (41).

Tablo 2: Gelişmiş ülkelerde kısa dönem mortalite ve morbidite sonuçları

	Çalışma yazarı, tarih, merkez	Gestasyon yaşı, Doğum ağırlığı, doğum tarihi	N	Mortalite oranı	Değerlendirme yaşı ve aracı	Morbidite tanımları ve oranları	Yorum
Gelişmiş ülkelerde mortalite ve kısa dönem morbidite sonuçları	Vohr 2005, ABD Çok merkezli çalışma	401-1000 g doğum ağırlığı	3785	22-26 hafta arasında sağkalım %51-61 27-32 hafta arasında sağkalım %82-86	Düzeltilmiş 18-22 ay BSID II	BSID II MDI ve PDI	1993-1998 yılları arasında MDI puan ortalamaları giderek yükselmiş, gelişimsel sonuçların iyiye gitmesi ile ilgili en önemli değişken antenatal steroid uygulaması
		1993-1994					
		1995-1996					
		1997-1998					
	Lemons 2001, ABD Çok merkezli çalışma	22-32 hafta 401-1500 g 1995-1996	4438	501-1500 g bebeklerde yaşam oranları %84 Yaşam oranları	4 ay	İntrakranial kanama Kronik akciğer hastalığı	Major morbidite ve mortalite özellikle 600 g altı doğum ağırlığı olan grupta
		501-750 g		%54			
		751-1000 g		%86			
		1001-1250		%94			
		1250-1500		%97			
	Kohlhauser 2000, Avusturya	1500 g altı	76		Düzeltilmiş 1 ve 2 yaşta, Griffiths gelişim ölçeği ile	Bilişsel olarak tamamen normal bulunan çocukların oranı, 1 ve 2 yaşta sırasıyla %58 ve %59	
	Tommiska 2007 Finlandiya	1000 g altı		Mortalite	3 yaş Nörolojik muayene Göz muayenesi Kraniyal görüntüleme	1.Evre 3-4 intraventriküler kanama 2.Evre 3-4 ROP 3. Serebral palsi 4.Ağır görme engeli	Mortalite ve morbidite oranlarında iki dönem arasında fark yok
		1996-1997	529	%40			
		199-2000	511	%44			

Okul öncesi döneme (4-6 yaş) ait morbidite ile ilgili çalışmalar, bilişsel alan ve hareket alanı ile ilgili sorunlar yanında, dikkat, bellek, görsel algı, davranış sorunları gibi okul döneminde akademik başarıyı etkileyecek sorunlar ve bu sorunların erken tanısı üzerinde odaklanmaktadır. Okul öncesi dönemde saptanan morbiditeler ile ilgili çalışmalar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Finlandiya'dan bildirilen bir çalışmada 1996-1997 yıllarında prematür doğan bebeklerin 5 yaş değerlendirmeleri yapılmıştır. Çalışmaya alınan 351 bebekten 206'sı (%59) 5 yaşına kadar yaşamıştır ve 172 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Bunlardan 103'ünün doğum haftası 27'den öncedir. Değerlendirmelerde WPPSI (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence) ve NEPSY (A Developmental Neuropsychological Assessment) kullanılmıştır. Çocuklardan 9'una bilişsel sorunlar nedeni ile testler uygulanamamıştır. Hareket değerlendirmesi için modifiye Touwen testi kullanılmıştır. Bilişsel sorun sıklığı %9, serebral palsi oranı %14 bulunmuştur. Değerlendirilen çocukların ortlama ZB puanları, 96 ± 19, 27 haftadan önce doğanlar için 94 ± 19'dur. NEPSY ile değerlendirmede, dikkat, dil, sensorimotor, görsel algı, ve sözcük belleği düzeyleri normal toplum ortalamalarına göre belirgin derecede düşüktür. Çocuklardan %4'ünün işitme cihazı kullandığı, %30'unun ise görme ile ilgili değişik derecelerde sorunları olduğu saptanmıştır. Kırk bir hastada major nörolojik sekeler, 38 hastada minör nörolojik sekeller saptanırken 124 (%61) hastada işlevsel sorun saptanmamış ancak silik bulgular belirlenmiştir. Prematür doğan bebeklerin yalnız 53'ünde (%26) hiçbir sorun saptanmamıştır. Çalışmada gelişimsel açıdan yüksek risk taşıyan prematüre

bebeklerin, okul başarıları, öğrenme güçlükleri sosyal hayata uyumları yönünden izlemlerini ileri yaşlara kadar sürdürmenin önemi vurgulanmıştır (42).

Hollanda'dan yapılan bir diğer çalışmada, prematür ve ADDA ile doğan 431 çocukta 5 yaşta davranışsal ve duygusal sorunlar araştırılmıştır. Child Behaviour Checklist (CBCL) kullanarak saptanan sorun sıklığı genel toplum ortalamasından yüksek bulunmuştur (OR=1,60). Çalışma grubunda en sık dikkat alanında gelişimsel sorunlar ve toplumsal sorunlar saptanmıştır. Davranışsal ve duygusal sorunlar, okul başarısını olumsuz etkileyeceğinden bunları zamanında saptamanın önemi üzerinde durulmuştur (43).

Almanya'dan yapılan bir çalışmada, 1994-1995 yıllarında 1500 g altında doğan çocukların 5-6 yaş değerlendirmeleri verilmiştir. 81 hastanın 60'ı çalışmaya alınmış, 60 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Preterm doğan bebekler ile kontrol grubu arasında bilişsel gelişim, dikkat ve hiperaktivite yönünden anlamlı farklılıklar bulunmuştur. 1990'lı yıllarda preterm bakımındaki ilerlemelere karşın gelişimsel sorun sıklığının sürdüğü, biyolojik risk faktörleri yüksek olan hastalarda yaşam sürelerinin artması ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (44).

Prematür doğan çocuklarda okul çağı dönemindeki morbidite sorunları, serebral palsi, bilişsel işlevler, görme ve işitme engeli, öğrenme güçlükleri, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, sosyal gelişim ve davranış sorunları ve işlevsel kapasite başlıkları altında toplanmıştır. Okul çağı döneminde saptanan morbiditeler ile ilgili çalışmalar tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Gelişmiş ülkelerde okul öncesi dönemde morbidite sonuçları

	Çalışma yazarı, tarih, merkez	Gestasyon yaşı, Doğum ağırlığı, doğum tarihi	N	Mortalite oranı	Değerlendirme yaşı ve aracı	Morbidite tanımları ve oranları	Yorum
Okul öncesi dönemde morbidite sonuçları	Mikkola 2005, Finlandiya	1000 g altı 1996-1997	172	351 bebeğin 206'sı (%59) 5 yaşına kadar yaşamıştır. Bunlardan 103'ünün doğum haftası 27'den öncedir.	5 yaş WIPPSI, NEPSY, mofifiye Touwen testi	1.Bilişsel gecikme %9 2.Serebral palsi %14 3.İşitme engeli %4 4.Görme sorunları %30 5.Dikkat, dil, sensorimotor, görsel algı ve sözcük belleği normal toplum ortalamasına göre belirgin düzeyde düşük	Majör nörolojik sekel 41 hastada, minör nörolojik sekeller 38 hastada; 124 hastada (%61) işlevsel sorun saptanmamış, ancak silik bulgular belirlenmiş, EDDA doğan bebeklerin yalnız 53'ünde (%26) hiçbir sorun saptanmamıştır. Bu bebekleri ileri yaşlara kadar izlemenin önemi vurgulanmaktadır
	Reijneveld 2006, Hollanda	1500 g altı	431		5 yaş CBCL	1.Davranışsal ve duygusal sorunlar ÇDDA grupta sorun sıklığı genel toplum ortalamasından yüksek (OR=1,60)	En önemli farklılıklar toplumsal sorunlar ve dikkat alanında; Davranışsal ve duygusal sorunlar, okul başarısını olumsuz etkileyebileceğinden bunları zamanında saptamanın önemi üzerinde durulmuştur
	Hanke 2003, Almanya	1500 g altı 60 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır	60		5-6 yaş K-ABC MSVK LOS CBCL	1.Bilişsel gelişim, dikkat ve hiperaktivite Normal doğan bebekler ile karşılaştırıldığında sorun sıklığı anlamlı olarak yüksek	Preterm bakımındaki ilerlemelere karşın gelişimsel sorun sıklığının sürdüğü vurgulanmış
	Hoff 2004, Danimarka	1000 g altı Normal doğum ağırlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır	244		5 yaş WIPPSI PSAS Conners	1.Davranış sorunları ve sosyal uyum Çalışma grubundaki hastalarda hiperaktif davranış özellikleri daha sık, sosyal uyum becerileri daha düşük	Çalışma grubundaki ZB düzeyleri normal olan çocuklar ile kontrol grubu arasında davranış sorunlarının sıklığı ve sosyal uyum becerileri yönünden fark yok

Gelişmekte olan ülkelerde erken dönem morbidite ile ilgili literatür taraması "Asia", "Africa", "South America", "developing countries", "prematurity" anahtar sözcükleri ile "PUBMED" veri tabanı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Bulunan 46 çalışma içerisinden, gelişimsel sonuçları bildiren çalışmalar seçilmiş ve bu bölümde bu araştırmaların bulgularına yer verilmiştir.

Gelişmekte olan ülkelerden prematür doğan çocukların gelişimsel morbidite sonuçları ile ilgili çalışmalar, sıklıkla erken dönem morbiditeyi içermektedir ve gelişimsel sorunların sıklığı %20-30 olarak bildirilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerden bildirilmiş mortalite ve erken dönem morbidite ile ilgili sonuçlar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Güney Afrika Soweto'dan bir araştırma, düşük sosyoekonomik düzeydeki prematür olan bebeklerin kısa dönem izlem sonuçlarını bildirmektedir. Bu araştırmada, prematür doğan bebekle doğum ağırlıklarına göre 3 gruba ayrılmıştır. 1000-1500 g altında doğup mekanik ventilasyon desteği alan 49 hasta (birinci grup), 1000-1500 g arasında doğup mekanik ventilasyon desteği almayan 39 hasta (ikinci grup), 1000 g altında doğan 25 hasta (üçüncü grup) olarak tanımlanmıştır. Olguların gelişimsel durumları, 12. ve 18. aylarda yapılan Bayley Bebekler İçin Gelişim ve Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Dokuz hastada serebral palsi saptanmıştır, bunlardan 8'i birinci gruptandır. Periventriküler Lökomalazi (PVL) ve/ya da porensefali, Bayley puanları açısından en güçlü negatif yordayıcı olarak bulunmuştur. Bu araştırmada yüksek Bayley puanları ile ilişkili bulunan değişkenler, annenin eğitim düzeyinin yüksek olması ve intrauterin büyüme geriliğinin olmamasıdır. Çalışmada taburcu sonrası mortalite yüksek olmakla

birlikte yaşayan bebeklerde morbidite oranları ve periventriküler lökomalazi, porensefali sıklığı gelişmiş ülkelerle benzer bulunmuştur (45).

Güney Afrika'dan prematür doğan bebeklerin 1 yaşta morbidite sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada 153 hastanın %7'sinde evre III-IV prematüre retinopatisi (ROP), %2-6'sında sensorinöral işitme kaybı, %12 hastada hareket gelişimi alanında sorun bulunmuştur. Çalışmaya alınan bebeklerin %8,5'i spastik kuadriplejik, %6,4'ü ise diplejiktir. Bu çalışmada da, morbidite sonuçlarının gelişmiş ülkeler ile benzer olduğu belirtilmektedir (46).

Kenya Nairobi'den yapılan bir çalışmada, prematür doğan çocukların 2 yaşındaki değerlendirmeleri bildirilmiştir. 2002 yılında 26-32 haftalar arsında doğan 1000-1500 g arasındaki 120 bebek değerlendirilmiş, 14'ünde serebral palsi (%11,7), 11'inde (%9,2) bilişsel gelişimde gecikme, 32'sinde(% 26,7) işlevsel kapasitede sorun saptanmıştır. Bu çalışmada nörolojik sorunların başka merkezlerden bildirilenlerden daha yüksek olduğu vurgulanmaktadır (47).

Malezya'da yapılmış olan bir çalışmada, düzeltilmiş yaşları 1 yaş olan prematür çocuklar ve doğum ağırlığı normal olan 1 yaşındaki çocuklar morbiditeler yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma grubuna alınan çocuklarda serebral palsi olma olasılığı 8,6 kat, sensörinöral iştime kaybı olasılığı 12 kat artmıştır. Görme kaybı sıklığı çalışma grubunda %7,9 bulunmuştur. Bayley Bebekler için Gelişim ve Değerlendirme Ölçeği'nde, bilişsel alan ve hareket alanında ortalama puanlar, prematürelerde sırasıyla 99 ve 89 iken, doğum ağırlıkları normal olan çocuklarda 106 ve 101'dir (48).

Malezya'da yapılmış olan bir başka kontrollü çalışmada, 1993 yılında prematür ve çok düşük doğum ağırlığı (ÇDDA) ile doğan prematür çocukların 2 yaş sonuçları bildirilmektedir. Bu çocukların iki yaş değerlendirmelerinde Griffiths bilişsel ölçeği kullanılmıştır. Hastaneye kabul edilen 150 bebekten 82'si (%54,6) yaşamış ve 77'si (%93,9) değerlendirmeye alınmıştır. Çalışma grubundaki hastaların 21'inin (%27,3) bilişsel puanlarının, kontrol grubunun ortalamasına göre bir standart sapma ya da daha altında olduğu bulunmuştur. Görme kaybı 2 bebekte saptanmış, işitme kaybı hiç saptanmamış, 3 hastada ise serebral palsi bildirilmiştir. İşlevsel yönden çalışma grubunun 18'inde hafif, 1'inde orta derecede, 2'sinde ağır, 2'sinde ise çoklu ağır gelişimsel sorunlar saptanırken 54 hasta (%70,2) normal bulunmuştur. Yaşam oranları daha düşük olmakla birlikte işlevsel yönden gelişimsel sorunların gelişmiş ülkeler ile benzer oldukları belirtilmiştir (49).

Yeni Gine'den bildirilen bir çalışmada prematür doğan 98 çocuk ile ilgili sonuçlar verilmektedir. İntraventiküler kanama oranı %31'dir. Olguların %40'ı taburcu olduktan 6 hafta sonra değerlendirilmiş, yaklaşık üçte birinde nörolojik gelişimde gecikme ile ilgili silik bulgular saptanmış, bir hastaya serebral palsi tanısı konmuştur. Bu araştırmada yenidoğan dönemi sonrası ile ilgili sonuçlar bildirilmemektedir (50).

Tablo 4: Gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve kısa dönem morbidite sonuçları

	Çalışma yazarı, tarih, merkez	Gestasyon yaşı, Doğum ağırlığı, doğum tarihi	N	Mortalite ve sağkalım oranları	Değerlendirme yaşı ve aracı	Morbidite tanımları ve oranları	Yorum
Gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve kısa dönem morbidite sonuçları	Cooper 1997, Güney Afrika Soweto	24-32 gestasyn haftası 1000-1500 g mekanik ventilasyon alan	49	15 hasta taburcu sonrası ilk bir yaşta eksitus (12 hasta izlemden çıkmış).	Düzeltilmiş 3, 6, 12. aylarda izlem 12 ve 18. aylarda BSID II	1.Büyüme gecikmesi Tüm gruplarda bir yaşta ortalama boy ve kilo %25'in altında 2.Serebral palsi 9 hastada saptanmış PVL ve/ya da porensefali (9 hastanın 8'inde).	1.Anne eğitim düzeyi ve intrauterin büyüme, yüksek BSID II skorları ile ilişkili 2.Taburcu sonrası mortalite çok yüksek; morbidite oranları ve PVL, porensefali gibi morbidite yordayıcılarının sıklığı gelişmiş ülkelerle benzer bulunmuş
		1000-1500 g mekanik ventilasyon almayan	39				
		1000 g altı	25				
	Kirsten 1995, Güney Afrika	34 hafta altı 1500 g altı	153		1 yaş Nörolojik muayene Görme ve İşitme değerlendirmesi	1.Evre 3-4 ROP %7 2.Sensorinöral işitme kaybı %2,6 3.Hareket gelişiminde gecikme %11,9 (Bu bebeklerin %8,5'i spastik kuadriplejik, %6,4'ü diplejik).	Morbidite sonuçları, Birinci Dünya Ülkeleri ile benzer bulunmuş
	Boo 1996, Malezya	34 hafta altı 1500 g altı	127		1 yaş BSID II Görme ve İşitme değerlendirmesi	1.Serebral palsi (OR=8,6) 2.Sensorinöral işitme kaybı (OR=12,0) 3.Görme kaybı (%7,9) 4. Bayley MDI ve PDI puanları ÇDDA olan çocuklarda sırasıyla 99 ve 89, NDA olanlarda 106 ve 101	
		Term normal doğum ağırlıklı bebekler ile karşılaştırma	106				

Tablo 4: *devamı*

Gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve kısa dönem morbidite sonuçları	Ho 1999, Malezya	32 hafta altı 1500 g altı 1993 doğumlu bebekler	77	150 bebek ten 82'si (%54,6) 2 yaşına kadar yaşamış, 77'sine değerlendirme yapılmış	2 yaş Griffiths bilişsel ölçeği	1.Bilişsel puanlar 21'inde (%27,3) kontrol grubuna göre bir SD ya da daha düşük 2.Görme kaybı 2 bebekte 3.İşitme kaybı yok 4.Serebral palsi 3 bebekte 5.İşlevsel kapasite 18'inde (%23,3) hafif, 1'inde (%1,3) orta, 2'sinde (%2,5)ağır, 2'sinde (%2,5) çoklu ağır gelişimsel sorunlar, 54 hasta (%70,2) normal	Yaşam oranları daha düşük olmakla birlikte, işlevsel yönden gelişimsel sorunların oranı, gelişmiş ülkeler ile benzer bulunmuş
	Were 2006, Kenya Nairobi	26-32 hafta 1000 – 1500 g 2002 yılında doğan bebekler	120		2 yaş	1.Serebral palsi 14'ünde (%11,7) 2.Bilişsel gecikme 11'inde (%9,2) 3.İşlevsel kapasite 32'sinde (%26,7) işlevsel kapasitede sorun	Bu çalışmada nörolojik sorunların bşka merkezlerden bildirlenlerden yüksek olduğu saptanmış
	Chang 2000, Taiwan	3 hafta altı 1500 g altı Mart 1995 - Şubat 1998 arasında doğan bebekler	162	Toplam mortalite oranı %21,6 750 g altı %72, 750-999 g %31, 1000-1249 g %19, 1250-1499 g %3	Kraniyal görüntüleme Göz muayenesi BAER	1.İntraventriküler kanama %15 2.ROP %31 3.BAER'de anormal sonuç %31	ÇDDA olan çocuklardaki yüksek mortalite ve morbidite oranları yanında, uzun hastane yatışları, yüksek maliyet oranları vurgulanmış
	Brown 1996, Yeni Gine	32 hafta altı 1500 g altı	98	Olguların %40'ına taburcudan 6 hafta sonra değerlendirme yapılmış	1 yaş Nörolojik muayene	1.Nörolojik gelişimde gecikme olguların üçte birinde silik bulgular, bir olguda serebral palsi	

Ülkemizde prematür bebeklerde gözlenen gelişimsel morbiditeler ile ilgili çalışma sonuçları ile ilgili yayınlar, 1990'lı yılların sonunda bildirilmeye başlanmıştır ve bu konudaki yayınların sayısı giderek artmaktadır. Ülkemizde prematür olan çocuklarda mortalite, erken ve geç dönemde gelişimsel morbidite sorunları ile ilgili çalışmalar Tablo 5'te gösterilmiştir.

Türk Neonatoloji Derneği'nin 2005 yılında 25 üniversite hastanesi, 1 eğitim ve araştırma hastanesi ve 2 özel hastane olmak üzere, toplam 28 büyük merkezde yaptığı çalışmada, prematür çocuklarda doğum ağırlığına göre karşılaştırma yapılmıştır. Bu sonuçlara göre doğum ağırlıkları 500-749 gr olan bebeklerde mortalite, %70, 750-999 gr olanlarda %45, 1000-1249 gr olanlarda %21, 1250-1499 gr olanlarda %10, 1500-1999 gr olanlarda %5, 2000-2499 gr olanlarda %4 olarak bulunmuştur (51). Özellikle doğum ağırlığı 1000 g altında olan bebeklerde bildirilen mortalite oranları gelişmiş ülkeler ile karşılaştırıldığında yüksektir**.**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Bilim Dalı ve Gelişimsel Pediatri Ünitesi'nin iş birliği ile yapılan bir çalışmada 1998-2000 yılları arasında kliniğimizde yoğun bakım alan gestasyon yaşı 26-32 . haftalar arasında olan 55 bebeğin 24-40 aylardaki morbidite sonuçları değerlendirilmiştir. Doğum ağırlığı 1500 g altında olan bebekler için yaşam oranları %83,5'tir. Bebeklerin 24-40. aylar arasında serebral palsi sıklığı, %7,2, görme engeli sıklığı %1,8 olarak bulunmuştur. Bayley II

puanının 70'in altında olma oranı bilişsel ölçek için %49,1, hareket ölçeği için %41,9'dur (52).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ise 1500 g altındaki prematür bebeklerin 6-12 aylık izlemlerinde kaba hareket alanında gecikme %60 sıklıkta bulunmuş, olguların %40'ı serebral palsi tanısı almıştır (53).

Gazi Üniversitesi'nde yapılmış olan bir çalışmada Bayley Bebekler için Nörolojik Gelişim Tarama Testi (Bayley Infant Neurodevelopmental Screener – BINS) kullanılarak 26-37 haftalar arasında preterm doğan 122 bebeğin gelişimsel değerlendirilmesi yapılmıştır. Düzeltilmiş yaşa göre 7-10 aylık değerlendirmelerde 26-29 hafta arasında doğan bebeklerin toplam puanları, 30-32 ve 33-37 hafta arasında doğan bebeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Olguların 16-20 ay değerlendirmelerinde ise, 26-29 hafta arasında doğan bebeklerin puanlarının, 33-37 hafta arasında doğan bebeklere göre belirgin olarak düşük olduğu saptanmıştır(54).

Dokuz Eylül Üniversitesi'nde yapılmış bir çalışmada prematür doğan 43 çocuk okul öncesi dönemde incelenmiş, 36 normal doğum ağırlıklı çocuk ile gelişimsel ve davranışsal açıdan karşılaştırılmıştır. Prematür ve ÇDDA ile doğan çocuklarda tüm gelişim alanlarında sağlıklı kontrollere göre gecikme saptanmıştır. Davranış sorunları sıklığının doğum ağırlığı ile belirgin olarak ilişki gösterdiği bildirilmiştir. Özellikle ÇDDA çocuklarda dil alanında ve bilişsel alanda belirgin gecikme görülmüş, davranış sorunları ve diğer gelişimsel sorunların sıklığı da literatür ile benzer bulunmuştur (55).

Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir başka çalışmada, 1500 g doğum ağırlığı altındaki 22 bebekte 9-14 yaşlarında nörolojik, elektrofizyolojik ve psikometrik izlem sonuçlarında, serebral palsi % 13.6, minör nörolojik bozukluk % 9 bulunmuş, Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WÇZÖ-R-R) skoruna göre %13.6 sınırda bilişsel gecikme, % 4.5 ağır bilişsel gecikme saptanmıştır (56).

Türkiye'de yapılmış olan bu iki çalışma gelişmekte olan bir ülkenin izlem çalışmaları olmaları ve ülkemizde ÇDDA ile doğan bebeklerin uzun dönem gelişimsel sorunları açısından gelişmiş ülkeler ile benzer sıklık gösterdiğini bildirmiş olmaları açısından önem taşımaktadırlar. İlk çalışmada okul öncesi yaş grubu alınmıştır, okul dönemi sorunları açısından bilgi yoktur. İkinci çalışma ise Türkçe literatürde yayınlanmış bir çalışmadır. 9-14 yaş grubu heterojen özellikler taşımaktadır. Bu çalışmalardaki psikometrik ve nörofizyolojik açıdan değerlendirmeler, genel pediatri hekimliği açısından kolay uygulanabilir özellikler taşımamaktadır.

Prematür çocukların gelişimsel morbidite sonuçları ile ilgili ülkemizde yapılmış en uzun dönem izlem çalışması, İstanbul Üniversitesi'nde Can ve ark. tarafından yapılmış olan çalışmadır (57). Bu çalışmada, 1985 – 1990 yılları arasında prematür doğan bebekler, ergenlik döneminde, fizik ve nöromotor gelişim, akademik başarı, psikososyal sorunlar yönünden değerlendirilmiştir. Çalışma döneminde taburcu edilen 256 bebekten, kontrole gelen 42 olgu çalışma grubunu oluşturmuştur. Benzer sosyodemografik özellikleri olan, zamanında doğmuş 40 sağlıklı olgu ise kontrol grubuna alınmıştır. Majör nörolojik sorun

(serebral palsi), 5 olguda (%11,9); minör nörolojik sorun ise (koordinasyon, davranış, konuşma bozuklukları, tremor) 6 olguda saptanmıştır. Serebral palsili olguların, 1'inin okuma yazma bilmediği, 1'inin ilkokuldan terk, 1'inin ilkokul mezunu, 1'inin liseden terk, 1'inin lise mezunu olduğu; diğer 37 olgudan ise, 5'inin üniversite, 19'unun lise, 8'inin ortaokul, 5'inin ise ilkokul düzeyinde eğitim aldığı belirlenmiştir. Görme ile ilgili sorunlar, çalışma grubunda %57,5, kontrol grubunda ise %5 sıklıkta saptanmıştır. Atopi, alkol ve sigara kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Çalışmada, prematür doğan bebekleri, uzun dönemde ortaya çıkan morbiditeler yönünden izlemenin, erken tanı ve destek pogramları geliştirmenin önemi vurgulanmıştır. Bu çalışmanın sınırlayıcı yönü ise örneklem sayısının çok azına ulaşılmış olmasıdır.

Tablo 5: Ülkemizde mortalite, kısa ve uzun dönem morbidite ile ilgili yapılmış olan çalışmalar

	Çalışma yazarı, tarih, merkez	Gestasyon yaşı, Doğum ağırlığı, doğum tarihi	N	Mortalite oranı	Değerlendirme yaşı ve aracı	Morbidite tanımları ve oranları
TÜRKİYE'DE YAPILMIŞ OLAN ÇALIŞMALAR	Duman 2003, İzmir	1500 g altı 1996-2000	173	Toplam yaşam oranı %82 Yaşam oranları	Yenidoğan dönemi ve taburcu sonrası	1.Evre 3-4 intrakraniyal kanama ve PVL %9 2.Evre 3-4 ROP yalnız bir bebekte Majör morbidite olmaksızın yaşam %91
		501-750 g		%13		
		751-1000 g		%74		
		1000-1250 g		%92		
		1250-1500 g		%87		
	Anlar 2005, Hacettepe	1500 g altı			6-12 ay	1.Kaba hareket alanında gecikme %60 2.Serebral palsi %40
	Gücüyener 2006, Gazi	26-29 hafta	122 25		3-4 ay 7-10 ay 16-20 ay BINS skorları	26-29 hafta arasında doğan bebeklerin toplam puanları, 30-32 ve 33-37 hafta arasında doğan bebeklere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur
		30-32 hafta	34			
		33-37 hafta	63			
	Atasay 2003, Ankara	26-32 hafta 1500 g altı 1998-2000	55	Toplam yaşam oranları %83,5	24-40 ay BSID II	1.Serebral palsi %7,2 2.Görme engeli %1,8 3.Bilişsel gecikme %49,1 4.Hareket alanında gecikme %41,9
	Özbek 2005, Dokuz Eylül	26-34 hafta !500 g altı ÇDDA ve DDA Normal doğum ağırlıklı çocuklar ile karşılaştırılmış	43		Okul öncesi AGTE CBCL	1.Dil-bilişsel alan 2.Davranış sorunları Çalışma grubunda tüm gelişim alanlarında sağlıklı kontrollere gore gecikme, davranış sorunlarının sıklığında artma
	Erdem 1999, Hacettepe	32 hafta altı 1500 g altı	22		9-14 yaş nörolojik, psikometrik izlem WÇZÖ-R	1.Serebral palsi %13,6 2.Minör nörolojik bozukluk %9 3.Bilişsel gecikme %13,6 sınırda, %4,5 ağır
	Can 2006, İstanbul	32 hafta altı 1500 g altı 1985-1990	42		Ergenlik dönemi Davranış Değerlendirme Anketi SCL-90- R Yaşam Kalitesi Ölçeği	1Serebral palsi %11,9 2.Minör nörolojik sorun %15

2.5. Prematüreliğe bağlı nörolojik sorunlar

Perinatal bakımda 1970'lerden bu yana yaşanan ilerlemelerle prematür doğan bebeklerin yaşam oranlarında artış sağlanmıştır. Son yıllarda preterm doğum sayısı giderek artmakta ve daha çok bebek düşük gestasyonel yaşta dünyaya gelmektedir (58,59). Sağkalım sonrası, ebeveynlerin yenidoğan uzmanına ilk sorusu bebeklerinin gelecekteki nörolojik durumu olmaktadır. Bu populasyonun nörolojik sonuçlarına hem toplumsal hem de profesyonel olarak büyük ilgi duyulmaktadır. Bu nedenle, ebeveynlere doğru bilgi vermek, aileler ve çocuklara yardım etmek, uygulamalara rehberlik etmek ve hizmet vermek, denetim ve araştırmalar açısından bu bebeklerin uzun dönem nörolojik takipleri son derece önemlidir.

Bu bebeklerin takipleri ile ilgili farklı uygulamalar ve sağlık sistemlerin geçerli olduğu pek çok değişik ülkeden veriler bildirilmiştir (60-66). Değişik ülkelerde 1972'den sonra doğan, 20 kohorttan 4116 çok küçük preterm (26 hafta ve daha küçük) ve 1972'den sonra doğan 38 kohorttan 4345 ÇDDA bebek (800 gr ve altında) takip edilerek yapılan mortalite ve morbidite çalışmasında sağkalım oranlarında 26. gestasyon haftası ve öncesinde doğan bebeklerde 1980 den 1990'a %2.2, 800 gr ve altında doğan bebeklerde 1976 dan 1990'a kadar %2.1 oranında arttığı görülmüştür. Bu olumlu değişim, kısmen antenatal steroid ve postnatal surfaktan tedavisinin giderek daha yaygın kullanımı ile ilişkilendirilebilir. EpiCure çalışmasında da 1990'ların ortasından bu yana çok düşük gestasyonel yaşta doğan bebeklerin sağkalım oranlarında istikrarlı iyileşme bildirilmiştir.

Bütün bu gelişmelere rağmen prematürite, halen erken bebeklik dönemindeki mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir ve uzun dönemde yol açtığı gelişimsel sorunlar yönünden önemli bir morbidite grubunu oluşturmaktadır. Prematür doğan çocuklardaki gelişimsel morbiditeler, erken bebeklik dönemindeki gelişimsel gecikmelerden, okul çağındaki, okul başarısızlığı, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, öğrenme güçlüğü sorunlarına, ergenlik dönemi ve yetişkinlik çağındaki davranış sorunları ve toplumsal sorunlara kadar çok geniş bir yelpazeyi içermektedir (10).

2.5.1. Serebral Palsi

Serebral palsi, santral sinir sisteminin ilerleyici olmayan, anormal duruş ve hareket kontrolüne yol açan hastalığıdır. Preterm doğan bebekler, gebelik haftasının süresi kısaldıkça, serebral palsi açısından artmış risk taşırlar. Agency for Healthcare Research and Quality (10) tarafından yayılanan bir makalede günümüzde, preterm doğan bebeklerde serebral palsi oranlarının, 1980'li yıllarda bildirilen oranlar ile aynı olduğu ya da çok az azalma gösterdiği bildirilmektedir. Bu oranlar, doğum ağırlığına göre 1500 g altında doğan bebekler için %7-10, 1000 g altında doğan bebekler için %10-17 olarak verilmektedir (10). Yakın zamanda Avrupa'daki 16 merkezin ortak çalışması olarak yayınlanan bir makalede ise 1980 yılında prematür bebeklerde 1000'de 60,6 olan serebral palsi sıklığının, 1996 yılında 1000'de 39,5'a gerilediği bildirilmiştir (67).

Hipoksik iskemik ensefalopati, intraventriküler kanama, kanama sonrası serebral enfarkt, PVL, nöbetler; nörolojik, hareket alanı ve bilişsel alandaki sorunları beraberinde getirmektedir. Bu bebeklerde serebral palsi gelişimi

yönünden ek risk faktörleri, fetomaternal enfeksiyon, neonatal sepsis ve yenidoğan döneminde yaşanan diğer ağır hastalıklardır.

Periventriküler-intraventriküler kanama, prematüre bebekte en sık görülen intrakraniyal patolojidir. Germinal tabakada kanama, en hafif formudur, daha ağır formlarında ventriküler sistem içine açılma ya da beyaz cevherde kanama görülür. Doğum ağırlığı 501–750 g olan bebeklerin yaklaşık %26'sında, 751–1000 g olan bebeklerin ise %12'sinde daha ağır santral sinir sistemi kanaması geliştiği bildirilmektedir (68).

Periventriküler kanama sonrası gelişen, periventriküler kistik lökomalazi, hidrosefali ve bunlara ikincil kortikal nöronlardaki kayıp, serebral palsi başta olmak üzere uzun dönemdeki nörogelişimsel sorunlar için önemli risk faktörleridir. Prematüre bebeklerde thalamo – striatal ganglionlarda görülen linear hiperekojenisite de gelişimsel sorunlar ile ilişkilendirilmektedir (69).

Periventriküler lökomalazi, fokal veya yaygın olmak üzere iki şekilde görülür. Nöropatolojik açıdan fokal olan, derin beyaz cevherde yer alan hücresel elemanların, daha sonra kistik oluşuma yol açan bölgesel nekrozu ile karakterizedir. Yaygın biçimi ise oligodendrial öncül hücrelerde yaygın zedelenme ile gider. Oligodendrial hücreler, beyaz cevherde myelin oluşturan hücrelerdir. PVL'nin en önemli sonuçları, myelin eksikliğine ikincil ventrikülomegali ve beyaz cevher hacminde azalmadır (70).

PVL'nin patogenezinde, birbiriyle ilişkili etmenler vardır. Beyaz cevherin damarsal yapılanmasının gelişimini tamamlamamış olması, beyin kan akımı düzenlenmesinin yetersiz olması, beyaz cevherin iskemik zedelenmesine eğilim

yaratmaktadır. Oligodendrial öncül hücrelerin, henüz olgunlaşmalarını tamamlamadıkları bu dönemdeki, zedelenmeye aşırı duyarlılıkları, en önemli hücresel hedef olmalarına yol açmaktadır. Preterm doğan bebekteki intraventriküler kanama eğilimi, serbest radikallerin yarattığı zedelenmeye de zemin hazırlamaktadır. Oligodendrial hücre zedelenmesine yol açan bir diğer etmen ise enfeksiyon, enflamasyon ya da hipoksi-iskemi sırasında hücreden salınan sitokinler ve hücre dışındaki glutamattır.

Lateral ventriküllere komşu olan periventriküler beyaz cevher, alt ekstremitelerdeki kas tonüsü ve hareket kontrolünden sorumlu lifleri taşıdığından, bu bölgedeki zedelenme, spastik dipleji ile sonuçlanabilir (önde gelen spastisite ve güçsüzlük alt ekstremitelerdedir, üst ekstremitelerde etkilenme olmaz ya da daha az düzeydedir). Sentrum semiovale ve korona radiatayı da içine alan daha geniş bölgelerdeki inen lifler zedelendiğinde ise, üst ekstremiteler de etkilenebilir (71).

Prematür doğan bebeklerde en sık rastlanan serebral palsi tipleri, spastik dipleji, spastik hemipleji ya da kuadriplejidir. Kas tonüsü ya da kas gücündeki anormalliklerin sonuçları, işlevsel yönden önemli bir sorun yaratmayan düzeyden, bağımsız yürüyememe, beslenememe gibi yaşam boyu süren ağır engellere yol açabilecek düzeylere kadar, değişik boyutlarda olabilir.

Batı Avrupa'da en sık bedensel engel nedeni olan serebral palsi, 1500 g altı doğum ağırlığı olan prematür bebeklerde ve çoğul gebeliklerde, normal doğum ağırlığı olan bebeklere göre daha sık görülmektedir. Düşük doğum ağırlığı (DDA) ve çoğul gebeliklerden doğan bebeklerde yaşam oranları giderek artmaktadır. Avrupa'daki 16 merkezde,1980 -1996 yılları arasında doğan 1000 g

altı ve 1000-1500 g arası doğum ağırlığı olan prematür bebeklerde serebral palsi sıklığı ve özellikleri standart olarak belirlenmiş tanımlamalara göre incelenmiştir. Serebral palsi tanısı alan 1575 prematür ÇDDA bebekten 414'ünün (%26) doğum ağırlığı 1000 g altındadır ve 317'sinde (%20) çoğul gebelik öyküsü olduğu saptanmıştır. 1426'sında (%94) spastik serebral palsi vardır ve bunların 336'sı (%24) tek taraflıdır (hemiplejik). Prematür ÇDDA bebeklerdeki serebral palsi sıklığı 1980 yılında 1000 canlı doğumda 60,6 iken, bu oran 1996 yılında 1000 canlı doğumda 39,5'e inmiştir. Serebral palsi oranlarındaki bu azalma, 1000-1500 g arası doğum ağırlığı olan bebeklerdeki bilateral spastik serebral palsi sıklığında azalma ile ilişkilidir. 1000-1500 g arası doğum ağırlığı olan bebeklerde, serebral palsi oranı erkeklerde kızlara göre anlamlı olarak yüksektir, ancak 1000 g altında bu fark yoktur. Büyük bir çalışma grubundan elde edilen, 1500 g altında serebral palsi sıklığının azalmakta olduğunu gösteren bu veriler, aileler, sağlık hizmetleri veren merkezler ve toplum yönünden önem taşımaktadır (67).

Hareket alanında etkilenme, silik nörolojik bulgular biçiminde de gözlemlenebilmektedir. Jongmans ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada prematür doğan çocuklarda minör nörolojik bulgular ve görsel algı-hareket güçlükleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 183 çocuk, 6 yaşında değerlendirilmiştir. Yirmialtı çocuğa serebral palsi tanısı konmuş, 156 çocuğun %31'inin Touwen minör nörolojik bulgular muayenesi'nde, % 44'ünün Çocuklar için Hareket Değerlendirme Bataryası'nda (Movement assessment ABC) ve % 17'sinin Görsel Algı-Hareket Bütünleşmesi Gelişimsel Testi'nde (Developmental Test of Visual-Motor lntegration) 15. persantilin altında puan aldığı bildirilmiştir.

Pharoah ve ark.ın çalışmasında 2000 g altında doğum ağırlığı olan prematür doğan çocukların 8 yaşındaki değerlendirilmelerinde olguların % 11,6'sında ağır derecede hareket alanında etkilenme saptanırken, %21,6'sında daha hafif düzeyde etkilenme bulunmuştur. Aynı çalışmada olguların bilişsel düzey puanları da kontrollere göre daha düşük bulunmuştur. (72).

2.5.2. Bilişsel İşlevler

Prematür doğan çocuklar, sosyodemografik ve çevresel etmenler göz önüne alındığında dahi, zeka testlerinde normal kontrollerden daha düşük puanlar almaktadırlar. Bu konuda yapılan çok sayıda inceleme yazıları ve metaanalizler, prematür çocukların daha çok öğrenme güçlükleri yaşadığı ve zeka puanlarının zamanında doğan çocuklardan daha düşük olduğu konusunda ortak kanıdadır. Ancak yayınlarda, bu alandaki çalışmaların yöntemleri ile ilgili sorunlar olduğu ve örneklem grubunun heterojen yapısı nedeni ile araştırma sonuçlarının yorumlanması konusundaki güçlüklerden söz edilmektedir (73, 74). ZB puanlarındaki düşüş, genellikle 3,8–13 puan aralığında bildirilmektedir (75,76,77). Erken bebeklik yıllarında, bilişsel gelişimlerinde gecikme saptanan prematür doğan çocuklar ile zamanında doğan yaşıtları arasındaki ortalama ZB puanları farkı, ilerleyen yıllarda ve okul döneminde kapanmamaktadır (78). Bebeklik döneminde bilişsel gecikmesi olan (sıklıkla bunun yanında başka nörolojik ve nörosensoryal sorunları da olan) çocuklarda, dil, konuşma, okuma, ya da matematik alanında öğrenme güçlüğü gibi çok sayıda bilişsel sorun giderek daha belirgin hale gelmektedir (79). Serebral palsi ile ilişkili olan intrakraniyal patolojiler, bilişsel etkilenme ile de ilişkilidir. Bunun yanında ailenin

sosyoekonomik durumu, annenin eğitim düzeyi gibi aile ve çevre ile ilişkili psikososyal risk faktörleri de, bilişsel etkilenme yönünden bağımsız risk faktörleri olmaktadırlar (10).

Prematür doğan çocukların okul çağındaki bilişsel ve davranışsal durumları ile ilgili 1980-2001 yılları arasında yayınlanan 227 çalışmanın içinden seçilen bilişsel alandaki 15, davranış alanındaki 16 kontrollü çalışmanın metaanalizi 2002 yılında Bhutta ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Bu metaanalizde, preterm doğan çocuklarla karşılaştırıldığında, kontrol olguların bilişsel puanları belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur ve preterm doğan çocukların ortalama bilişsel puanlarının, doğum ağırlıkları ve doğum haftaları ile doğru orantı gösterdiği saptanmıştır (80).

Taylor ve ark.ın çalışmasında 750 g altında doğan prematür bebeklerde ZB puanının 70'in altında olması olasılığının 9,4 kat artmış olduğu, 750–1499 g arasında doğum ağırlığı olan prematür bebeklerde ise bu olasılığın 2,5 kat artmış olduğunu bildirilmiştir (81).

Chaudhari ve ark.ın Hindistan'dan yaptıkları bir çalışmada 1987-1989 yılları arasında 2000 g altında doğan ve gelişimsel yönden yüksek risk taşıyan 180 prematür çocuğun 12 yaştaki gelişimsel izlem sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada, WÇZÖ-R-R Testi, görsel algı için Bender Gestalt Testi, özgül öğrenme güçlüğü için Wide Range Achievement Test (WRAT), davranışsal sorunlar için Bir Adam Çiz testi ve hareket alanı için Movement Assessment Battery (Hareket Değerlendirme Testi) kullanılmıştır. Çalışma grubunda ortalama ZB normal sınırlarda olmakla birlikte, kontrol grubundan düşük bulunmuştur.

Çalışma grubu içinde bilişsel açıdan en düşük sonuçlar ÇDDA olan çocuklarda ve doğum haftasına göre doğum ağırlığı düşük olan grupta alınmıştır (82).

2.5.3. Öğrenme Güçlüğü

Gebeliğin 28.haftasından önce doğan bebeklerin, okul dönemine geldiklerinde ek eğitim desteğine gereksinimlerini, yaklaşık %50'ye varan oranlarda bildiren yayınlar vardır. (71, 83). Öğrenme güçlükleri, bilişsel gecikme ile ilgili olabileceği gibi görme ya da işitme engeli ile birliktelik de gösterebilir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematür çocuklarda nörosensoryal bozukluklar ya da bilişsel sorunlar dışlansa ya da analizlerde ZB düzeyi dikkate alınsa dahi, sıklıkla okul döneminde sorunlar yaşanmakta, matematik ya da okuma alanında özgül öğrenme güçlükleri görülebilmekte, özel eğitim desteğine gereksinim sıklığı artmaktadır (84-91).

O'Brien ve arkadaşlarının çalışmasında, 33 hafta altında doğan çocukların 8 yaş değerlendirmelerinde, okul dışında ek eğitim gereksiniminin %15 olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise bu oran daha yüksek bildirilmektedir (90). Horwood ve ark.ın çalışmasında, 7-8 yaş değerlendirilmelerinde, doğum ağırlığı 1000-1500 g olan çocukların % 22,9'unda, 1000 g altında olan çocukların ise 26,9'unda okul dışında ek eğitime gereksinim duyulduğu saptanmıştır (92).

Hille ve ark.ın Hollanda'dan bildirdikleri daha geniş bir çalışma grubunda ise prematür ÇDDA olan çocukların 9 yaş değerlendirmelerinde, olguların % 19'unun özel eğitim okullarına gittikleri, normal okullara giden olguların ise % 38'inin ek eğitime gereksinim duydukları saptanmıştır (93).

Saigal ve ark.ın 1977–1982 yılları arasında çok erken doğan (30 hafta altı) 12-16 yaş grubunda 150 çocuk ve aynı yaş grubunda zamanında doğan 124 kontrol grubu çocuk üzerinde yaptıkları çalışmada nörosensoryal etkilenme, olgu grubunun %28'inde saptanmıştır, bu oran kontrol grubunda %1'dir. WÇZÖ-R-R zeka testi ortalama puanları, olgu grubunda 89±19 iken, kontrol grubunda 102 ± 13'tür. Bu olguların WRAT-R başarı testi puanları da kontrollere göre daha düşüktür, okuma, heceleme, aritmetik alanlarında ortalama puanları 75-85 puan aralığındadır (76). Aynı olgu grubu içinde, 750 g altında doğan çocuklar ile 750 g üzerinde doğan çocuklar karşılaştırıldığında 750 g altında doğan çocuklarda sorun sıklığı daha yüksek, ortalama puanlar daha düşük bulunmuştur. Özel eğitim desteği gereksinimi, olgu grubunda %58 iken, bu oran kontrol grubunda %13'tür.

Taylor ve ark.ın çalışmasında 30 haftadan küçük doğan 60 çocuk, 30-34 haftalar arasında doğan 55 çocuk ve zamanında doğan 49 çocuk, 11 yaşında (orta okul dönemi) bilişsel işlevler, başarı, davranış ve akademik performans yönünden karşılaştırılmış, 30 hafta altında doğan çocuklarda, nörosensoryal bozukluk ya da belirgin bilişsel etkilenme olmasa da, birçok testten diğer iki gruba göre daha başarısız sonuçlar alınmıştır. ZB düzeyi dikkate alındığında da, matematik başarıları, karmaşık şekli hatırlama ve kopyalama yetileri ve hareket alanındaki yetileri diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (81). Bir ya da daha çok alanda işlevsel yönden olumsuz etkilenme 30 hafta altında doğan grupta %63, 30-34 hafta arasında doğan grupta %38, kontrol grubunda ise %18'dir.

Finnstrom ve ark.ın çalışmasında ise 1987-1988 yıllarında 15 aylık dönemde 32 haftadan küçük doğan çocukların 9 ve 12 yaşlarında, bedensel

gelişimleri, nörolojik incelemeleri, akademik başarıları, özel eğitim gereksinimleri ve davranış sorunları değerlendirilmiş, aynı yaşta zamanında doğan çocuklarla karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda, akademik başarı test sonuçları daha düşük, davranış sorunları ise daha sık bulunmuştur. Çalışma grubunda bilişsel düzeyi normal olarak saptanan çocuklar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise akademik başarı test sonuçları ve davranış sorunları sıklığı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır (94).

Prematürelik ile öğrenme güçlüğü arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla 1994-2002 yılları arasında bu konuda yayınlanmış literatürün sistematik incelemesinin yapıldığı bir yayında, 114 makale arasından seçilen 18 yayın değerlendirmeye alınmış, okul çağına gelindiğinde, bu grupta akademik başarının genel topluma oranla daha düşük olduğu belirlenmiştir. Özgül öğrenme güçlüğünün en sık matematik alanında olduğu saptanmıştır. Doğumdaki gestasyon yaşı azaldıkça öğrenme güçlüklerinin sıklığı artmaktadır (95).

Litt ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada, 1985 yılında 30 hafta altında doğan 24 çocuk, 6 yıl süre ile izlenmiş, nörogelişimsel değerlendirilmeleri yapılmıştır. 24 çocuktan 4'ünde majör nörolojik etkilenme, 7'sinde ise minör nörolojik etkilenme saptanmış, çalışma grubundaki çocukların, özellikle sözel ZB puanları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Prematür çocukların öğrenme güçlükleri, okul başarısı ve eğitim ile ilgili özel gereksinimleri ve bu sorunlar yönünden izlemleri konusunda çocuk hekimleri ve eğitimcilerin dikkatli olmalarının önemi vurgulanmıştır (96).

2.5.4 Sosyal Gelişim ve Davranış Sorunları

Prematür doğan çocuğun psikososyal gelişimi, dört ana alanda incelenebilir:

1) Bilişsel gelişim (zeka, bellek, dil)

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

3) Yetişkinlerle ve yaşıtları ile sosyal ilişkiler kurma ve bunları ilişkilerine yansıtma (örneğin, özgüven), sosyal işlevsellik

4) Okula uyum ve okul performansı (79)

Kişinin doğuştan getirdiği özelliklerle ilişkili olarak dış dünya ile girdiği ilişkilere davranışsal olarak verdiği yanıtlar biçiminde tanımlanan 'mizaç' konusunda prematür doğan bebekler ile zamanında doğan bebekler arasında belirgin bir fark saptanmamıştır (97).

Erken dönemde sosyal gelişim, örneğin sosyal gülümseme ve aile bireylerini tanıma, prematür doğan bebeklerde gecikebilir. Karşılıklı etkileşime dayanan oyunlar ve hayali oyunların başlamasında da gecikme gözlenebilir. Prematür çocuklarda, okul çağında, dikkat, sosyal alan ve düşünce yapılandırma alanları başta olmak üzere içe dönük ve dışa dönük davranış sorunları sıklığında artma bildiren çok sayıda yayın vardır. (3,99). Davranış sorunları, okul başarısını ve sosyal ilişkileri olumsuz yönde etkilediğinden, bu sorunların, olabildiğince erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir.

Bhutta ve ark. tarafından yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında, son 20 yıl içindeki 16 kontrollü çalışma incelenmiş, toplam 1759 prematür doğan çocuk ile kontrol grubu olarak alınan 2629 zamanında doğan çocuk, davranış sorunları

sıklığı yönünden karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların % 81'inde (13 çalışma) prematür doğan çocuklarda, okul çağına gelindiğinde, içe dönük (internalising) ve dışa dönük (externalizing) davranış sorunlarının artmış olduğu saptanmıştır. Olguları dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu yönünden değerlendiren 15 çalışmanın 10'unda (%67), olguların kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek sıklıkta dikkat sorunlarının olduğu bildirilmektedir. İncelenen 13 çalışmanın 9'unda (%69) dışa dönük davranış sorunlarında artma, 12 çalışmanın 9'unda ise (% 75), içe dönük davranış sorunlarında artma olduğu saptanmıştır (80).

Indredavik ve ark. tarafından prematür çocuklarda, psikiyatrik semptom ve bozuklukların sıklığını araştırmak üzere yapılmış olan bir çalışmada, 56 ÇDDA prematür çocuk, 60 zamanında doğan ancak doğum haftasına göre DDA'lı çocuk ve 83 sağlıklı kontrol grubu çocuk, 14 yaşta bu sorunlar yönünden incelenmiştir. Prematür doğan çocuklarda psikiyatrik semptomların sıklığı, %46 iken, kontrol grubunda bu oran %13 bulunmuştur. Psikiyatrik bozuklukların sıklığı, prematür doğan çocuklarda, %25 iken, bu oran kontrol grubunda %7 bulunmuştur. Aradaki farklar, istatistiksel olarak anlamlıdır. Prematür çocuklarda özellikle kaygı bozukluklarının sıklığında artma saptanmıştır. Prematür çocuklarda %25 oranında dikkat sorunu saptanmış, ancak %7'si Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB) tanısı almıştır. Otizm kapsamındaki bozuklukları tarama testinde aldıkları puanlar da normal kontrollerden yüksektir. Doğum haftasına göre düşük doğum ağırlıklı çocuklarda ise psikiyatrik semptom sıklığı, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek saptanmış ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmamıştır. Sonuç olarak prematür olan çocuklarda, dikkat eksikliği, kaygı bozukluğu ve ilişki-iletişim sorunlarının arttığı bildirilmiştir (99).

Prematür doğan çocuklar, yaşıtlarına göre sosyal ilişkilerinde daha sıklıkla sorun bildirmektedirler (98). Bilişsel ve davranışsal sorunları olan çocuklar, sosyal uyum yönünden en riskli grubu oluşturmaktadırlar (79).

2.5.5. Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

DEHB, striatumdaki işlevsel sorun ile ilişkilendirilmektedir (neostriatum=globus pallidus + putamen). Beyin kan akımı düzenlenmesindeki yetersizlik ve hipotansiyona duyarlılık, striatumu içeren sulama bölgelerini zedelenmeye açık hale getirir. Bu bölgenin anatomik özellikleri, tüm korteksten gelen glutaminerjik afferent sinaptik geçiş yollarının birleşimi nedeni ile iskemi sonucu salınan glutamata duyarlılığa katkı sağlar. Tekrarlayan hipoksik-iskemik olayların preterm bebeklerde sık yaşanması bu grupta DEHB'nin sık görülmesini açıklayabilir (Lou, 1996). Yenidoğan döneminde görülen beyin parankiminde zedelenme ya da ventriküler genişleme gibi intrakraniyal patolojilerin, DEHB yönünden yordayıcı olması, ÇDDA doğan çocuklarda sıklıkla görülen bu sorunun, toplumsal kaynaklı olmaktan çok santral sinir sistemi kaynaklı olduğunu düşündürmektedir (79).

Prematür doğmuş olmak, DEHB yönünden anne – babadaki DEHB ya da diğer davranış sorunları, sosyoekonomik durumdan bağımsız bir risk faktörüdür (100).

Dikkat eksikliği hiperaktivite kapsamında ele alınan sorunlar, prematür doğan çocuklarla ilgili izlem çalışmalarında sıklıkla bildirilmektedir (3,78,100).

Bu konuda giderek artan veriler, prematür doğan çocuklarda bu sorunun, daha sık olarak hiperaktivite eşlik etmeksizin, saf dikkat eksikliği biçiminde görüldüğünü ortaya koymaktadır (78,101).

Senol ve ark. yaptıkları çalışmada DEHB olan çocuklarda pre ve perinatal risk faktörlerini araştırmışlar ve prematür doğumun DEHB için önemli bir risk faktörü olduğunu vurgulamışlardır (102).

Mick ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada DEHB olan 252 olgu ile 231 kontrol olgusu karşılaştırılmış, DEHB olan olgularda prematür doğum üç kat artmış olduğu saptanmış, tüm DEHB olgularının % 13.8'inden prematürite sorumlu tutulmuştur (100).

Foulder-Hughes'in çalışmasında prematür doğan çocuklarda minör nörolojik bulgular ve DEHB incelenmiş, minör nörolojik etkilenme kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmış ve minör nörolojik bulguları olan olguların % 50'sine DEHB'nin eşlik ettiği görülmüştür (103).

2.5.6. İşlevsel Kapasite Sorunları

Pediatrik rehabilitasyonun amacı çocuğun engelliliğini en aza indirmek, bağımsız yaşamını sağlamak, tüm gelişim alanlarında ulaşabileceği en üst düzeye ulaştırmaktır. Belirlenen amaca ulaşmak için gerekli rehabilitasyon programı düzenlenirken çocuğun kaba ve ince hareket işlevlerinin, bilişsel durumunun, kişisel ve sosyal işlevlerinin, ayrıca var olan fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi gereklidir. Belirlenen rehabilitasyon yönteminin etkinliğini ölçmek ve/ ya da programı yeniden düzenlemek için, bu değerlendirmeler belli aralarla tekrarlanmalıdır. Pediatrik rehabilitasyon sonuçlarını değerlendirmede

kullanılan ölçüm yöntemleri erişkinlerde olduğu kadar yaygın kullanılmamaktadır. Ancak son yıllarda bu konuyla ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. İşlevsel bağımsızlığın ölçümü tüm engellerin çocuğun yaşamına doğrudan etkisinin ölçümüdür.

Çocuklar için İşlevsel Bağımsızlık Ölçütü WeeFIM, Uniform Data System for Medical Rehabilitation sisteminin erişkinler için geliştirdiği Fonksiyonel Bağımsızlık Ölçümünden (Functional Independence Measure=FIM) yararlanarak çocuklar için geliştirilmiş bir yöntemdir. Weefim'in prematür olan, ortalama yaşları 55 ay olan 66 çocukta kullanıldığı çalışmada, olguların %42'sinde doğum ağırlığı 800g altında, %61'inde gestasyon haftası 26 hafta altındadır. Olguların %4'ünde tek başına serebral palsi, %8'inde tek başına bilişsel gecikme ve % 4'ünde çoklu disabilite bildirilmiştir. Olguların %8'inin çok sıkı (intensif) özel eğitim alması gerekliliği, % 32'sinde değişik düzeylerde özel eğitim gereksinimi olduğu görülmüştür. Serebral palsisi ya da bilişsel gecikmesi olan çocuklarda ortalama toplam Weefim puanı, major nörogelişimsel etkilenmesi olmayan çocuklardan anlamlı olarak düşük bulunmuş, değişik düzeylerde özel eğitim gereksinimi olan çocuklarda da ek özel eğitim gereksinimi olmayan çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yenidoğan dönemindeki komplikasyonlar ya da ailenin sosyoekonomik durumu değil, ancak çocuğun o andaki sağlık durumu ile ilgili ailenin algısı Weefim puanları ile korelasyon göstermektedir (104).

2.6. PREMATÜR BEBEKLERDE NÖROGÖRÜNTÜLEME VE NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLAR

2.6.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Tarihçe

Beyin MRG 1980'lerden sonra araştırma ve klinik alanında sık kullanıma girmiş ancak MR metodlarının yenidoğan beyin hasarını saptamak üzere optimizasyonu ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine yakın MR ünitelerinin kurulması ile prematür bebekler ve çocuklarda kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır.

MR bir manyetik alanda radyofrekansları ile hidrojen atomlarındaki değişikleri saptayarak görüntü çıkaran bir teknolojidir. Beyin gibi kemiklerin arasına gizlenmiş ve dışarıdan muayenesi, dinlenmesi, dokunulması mümkün olmayan organlar için görüntüleme çok önemlidir. MR, beyin yapılarını diğer yöntemlere göre (Bilgisayarlı tomografi(BT), PET...) oldukça detaylı gösterdiğinden en fazla tercih edilen ve en yararlı yöntemdir. Beyindeki milimetrik boyuttaki lezyonları bile gösterebilir. Özellikle beyin sapı ve beyincik hakkında en detaylı bilgiyi veren hassas bir tetkiktir.

MRG'nin beynin invazif olmayan bir şekilde görüntülenmesini sağlaması nedeni ile çocuk nörolojisinde kullanımı da oldukça yaygındır. On yıllardır, MRG sadece sedasyon altında anestezi ile yapılabilmekteydi. Sedasyon olmadan MRG başladıktan sonra kullanımı daha da yaygınlaşmıştır (105). Gelişmekte olan beyinde ki değişikliklerin gösterilmesi alanında da çok hassas bir araç olup

prematüre bebeklerde beyinde özellikle de beyaz cevherdeki hasarın tespitinde KUS'den daha duyarlı bir yöntemdir (106, 107).

2.6.2 MRG ile saptanan lezyonlar

Sadece fontanelden görüntü alınan KUS ile karşılaştırıldığında, MRG beynin anatomik yapısı ve hasarını daha geniş bir çerçevede tam olarak gösterir. Son yıllarda prematür bebeklerin nörolojik gelişimi, prognozun tahmininde kullanılmaktadır. Örneğin prematür bebeklerde, MRG 'deki serebellar hasar motor, bilişsel ve davranışsal alanda bozuk gelişim basamakları ile ilişkilendirilmektedir (108,109). Serebellum KUS ile mastoid fontanel yoluyla görüntülenebilirken MRG ile nöromotor gecikmeyi predikte edebilen serebellar lezyonun topografisi ve supratentoriyal hasar daha ayrıntılı olarak saptanabilmektedir 109). Barkovich ve Sargent bir grup prematür bebekte asfiksi sonrası talamik, bazal ganglia ve beyin sapı anormallikleri tanımlamışlardır (110). Otörler hasarın BT, MRG ve KUS ile tespit edilebileceğini ancak KUS bulgularının geçici olduğunu belirtmişler. Bir çok çalışmada seri KUS ile bazal ganglia ve talamik hiperekojenite saptanmış ancak bu görüntülerin klinik korelasyonu yapılamamış (111,112,113). Bazal ganglia hasarı MRG ile daha açık olarak saptanabilmekte ve bulguların klinik korelasyonu daha net yapılabilmektedir (114,115). Son yayınlarda, prematür bebeklerde bazal ganglia ve talamusun kalitatif, kantitatif ve hacim ölçümleri ile motor, bilişsel ve davranışsal gelişim arasındaki korelasyon gösterilmiştir (115,116).

Beyaz Cevher Lezyonları

KUS ile kistik PVL ve periventriküler beyaz cevher kaybına bağlı ventrikülomegali gibi ağır beyaz cevher hasarı saptanabilir. Ancak KUS difüz beyaz cevher hasarı veya "minör" beyaz cevher lezyonlarını MRG kadar iyi saptayamaz. Maalouf ve ark. KUS ve MRG karşılaştırma çalışmalarında prematür bebeklerde KUS de saptanan IVH'nin MRG deki IVH'yi, KUS de saptanan büyük beyaz cevher ekojenitesinin MRG'deki hemorajik parankimal hasarı veya punktat hemorajiyi gösterebildiğini bildirmişlerdir. Çalışma sonucunda, KUS ile MRG nin beyaz cevher lezyonlarını saptama alanında çok da korele olmadıklarını göstermişlerdir (117).

Prematür bebeklerdeki nonkistik beyaz cevher hasarı ileri yaşlarda azalmış serebellar hacim, azalmış kortikal ve derin gri madde hacmi ile ilişkilendirilmektedir (118-122). Bölgesel beyin hacmi azalması da uzun dönemde kötü bilişsel sonuçlar ile korele bulunmuştur (123,124). Son yıllarda, gelişmekte olan prematür beyinde beyaz cevher ve gri madde azalması son derece ilgi çeken araştırma alanları olmuştur.

Gelişen beyaz cevherdeki prooligodendoglial hücreler hipoperfüzyon ve lokal veya sistemik sitokin-bağıntılı hasara hassastır (125-128). Bazı araştırmacılar gri cevherdeki direk sitokin hasarının gri cevher hacim kaybından sorumlu olduğunu savunmaktadır (129). Esas önemli etken ise bağlantıda azalmaya neden olan mekanizmalardır. Prematür bebeklik dönemi hızlı aksonal büyüme ve uzamanın olduğu ve bu aksonların iskemi gibi direk hasara çok hassas olduğu bir dönemdir. Bu dönemde aynı zamanda oligodendrolial hasar ve kayba sekonder indirek hasar da görülebilir. Prematür dönemde fazla sayıda olan

subplate nöronlar kortikal ve subkortikal hedeflere olan aksonal bağlantılar için geçiş noktaları olabilir ve hasara çok yatkındır (130-133). Beynin hassas olduğu bu dönemde bağlantıların azalması nöronal diferansiasyon ve ardından gri madde büyümesini bozabilir.

2.6.3 MRG bulguları ve nörogelişimsel sonuçlar

Birçok çalışma MRG'nin KUS ile sağlanan bilgilere ek tamamlayıcı prognostik bilgiler sağladığını göstermiştir. 40.gestasyon haftasında çekilen MRG de intraventriküler hemoraji (IVH) ve ilişkili unilateral hemorajisi olan bebekler de 12-24. ayda hemipleji geliştiği, MRG de normal simetrik myelinizasyonu olanların ise nöromotor gelişiminin normal olduğu görülmüştür (134). Erken dönemde (hayatın ilk 4 haftasında) çekilen MRG'de unilateral parankimal hemoraji saptanan bebeklerin sonraki görüntülemelerinde ek kistler, punktat beyaz cevher lezyonları veya posteriyor fossa lezyonları saptanmış ve bu bulguların hiç birisinin direk nöromotor gelişimi predikte edemediği sonucuna varılmıştır (135). Ancak son yapılan bir çalışmada 40. gestasyon haftasında çekilen MRG'de T1 de hiperintensite veya periventriküler bölgede kist, T1 görüntülemede korona radiatada hiperintensite saptanan bebeklerin düzeltilmiş 3-5 yaşında nöromotor ve fonksiyonel bulgularının normal olduğıu gösterilmiştir (136). Aynı bölgedeki MRG lezyonlarının ağırlığı ile motor bozukluğun ağırlığı paralel bulunmuştur. Bütün bu nedenlerle prognostik açıdan ayrıntılı ve anatomik bölgeye spesifik görüntüleme yapılması sonuçları optimum hale getirecektir.

Yakın zamana kadar, beyin gelişimi ve maturasyonu ile ilgili bilgiler daha çok patolojik çalışmalar ve beyin konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme

çalışmaları ile sınırlı idi. Ancak son yıllarda bir çok değişik in vivo MRG teknikleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu yeni yöntemler sayesinde sadece beyin makroyapısını gösteren önceki sınırlı çalışmalardan farklı olarak beyin mikro yapısı da daha iyi incelenebilmektedir.

2.6.4 Prematürelikle ilişkili serebral yapısal bozukluklar

Prematüreliği ilişkin görülen majör doku lezyonları olan hemorajik parankimal infarkt ve PVL sıklığı son yıllarda azalmıştır. Prematüreliğe bağlı bildirilen en sık kalitatif anomaliler;

(1) T2 ağırlıklı MRG serilerinde diffüz aşırı yüksek sinyal intensitesi (137,138) ve difüzyon ağırlıklı incelemelerde artmış ADC değerleri (139) şeklinde görülen **kistik olmayan beyaz cevher hastalığı**

(2) Anormal kortikal gelişim (138,140) ve

(3) **Lateral ventriküllerde genişleme** (124,137,141,142)

(4) **Korpus kallozumda incelmedir (144,145)**

Bu fokal olmayan morfolojik anomaliler sıklıkla sessiz seyreder ve ancak bilgisayar destekli MRG teknikleri ile saptanabilir.

Serebral beyaz cevherde nitel değişiklikler çok yaygın olup, %70'e varan oranda anormallikler görülürken %20'sinde çok ağır değişiklikler olur (138). **Prematür bebeklerde 38-40. haftalarda çekilen MRG 'de görülen beyaz cevher anomalileri diğer perinatal faktörlerle karşılaştırıldığında 2 yaşındaki nörogelişim açısından en kuvvetli bağımsız prognostik faktördür. Orta –ağır beyaz cevher hasarı olan çocukların normal çocuklara oranla 3 kat fazla ağır bilişsel bozukluk ve 9 kat fazla serebral palsi geliştirme riski bulunmaktadır**

(146). Ek olarak, prematürelerin %50'sinde görülen giral gelişimde kalitatif gecikme durumunda da ağır bilişsel gecikme, motor gelişim geriliği ve serebral palsi riski 4 kat artar. Nörogelişimsel bozuklukların erken tanınmasında kalitatif MRG bulguları diğer klinik ve görüntüleme ölçeklerine göre çok daha iyi belirteçlerdir ancak sonuçlar halen tam açık değildir.

2.7. VOLUMETRİK BEYİN MR GÖRÜNTÜLEMELERİ

Son zamanlarda konvansiyonel MRG yanında geliştirilmekte olan hacimse lanaliz, DTI ve yeni yüzey morfometri dayalı (SBM) yöntemler gelişmekte olan beynin değerlendirilmesinde yeni yaklaşımlar sağlamıştır.

Doku hacimlerinin MRG yöntemi ile ölçümüne dair çalışmalar, ilk olarak manuel ölçümler ile (147) başlamış ve daha karmaşık otomatik segmentasyon analizlerine kadar geliştirilmiştir (148,149,150,151). Segmentasyon yöntemi; MR sinyal intensitesi ve beyin içindeki doku dağılımının gri cevher, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi vokseller şeklinde sınıflandırılması sistemine dayanmaktadır(152). Yapılan çalışmalar volumetrik MRG tekniğinin, yaşamın ilk yılında beyin hacminde ki hızlı büyümeyi göstermek açısından çok tutarlı ve duyarlı bir teknik olduğunu göstermiş (153,154) ve bu sonuçlar patolojik çalışmalar ile desteklenmiştir. Volumetrik MRG çalışmaları doku hacimlerinde hayat boyu gözlenen değişiklikleri de güvenilir bir şekilde göstermektedir (155).

MRG alanındaki bu gelişmeler ;

(i) Yenidoğan döneminde yoğun bakım ünitesinde maruz kalınan etkenlere bağlı olarak değişen beyin yapısı ve prognoz arasında korelasyonu

göstererek mevcut yenidoğan yoğun bakım ünitesi(YYBÜ) klinik uygulamalarını geliştirilmesi

(ii) Erken müdahaleden en fazla fayda sağlayacak bebeklerin ve çocukların saptanarak erken tedavi stratejilerinin geliştirilmesi ve

(iii) Serebral bölgelere özgü nöroprotektif ajanların geliştirilmesi konusunda katkıda bulunacaktır.

2.7.1. Kantitatif volumetrik beyin MRG ve yapılan çalışmalar

Maturasyonun 29 ve 40. gestasyon haftaları arasında serebral dokudaki hacim değişiklikleri beyin MR doku segmentasyon yöntemi kullanılarak tanımlanabilmektedir (156). Daha önceki veriler çocukluk çağında prematürelerin term doğanlara göre kortikal gri madde hacimlerinde anlamlı derecede bölgesel azalma olduğunu göstermiştir (121,123). Inder ve ark yaptıkları çalışmada, Volumetrik MRG'de beyaz cevher lezyonu olan prematür bebeklerin (<1500 gr ve <32 hafta) zamanında doğanlara göre kortikal gri cevher hacmi %17($p < 0.001$) ve myelinli beyaz cevher hacminin %25($p = 0.01$) daha küçük olduğu saptanmıştır (118).

Bu verilerden farklı olarak Inder ve ark. term doğan orta- ağır özürlü bebeklerle özürlü olmayan prematür bebeklerle karşılaştırarak 1 yaşında yaptıkları volumetrik MRG ve nörogelişimsel değerlendirme çalışmasında prematürelerde kortikal gri madde hacimlerinin anlamlı olarak daha küçük olduğu gösterilmiştir (118). Okul çağındaki prematür bebeklerde yapılan volumetrik MRG çalışmalarında prematürelerin, **daha küçük korpus kallozum** (123, 157),

hipokampus (158) bazal ganglia (123), ve **amygdala**(123) ve **lateral ventriküllerde genişleme** (158) olduğu bildirilmiştir. Bütün bu veriler prematür doğan çocukların serebral yapısal gelişiminin değişikliğe uğradığını göstermektedir. Daha önceki çalışmalarda serebellum, hipokampus, tüm beyin, kaudat nukleus ve beyaz cevher ve gri cevherde bölgesel hacim azalması ve nöropsikolojik bozukluklarla ilişkisi bildirilmiştir (Tablo 5). Örneğin; (a) **hipokampal hacimde azalma bellek ve öğrenme bozuklukları (**159**); (b)korpus kallozum hacimleri bozulmuş sözel akıcılık (**157**); ve (c)sensori-motor ve temporal lob hacminde azalma düşük ZB** (123) ile ilişkili bulunmuştur. Bütün bu bulgular, prematür doğan çocuklarda MRG de volumetrik anomalilerin klinik korelasyonun da olduğu ve hem bilişsel hem de davranışsal etkileri olduğunu göstermiştir. Ancak literatüre bakıldığına yapılması zor olan bu çalışmaların sayısının oldukça az olduğu dikkat çekmektedir.

Abernethy ve ark ÇDDA doğan çocuklardaki öğrenme güçlüğü, dikkat eksikliği ve dispraksinin yenidoğan dönemindeki beyin hasarından çok bu çocuklardaki kaudat nukleus ve hipokampustaki hacim değişiklikleri ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (160). Aynı ekibin diğer bir çalışması sonucunda da 32 haftadan küçük doğan 7 yaşındaki çocuklarda düşük ZB puanı kaudat nukleus hacmindeki azalma ile korele bulunmuştur (161).

Allin ve ark. çok erken doğan prematürelerde serebellum hacmi ile bilişsel fonksiyonların ters olarak korele olduğu ve motor nörolojik bulgular arasında ilişki bulunmadığını gözlemişlerdir (162). Yine bu çocukların serebellum hacimleri ile WÇZÖ-R-R, Kaufman Çocuk Değerlendirme Bataryası ve

Schonnel okuma testi sonuçları arasında korelasyon olduğunu göstermilerdir. Çalışma sonucunda çok erken doğan çocuklardaki bilişsel bozuklukların altta yatan serebellar anormallikler ya da küçük serebellum hacmi ile bağlantılı olabileceğini belirtmişlerdir (162).

Isaacs ve ark. prematür ve ÇDDA çocukların bilateral hipokampal hacimlerinin term doğanlara göre küçük olduğunu bulmuşlar. Daha küçük hipokampus hacimlerinin bellek ve matematik alanında ki test skorları ile ters ilişkili bir bağlantısı olduğunu göstermişlerdir. (159). Araştırmacıların Voksele dayalı morfometrik(VDM) MR görüntülemeyle 30.gestasyon haftasından önce doğan 7.5- 8 yaşındaki çocuklarda düşük ZB puanlarının temporal ve parietal lobda daha fazla beyaz cevher ve daha az gri cevher miktarı ile korele olduğunu göstermişlerdir (163).

Peterson ve ark yaptıkları vaka kontrol çalışmasında 25 tane 8 yaşındaki preterm çocuk ile 39 term kontrol çocuklarda kortikal loblar, ventriküler sistem, serebellum, bazal gangliya, korpus kallosum, amigdala ve hipokampus hacimleri Volumetrik MR ölçümleri ile karşılaştırmışlar. Bölgesel kortikal hacimler, en belirgin olarak duyumotor bölgelerinde olmak üzere premotor, midtemporal, parieto-oksipital korteks hacimleri prematür çocuklarda anlamlı derecede daha küçük bulunmuş. Sensorimotor ve midtemporal korteks hacimleri; sözel ve performans ZB puanları ile korele bulunmuş (123).

Reiss ve ark. prematür doğan erkek çocuklarda beyaz cevher hacminin kontrol grubuna göre anlamlı olarak küçük olduğunu göstermişler. Kız prematürelerde ise anlamlı bir fark gösterilememiş. Bu çalışmada DDA olan

prematürelerde beyaz cevher hacimlerianlamlı olarak küçük bulunmuş. Gelişmekte olan beyinde cinsiyetinde bölgesel beyin hacminde etkili olduğu belirtilmiş (164).

Stewart ve ark. yaptıkları volumetrik MRG çalışmasında 33 hafta altında doğan prematürelerde korpus kollozumda incelme, ventriküler genişleme ve parankimal lezyon sıklığında artış olduğunu göstermişler. Bu prematürelerin adolesan dönemde nörobilişsel ve davranışsal bozukluklar saptanmış (165). Korpus kallozumun gelişimi esnasında hasara uğraması ile bir çok nöropsikolojik performans bozukluğu ortaya çıkmaktadır. 14-15 yaşına gelmiş 33 hafta altında doğan 72 prematür çocukta term doğanlara göre korpus kallozumun daha ince olduğunu ve bu inceliğin de sözel ZB ve sözel akıcılık performansı ile ters korele olduğunu saptamışlardır.

Tablo 6: Prematür doğan çocuk ve adolesanlarda yapılan Volumetrik MRG ve nörobilişsel değerlendirme çalışmaları

Kaynak	Olgular	Morfolojik anormallik	Nöropsikiyatrik korelasyon
Abernethy ve ark.	87 Çok düşük doğım ağırlıklı adolesan (15-16 yaş) ve 8 yaş kontrollü term yenidoğan	Düşük sağ kaudat ve sol hipokampus hacmi	Düşük ZB puanı
Abernethy ve ark.	32 haftadan küçük doğan 105 çocuk (7 yaş)	Total beyin hacmine oranla düşük bilateral kaudat nukleus hacmi	Düşük ZB puanı
Allin ve ark.	Gestasyon yaşı 33 haftadan küçük olan 67 adolesan ve 50 tane yaş kontrollü zamanında doğan çocuk	Düşük serebellar hakim	WÇZÖ-R, Kaufman ABC ve Schonnel okuma testinde düşük skor
Isaacs ve ark	13 yaşında Gestasyon yaşı 30 haftadan küçük 11 çocuk ve 8 tane yaş kontrollü term doğan çocuk	Düşük bilateral hipokampal hacim Global beyin hacminde fark yok	Günlük bellek görevlerinde bozukluk
Isaacs ve ark	30. gestasyon haftasından önce doğmuş, matematik öğrenme bozukluğu olan 12 adolesan ve kontrol grubu	Sol intraparietal sulkusda azalmış gri madde	Matematik hesaplarında bozukluk
Isaacs ve ark	Çizgi oryantasyon bozukluğu olan 11 ÇDDA adolesan ve 11 ÇDDA kontrol	Sağ ventral ekstrastriatal kortekste anormallik	Çizgi oryantasyon görevinde bozukluk
Isaacs ve ark	Normal nörolojik muayenesi olan 30. gestasyon haftasından önce doğan 65 adolesan	1. Frontal ve temporal lob hacimlerinde kayıp 2. Oksipital ve temporal lob hacimlernde azalma	1. Çocukluk ve adolesan dönem arasında sözel ZB da düşüklük 2. Çocukluk ve adolesan dönem arasında performans ZB da düşüklük
Peterson ve ark	8 yaşında 25 prematür ve 39 term doğan kontrol	Sensorimotor ve mdtemporal korteks hacminde azalma	Düşük ZB puanı
Reiss ve ark	Prematür doğmuş 8 yaşında 65 çocuk ve 31 tane yaş kontrollü term doğmuş çocuk	Prematür erkeklerde beyaz cevher hacminde azalma Hr iki cinciyettede azalmış gri madde hacmi	4,5 ve 8 yaşında kızlarda düşük ZB puanı ile korele olan kortikal gri madde hacminin tüm beyin hacmine oranında azalma
Stewart ve ark	33. gestasyon haftasından önce doğmuş 72 adolesan ve 21 tane yaş eşleşmeli term doğmuş kontrol	Korpus kallozumda incelme, ventriküllerde genişleme,Beyaz cevher anomalileri parankimal lezyonlar	Rutter davranış skalasında anormal yüksek skorlar

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu grubunun seçimi

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Bölümünde doğan veya başka bir merkezde doğup hastanemize transport edilen Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yattıktan sonra sonra Yenidoğan ve Çocuk Nöroloji polikliniklerinde izlenen gestasyon haftası 30 ve altında olan ve düzeltilmiş yaşları 9 olan 19 çocuk dahil edilmiştir. Olgulara ve ebeveynlerine çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntem sözel olarak anlatılmış, ebeveynlerine çalışma ile ilgili aydınlatıldıklarına dair bilgilendirilmiş olur formu imzalatılmıştır. Bu tez çalışması, hastanemiz etik kurulu tarafından alınan kararla etik açıdan uygun görülmüş ve onaylanmıştır.

Dahil edilen olguların çalışmaya alınması için aşağıdaki belirleyiciler kullanılmıştır:

1. Gestasyon haftası 30 ve altında olup GÜTF Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde izlenmiş olması,
2. Yaşlarının 9 olması ,
3. Ailenin araştırmaya yazılı onam ile gönüllü olarak katılması,
4. MR işlemine uyum sağlayamayacak kadar yoğun Klostrofobi veya tik bozukluğu olmaması

3.2. Kontrol grubunun seçimi

Çalışmanın kontrol grubu, araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılan ve katılmaya gönüllü olanlara bilgilendirilmiş olur formu kendi ve

ailelerine imzalatılan 18 çocuktan oluşmaktadır. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş, cinsiyet, sınıf yönünden benzer zamanında doğmuş çocuklardan oluşturulmuştur. Kontrol grubu, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Nöroloji Polikliniğine baş ağrısı, baş dönmesi, okul uyum sorunları ya da benzeri danışmanlık gerektiren sorunlarla başvuran ancak herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik bozukluk göstermeyen olgular arasından oluşturulmuştur. Hasta grubu ile aynı klinik, nöropsikolojik ve radyolojik yöntemler kontrol grubuna da uygulanmıştır.

3.3. Uygulamalar

Çalışma grubunu oluşturan prematür bebeklerin prenatal, natal ve postnatal dönemlerine ait risk faktörleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi bilgisayar veri tabanından ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi kayıtları incelenerek elde edilmiştir. Olguların Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ve Çocuk Nöroloji izlem dosyaları çıkarılmış, dosya kayıtlarından, yenidoğan dönemi ve sonrasında izlemlerini yapan hekimlerinin kayıtlarından elde edilen adres ve telefon numaraları yolu ile hastaların tümüne ulaşılmaya çalışılmıştır. Randevudan önce, araştırma ile ilgili bilgiler sözel olarak, okunarak verilmiştir. Olgular, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Çocuk Nöroloji Polikliniği önünde araştırmayı yürüten hekim tarafından karşılanmıştır. Araştırma hakkında ailelere ayrıntılı bilgi verilmiş ve aydınlatılmış yazılı onamları alınmıştır.

İlk değerlendirme, çalışmayı yürüten hekim tarafından yapılan öykü, fizik ve nörolojik muayeneyi içermektedir. Bu görüşmede araştırmaya özel hazırlanmış "Hasta veri formu" doldurulmuştur. Bu form ile çocukla ilgili akademik bilgiler, geçmiş nörolojik ve psikiyatrik öykü, sosyoekonomik durum, kardeş sayısı, aile yapısı, anne-baba eğitim durumu, meslekleri sorgulanmıştır.

İkinci ve üçüncü görüşmelerde Çocuk psikoloğu tarafından nöropsikolojik testler yapılmıştır. Nöropsikolojik testler birbirini takip eden olgular arasında dönüşümlü olarak değişen bir sırayla yapılmıştır. Bir seansta WÇZÖ-R-R ve Stroop Testi, diğer seansta ise WKET ve Raven testi uygulanmıştır. Nöropsikolojik test uygulamaları sakin, iyi aydınlatılmış, sessiz bir odada olgu ile yalnız gerçekleştirilmiştir.

Bu işlemlerden sonra 35 dakika süren MRG görüntüleme işlemi uygulanmıştır. Uygulama sırasında işlemi tolere edemeyen olgularda işlem hemen sonlandırılmış ve bu olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Olguların takibinde halen Gazi Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hast. Yenidoğan ve Çocuk Nöroloji polikliniğinde devam edilmektedir.

3.4. Veri Toplama Araçları

3.4.1. Klinik ve tanısal değerlendirme araçları

Hasta veri formu: Bu çalışma için hazırlanmış olup olgu ve kontrol grubundaki çocukların kendileri ve ebeveynleriyle beraber dodurulmuştur. Bu formda olguya ait bilgisayar kayıtları ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yattığı döneme ait bilgiler (gestasyon yaşı, üreme tekniği, respiratuar distres sendromu(RDS), preeklempsi, eklempsi, enfeksiyon, sepsis,

küvözde kalış süresi, O_2 alma süresi, APGAR skorları, ventilatör tedavisi alıp almadığı, ventilatör de kalma süresi, annenin gebelik yaşı, biliniyorsa prematürite nedeni, hastanede yatış süresi) sorgulanarak kaydedilmiştir. Ayrıca olguların geçmiş nörolojik ve psikiyatrik tanıları, geçmişte kullandığı ilaçlar, kardeş sayısı, aile tipi, anne baba ile ilgili sosyodemografik bilgiler (yaş, eğitim durumu) bu formda sorgulanmıştır.

3.4.2. Kullanılan nöropsikolojik değerlendirme araçları

1. WECHSLER ÇOCUKLAR IÇIN ZEKÂ ÖLÇEĞİ-YENİDEN GÖZDEN GEÇİRİLMİŞ (WÇZÖ-R) (WECHSLER INTELLIGENCE SCALE FOR CHILDREN- REVISED/WÇZÖ-R)

Araştırmada yer alan çocukların zeka düzeylerini belirlemek amacıyla kullanılan Wechsler Çocuklar İçin Zeka Ölçeği 1949 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş (166) 1974 yılında gözden geçirilmiş form (WÇZÖ-R; Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised) oluşturulmuştur (167).

WÇZÖ-R; Sözel ve Performans olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Sözel Zeka Bölümü: Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Kelime Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizileri alttestlerinden; Performans Zeka Bölümü ise: Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirent alttestlerinden oluşmaktadır. Ancak, WÇZÖ-R'ın uygulama formunda Sayı Dizisi ve Labirent alttestleri dışarıda bırakılarak değerlendirmenin 10 alttest üzerinden yapılması; bu iki alttestin diğer alttestlerin uygulanmasının uygun olmadığı durumlarda verilmesi önerilmektedir. Ayrıca, 12 alttestin Toplam Zeka

Bölümü'nü oluşturmak amacıyla bir araya getirildiği koşulda yaş grubuna göre zeka bölümünün yükseleceği belirtilmiştir.

Araştırmada, WÇZÖ-R'ın tüm alttestleri uygulanmıştır. Zeka bölümlerinin hesaplanmasında ise ülkemiz kliniklerinde yaygın bir uygulama olduğu için Sözcük Dağarcığı ve Labirent alttestleri dışlanarak 10 alttest kullanılmıştır. WÇZÖ-R'da Sözel alttestlerden (Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Yargılama ve Sayı Dizisi) elde edilen standart puanların toplamı ile bireyin Sözel Zeka Bölümü (SZB), Performans alttestlerden (Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme ve Şifre) elde edilen standart puanların toplamı ile Performans Zeka Bölümü (PZB); Sözel ve Performans puanların toplanmasıyla da Toplam Zeka Bölümü (TZB) elde edilmiştir.

WÇZÖ-R'ın, Sözel ve Performans zeka bölümlerini belirlemede kullanılan alttestlere ilişkin bilgiler aşağıda verilmektedir.

WÇZÖ-R SÖZEL BÖLÜM

Genel Bilgi: Kolaydan zora doğru sıralanmış kişinin yaşadığı kültürde öğrenebileceği 30 sorudan oluşan bir alttesttir. Katılımcının yaşına uygun sorular, kolaydan zora doğru sırasıyla okunur ve çocuktan her soruya cevap vermesi beklenir. Arka arkaya beş başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin, öğrenme yoluyla kazanılan genel kültür dağarcığı ile dili kullanma ve konuşma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir.

Benzerlikler: Somuttan soyut kavramlara doğru giden ve iki kavramın ne yönden benzediğini soran açık uçlu 17 sorudan oluşmaktadır. Sorular okunur ve

çocuğun her bir soruda iki kavramın ne yönden birbirine benzediğini belirtmesi istenir. Arka arkaya üç başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin kavramsal ve mantıksal ilişki kurma becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir .

Aritmetik: Kolaydan zora doğru ilerleyen, basit aritmetik işlem gerektiren, akıldan çözülmesi istenen 18 sorudan oluşur. İlk 15 problem çocuğa okunur. Son 3 soru ise yazılı olarak gösterilir ve çocuktan bunları yüksek sesle okuması istenir. Çocuktan her bir problemi kağıt kalem kullanmadan, sınırlı bir sürede cevaplaması beklenir. Arka arkaya dört başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin temel aritmetik bilgisini, soyut sayısal kavramlar üzerinde akıl yürütme becerisini, sözel bellek kullanımını, dikkati yoğunlaştırma ve çeldiricilerden kurtulabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir.

Sayı Dizisi: Uzunluğu gittikçe artan sayı dizilerinden oluşan iki aşamalı bir alttesttir. Sayıların kısa süreli bellekte tutulmasını gerektirir. Deneğe, ikili sayı dizilerinden başlayıp dokuzlu sayı dizisine kadar gittikçe artan maddeler saniyede bir temposunda olacak şekilde okunur. Deneğin maddeyi birinci bölümde düzden, ikinci bölümde tersten tekrarlaması istenir. Arka arkaya iki başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin kısa süreli belleğin kapasitesini, dikkat ve bellekte anında tersine çevirebilme yetisini ölçtüğü kabul edilmektedir

Kelime Dağarcığı: Bu alttest 36 kelimeden oluşan bir kelime listesinden oluşmaktadır. Kelimeler somuttan soyuta doğru sıralanmıştır. Her bir kelime deneğe sırasıyla okunur. Çocuktan her kelimenin ne anlama geldiğini açıklaması istenir. Arka arkaya beş başarısızlık olduğunda test kesilir. Alttestin sözcük bilgisini, dil gelişimini ve sözel akıcılık yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir.

Yargılama: Kişinin bazı sosyal durumlarda ne yapması gerektiğini sorgulayan 17 sorudan oluşan bir alttesttir. Her bir soru çocuğa okunur ve soruyu düşünüp yanıtlaması istenir. Arka arkaya beş başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestte pratik bilgi, sosyal yargılama, soyut düşünme, bilgilerini organize etme ve sosyal yaşama uyum becerilerinin ölçüldüğü kabul edilmektedir.

WÇZÖ-R PERFORMANS BÖLÜM

Resim Tamamlama: Önemli bir kısmı eksik olan 26 resimden oluşan bir alttesttir. Çocuktan, resimlerdeki eksik kısımları bulması istenir. Arka arkaya dört başarısızlık olduğunda test kesilir. Alttestin çevresel uyarıcıları algılama kapasitesini, çevreye ve ayrıntılara duyulan ilginin düzeyini, görsel uyanıklığın ve belleğin gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir.

Resim Düzenleme: Bu alttest, toplam 12 maddeden oluşmaktadır. Her madde için karışık düzende resimler gösterilir ve çocuktan resimleri bir öykü anlatacak şekilde düzenlemesi istenir. Arka arkaya üç başarısızlık olduğunda test kesilir. Bu alttestin neden-sonuç ilişkilerini kavrayabilme ve sentez yapma yeteneği, sosyal süreçleri tahmin etme, planlama gücü ve espri yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir.

Küplerle Desen: İkişer yüzleri beyaz, kırmızı ve kırmızı-beyaz ile boyanmış küplerden ve desen resimlerinden oluşan bir alttesttir. On bir maddeden oluşmuştur. Denekten küplerle, önüne konan desenin aynısını o madde için gereken sürede yapması istenir. Alttestin performans hızını, görsel-algı motor koordinasyon yeteneğini, sözel olmayan yargılama becerisini, üç boyutlu

düşünebilme ve algısal örgütleme kapasitesini ölçtüğü kabul edilmektedir.

Parça Birleştirme: Bu alttest, parçalara ayrılmış şekillerin bulunduğu dört maddeden oluşmaktadır. Çocuktan her madde için gereken sürede parçaları birleştirmesi istenmektedir. Parça Birleştirme alttestinin dört maddesi de uygulanmaktadır. Alttestin; parçadan bütüne gitme yeteneğini, algısal örgütleme kapasitesini, algı hızını, deneme-yanılma yöntemini kullanma becerisini, üç boyutlu düşünebilme, iç-görü ve sezgi gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir.

Şifre: Anahtar bir örnek üzerinde 6-7 yaşındaki çocuklara şekiller, 8 yaş ve yukarısındaki katılımcılara sayılar gösterilir. Daha sonra alttest çocuğa bu sayı veya şekiller altında işaretlerin olduğu bölüm boş bırakılarak sunulur ve çocuktan boş yerlere uygun işaretleri anahtar örnekten bularak yerleştirmesi istenir. Testin uygulama süresi 2 dakikadır. Alttestin sebat derecesi, yeni durumlara uyum yapabilme gücü, görsel-motor koordinasyon, ince motor koordinasyon ve hız ölçtüğü kabul edilmektedir.

Labirentler: Kağıt üzerine çizilmiş giderek karmaşıklaşan labirentlerden oluşan dokuz maddeden oluşan bir alttesttir. Denekten her bir şekil içindeki labirentte çıkış yolunu kalem kullanarak bulması istenmektedir. Zaman sınırlaması vardır. Alttestin görsel-motor koordinasyon, ince motor beceri hızı, planlama ve zamanı etkin kullanabilme becerisini ölçtüğü kabul edilmektedir.

2. STROOP TESTİ TBAG FORMU

Stroop Testi ilk olarak Stroop tarafından bir deneysel görev olarak geliştirilmiştir (168). Stroop etkisi kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk farklı olduğunda elde edilmektedir. Eğer kelimenin

yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk aynı değilse, bunlar arasında bir çelişki varsa, renk söyleme zamanı, renk ve kelimenin aynı olduğu duruma göre uzar. Stroop bozucu etkisi, işte bu gecikmeyle ilgilidir. Etki, renk söylemeye odaklanan bireyde aynı zamanda da renk ismini okuma eğiliminin bulunmasından kaynaklanır (169). Stroop bozucu etkisi (interference) da bilinen bu olay da bilinen bu olay, renk isimlerini söylemenin, renkleri ifade eden kelimeleri okumadan daha uzun zaman almasından kaynaklanmaktadır (170).

Glaser ve Glaser da Stroop testlerinin renk söyleme ve okuma dışında seçici dikkati (selective attention) ölçtüğünü belirtmiştir (171). Testin dikkatle ilişkisi, Helmstaedter, Kemper ve Elger tarafından epilepsi hastaları üzerinde yapılan çalışmada da elde edilmiştir (172). Bu çalışmada Stroop testinden elde edilen süre puanları, dikkat ve psikomotor hız olarak adlandırılan faktörü değerlendirmiştir.

BİLNOT Bataryası kapsamında yer alan Stroop Testi TBAG Formu, özgün Stroop Testi (166) ile Victoria Formunun (173) birleşiminden oluşturulmuştur. Oluşturulan bu yeni formda, projeyi destekleyen TÜBİTAK Temel Bilimler Araştırma Grubuna ithafen Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir.

Stroop Testi TBAG Formu 14.0 cm. x 21.5 cm. boyutlarında dört beyaz karttan oluşmaktadır. Kritik yeri 2. kartın okunduğu kısımdır. Bu sırada denek renk ismi olan kelime rengini söylemeye çalışır ama her renk, kendinden farklı renklerle yazılmıştır. 4.kartın beş kez okunduğu test sırasında mümkün olduğunca hızlı şekilde okuyan deneğin kartı okumayı bitirme süresine bakılır. Böylece 5

tane süre puanı (STROOP1-5) elde edilir. Renk ismi olan kelime renginin söylendiği kısım(5. bölüm) süre puanından, Şekil renginin söylendiği kısım (3. bölüm) süre puanının çıkarılmasıyla Fark 3 puanı elde edilir ve bu puan bozucu etkinin (Stroop etkisi) belirlenmesinde önemlidir. Stroop testi, frontal lob ve pek çok beyin bölgesi ile yakından ilişkilidir. Seçici dikkat, odaklnamış dikkat, tepki ketlemesi (response inhibition), bozucu etkiye direnç (interference control) ve bilgi işleme hızı pek çok bilişsel süreç hakkında bilgi verir. Türk ilkokul çocuklarında standardizasyonu vardır (174).

Araştırmada Stroop Testi TBAG Formu, hasta ve kontrol grubunda, bozucu etkiye karşı bir kurulumu sürdürebilme gücü, seçici dikkati ve psikomotor hız gibi meydana gelen bozuklukların görünümlerini belirlemek amacıyla kullanılmıştır.

3. WISCONSIN KART EŞLEME TESTİ (WKET)

Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET; Wisconsin Card Sortıng Test) ilk olarak 1948 yılında Berg tarafından geliştirilmiş (175) ve Türk populasyonu için standardizasyonu yapılmıştır ve "Bilişsel Potansiyeller için Nöropsikolojik Test Bataryası" nda da (BİLNOT bataryası) yer almaktadır (176,177). WKET bir yönetici işlev testidir. Test, kavram oluşturma ve soyut irdeleme becerileri, çalışma belleği, dikkat ve perseveratif eğilimi ölçmektedir. WKET dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC) duyarlı bir testtir. WKET karmaşık (yönetici dikkat), özellik belirleme, perseverasyon. Çlaışma belleği, yönetici işlevler, kavramsallaştırma (concept formation), soyut düşünme ve irdeleme (abstract reasoning) gibi bilişsel süreçleri ölçer.

Ülkemize, 1993 yılında Karakaş ve Başar'ın standardizasyon çalışmaları ile kazandırılan testlerden biri olan WKET dört adet uyarıcı kartı ve 64'er adet tepki kartından oluşan iki kart destesinden oluşmaktadır. 7.0 x 7.0 cm. boyutlarındaki kartların her birinde değişik renk (mavi, kırmızı, sarı ve yeşil) ve miktarlarda (bir, iki, üç ve dört) şekiller (artı, daire, yıldız ve üçgen) bulunmaktadır. WKET'de deneğin yapması gereken görev, tepki kartlarını uygun gördüğü uyarıcı kartları ile eşleştirmektir. Uygun eşleme kategorisi renk, şekil, miktar, renk, şekil, miktar olarak sıralanmakta, art arda 10 doğru eşlemeden sonra, bir sonraki kategoriye geçilmektedir. Deneğe her tepkisinden sonra, doğru eşlemenin ne olduğu söylenmektedir. Bu testten, 13 puan hesaplanmaktadır. Çalışmamızda Toplam Tepki sayısı (WKET1), Toplam yanlış sayısı (WKET2), Toplam doğru sayısı (WKET3), Tamamlanan kategori sayısı (WKET4), Toplam perseveratif tepki sayısı (WKET5), Toplam perseveratif hata sayısı(WKET6), Toplam perseveratif olmayan hata sayısı (WKET7), Perseveratif hata yüzdesi (WKET8), İlk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısı (WKET9), Kavramsal düzey tepki sayısı (WKET10), Kavramsal düzey tepki yüzdesi (WKET11), Kurulumu sürdürmede başarısızlık (WKET12), Öğrenmeyi öğrenme (WKET13) puanları analiz edilmiştir.

Araştırmada WKET, olgu ve kontrol grubunda kavram oluşturma ve soyut irdeleme becerileri, çalışma belleği, dikkat ve perseveratif eğilim gibi özellikleri ölçmek amacıyla kullanılmıştır.

4. RAVEN STANDART PROGRESİF MATRİSLER TESTİ (RSPM)

Raven Standart Progresif Matrisler Testi (RSPM; Raven Standard Progressive Matrices) 1993'de Raven, Court ve Raven tarafından geliştirilmiştir (178). RSPM Geliştirildiği yıldan itibaren 1600 civarında araştırmaya konu olmuştur. RSMP testi erken çocukluk döneminden yaşlılığa kadar olan geniş yaş aralığı içindeki bireylere uygulanabilmektedir.

RSPM, genel zekanın en iyi yordayıcıları arasında yer almaktadır. RSPM genel yetenek testi olarak kullanılmakla beraber görsel-mekansal algı yeteneklerini ölçmek amacıyla da yaygın olarak kullanılmaktadır. Nitekim yapılan faktör analizi çalışmalarında RSPM'in genel yeteneğe ilaveten "K" faktörü olarak adlandırılan görsel-mekansal algılama yeteneğini de ölçtüğü gösterilmiştir. RSPM görsel mekansal algılama yeteneği ve irdeleme yeteneğini ölçme özelliklerinden dolayı literatürde nöropsikolojik testler arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle sağ hemisfer bilişsel işlevlerine duyarlı nöropsikolojik testler arasında sıklıkla yer almaktadır.

Genel yetenek ve görsel-mekansal süreçleri ölçen RSPM; analitik akıl yürütme, çalışma belleği, analitik irdeleme, problem çözme, düzenli düşünme, soyutlama ile zihinsel faaliyet hızını da yordamaktadır. RSMP, bu özellikleri; gerek sunum, gerekse de tepki bakımından dil ve sözel malzemeye dayanmaksızın ölçmektedir. Test bu özelliklerle ilgili yönetici işlevleri de ölçmektedir.

RSPM'nin 6-15 yaş grubundaki Türk Çocukları için standardizasyon çalışması Şahin ve Düzen tarafından yapılmıştır (179). RSPM'nin 20-55 yaş ve üzeri yetişkinler için Türk kültürüne standardizasyonu da Karakaş tarafından

BİLNOT Bataryası kapsamında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada RSPM'in Türk Formu kullanılmıştır.

Araştırmada RSPM, olgu ve kontrol grubunda irdeleme, düzenli ve doğru düşünme yeteneği, zihinsel beceri ve faaliyet hızı, genel yeteneği, görsel-mekansal süreçler ve analitik zekayı değerlendirmek üzere kullanılmıştır.

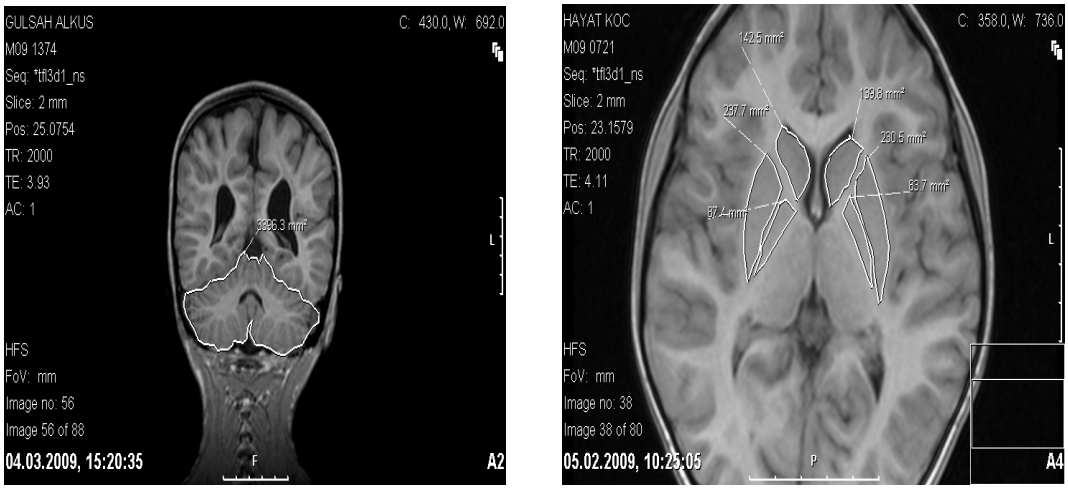
3.4.3. Volumetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme İşlemi

Tüm katılımcıların volumetrik MRG işlemi sedasyon yapılmadan Ankara İntegra Görüntüleme Merkezinde bulunan 1,5 teslalık SIEMENS Magnetom Symphony Maestro Class Manyetik rezonans cihazında yapılmıştır. Baş pozisyonu kantometal sınırlayıcılar kullanılarak standardize edildi.

Yapısal MR analizlerinde T_2 ağırlıklı görüntüde, TE: 100 msn. Uzunluğu (TR:2950), 5 mm kesit kalınlığı, 1,5 mm kesit boşluğu, 22,73, Band genişliği, 512X256'lık matriks kullanılmıştır. 20 tane kesit alınmıştır. (Fov:24, Phase Fov:0,75, ETL:8, Nex:2).

Hacim ölçme çalışması için ek sagital bir sekans elde edildi. (tekrarlama zamanı:24 msn, eko zamanı: 5 msn, 45^0 eğim, alt/üst frekans kodlama, 256X192 matriks, Fov:30 cm, kesit kalınlığı: 2mm). 124 tane kesit alınmıştır.

Hacim ölçümler tek bir kişi tarafından yapılmıştır. Biateral olmak üzere nukleus kaudatus, putamuen, globus pallidus, hipokampus, korpus kallozum ve serebellum hacimleri ölçülmüştür.



Resim 1: Prematür çocuklardan alınan volumetrik MRG kesitleri

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Tüm istatistiksel değerlendirmeler SPSS 13 Paket Programıyla analiz edilmiştir.

Nörogelişimsel ve demografik verilerin değerlendirilmesi ve incelemesinde ki-kare bağımsızlık testi, Wilcoxon testi kullanılmıştır.

Tüm değişkenlerin Histogramları SPSS yardımıyla çizilmiş, ayrıca Kolmogorov Smirnov testi ve Levene Varyansların homojenliği testi gene tüm değişkenler için uygulanmıştır. Bu üç yöntemin sonunda nöropsikolojik testlerle ilgili değişkenlerin büyük bir kısmının parametrik özellikler gösterdiği görülmüştür. Yalnız dağılım aralığı dar olan birkaç nöropsikolojik test verisi (WKET4, WKET9) kısmen parametrik olmayan dağılım gösterdiğinden testlerin analizinde parametrik testler yanında parametrik olmayan testler de kullanılmıştır.

Her iki grubun nöropsikolojik test sonuçlarının karşılaştırmasında Bağımsız Örneklemler için t-testi kullanılmıştır. Gene non parametrik dağılım gösetren veriler için Mann Whitney -U testi kullanılmıştır.

Volumetrik MRG analizlerinde her iki grup arasında karşılaştrma Mann-Whitney U testi ile yapıldı. WÇZÖ-R alt testleri, WKET testi, Stroop testi puanları ve MRG hacimleri arasındaki korelasyon analizleri Spearman korelasyon testi ile yapıldı. Anlamlılık için p değerinin 0,05 ve altında olması kararlaştırıldı.

4. BULGULAR

4.1. Olgular

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları YYBÜ'de 1 Ocak 1999 -1 Ocak 2000 tarihleri arasında doğup yatarak yoğun bakım tedavisi görmüş, gestasyon yaşı 30 haftadan küçük 34 bebekten, 5'inin eksitus olduğu, 29'unun yenidoğan yoğun bakım servisinden taburcu edildiği belirlenmiştir. Taburcu edilen bebeklerin 22'sine ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 22 çocuktan 2'sine ulaşılamamıştır Serebral palsisi olduğu telefonla öğrenilen bir olgunun ailesi çalışmaya katılamayacağını belirtmiştir. Bu araştırmanın bulguları, 19 çocuğu içermektedir.

4.2. Olgu Grubunun Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Olgu grubunun sosyodemografik özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Olguların 9'u kız (%43), 12'si erkek (%57) olup, doğum ağırlıklarının ortancası 1200 g (en düşük 850 g - en yüksek 1500 g; %25-75 aralığı: 925-1430 g), gestasyon haftalarının ortancası 30 haftadır (en düşük 26 hafta – en yüksek 32 hafta; %25-75 aralığı: 29 - 31 hafta). Değerlendirme ve MRG tarihinde olguların yaşları 6,5 - 7,9 yaş aralığında değişmektedir (ortanca 7,1 yaş). Olguların 14'ü (%67) tekizdir.

Tablo 7: Olgu grubunun sosyodemografik özellikleri

Sosyodemografik özellikler	**n (%)**
Cinsiyet	
Kız	6 (31.6)
Erkek	13 (68.4)
Doğum ağırlığı	
1000 g altı	8 (42.1)
1000-1250 g	8 (42.1)
1250 g üstü	3 (16.8)
Doğum haftası	
24 hafta	2 (10.5)
26 hafta	7(36.8)
27 hafta	3(15.8)
28 hafta	4(21.1)
29 hafta	1(5.3)
30 hafta	2(10.1)
Anne yaşı	
En düşük	19
En yüksek	36
Ortanca	28
Annenin eğitim durumu	
İlkokul mezunu	6(31.6)
Lise mezunu	8(42.1)
Üniversite mezunu	5(26.3)
Baba yaşı	
En düşük	21
En yüksek	44
Ortanca	30
Babanın eğitim durumu	
İlkokul mezunu	1(5.3)
Ortaokul mezunu	3(15.8)
Lise mezunu	8(42.1)
Üniversite mezunu	7(36.8)
Annenin çalışma durumu	
Ev hanımı	10(52.6)
Çalışıyor	9(47.4)
Babanın çalışma durumu	
İşsiz	1(5.3)
Çalışıyor	16(84.2)
Emekli	2(10.5)

4.3. Gelişimsel ve Davranışsal Sorunlar

Yapılan sistemik ve nörolojik muayene ve çocuk psikoloğıu tarafından yapılan değerlendirme sonucu saptanan saptanan nörolojik sekeller ve gelişimsel sorunlar ve davranış sorunları Tablo 7'de gösterilmiştir. Yapılan ayrıntılı nörolojik muayene ile 19 olgudan 1'inde majör nörolojik sekel (ağır bilişsel sorun ve kuadriparetik serebral palsi) saptanmıştır (%5,3). İşlevsel kapasiteyi etkilemeyen silik diplejik serebral palsi bulguları, 2 olguda saptanmıştır (%10,5). Olgulardan 4'ünün ince hareket yetilerinde sorun olduğu belirlenmiştir. Çocuk psikoloğunun ayrıntılı değerlendirmesi ile 19 olgudan 6'sında davranış sorunu (%31,6), 2'sinde DEHB (%10,5), 3'inde sınırda bilişsel gelişim (%15,8), 1'inde özgül öğrenme güçlüğü (%5,3) saptanmıştır.

Tablo 8: Gelişimsel ve davranışsal sorunlar

Tanılar	**n (%)**
Ağır bilişsel sorun ve kuadriparetik serebral palsi	1 (5,3)
Silik diplejik serebral palsi	2 (%10,5)
İnce hareket yetilerinde sorun	4 (%21,1)
Hareket koordinasyon sorunu	1 (%5,3)
DEHB	2 (10,5)
Özgül öğrenme güçlüğü	1 (5,3)
Davranış sorunu	6(31,6)
Karşı olma karşı gelme bozukluğu	1
Ayrılma kaygısı bozukluğu	1
Akıcı konuşma bozukluğu	1
Kronik motor tik bozukluğu	1
Uyku sorunu	1
Enürezis nokturna + Basit fobi	1

*:$p<0,05$

Tablo 9: Olgu ve kontrol grubunun yenidoğan dönemi ve 9 yaş nörogelişimsel ve demografik özellikleri

Özellikler	**Olgu**	**Kontrol**	**p**
YENİDOĞAN DÖNEMİ			
Gestasyon yaşı,hafta	26,9(1,68) Aralık:24-30	39(0,82) Aralık:37-40	Wilcoxon z:-5.52,p<0.001*
Doğum ağırlığı,gr	1078,15(288,46) Aralık: 675-1800	3339(261,44) Aralık: 2980-4000	t: 19,07,df: 39,p<0.001*
1. dakika APGAR skoru	6, aralık:0-9	9;aralık:8-10	Wilcoxon z: -3,8 p<0.001*
5. Dakika APGAR skoru	8, aralık: 3-9	9;aralık:8-10	Wilcoxon z:-4.2 p:<0.001*
Ventilatörde kalış süresi,gün	12,73(15,97), Aralık:0- 50	-	Wilcoxon z:-6,3, p<0.001*
O_2 tedavisi alma süresi,gün	17,10(17,32), Aralık: 0-60	-	Wilcoxon z:-6,2,p<0.001*
Septik epizod sayısı	152(0,90), Aralık 0-3	-	Wilcoxon z:-3,467,p<0.001*
9 YAŞ BULGULARI			
Cinsiyet	6 Kız, 13 Erkek	9 Kız, 12 Erkek	
Boy,cm	129,26(6,97)	134,28(3,78)	
Baş çevresi,cm	51,63(1,17)	51,78(1,11)	
ZB	95,68(10,96)	106,09(8,06)	t:3,44 df: 38,p<0.001*
Ağır bilişsel sorun ve kuadriparetik serebral palsi Silik diplejik serebral palsi İnce hareket yetilerinde sorun Hareket koordinasyon sorunu	1 (5,3) 2 (%10,5) 4 (%21,1) 1 (%5,3)		
DEHB	2 (10,5)		
Özgül öğrenme güçlüğü	1 (5,3)		

4.4. Nöropsikolojik Bulgular

4.4.1 Olgu ve kontrol grubunun nöropsikolojik testler yönünden karşılaştırması

Tablo 10: Olgu ve kontrol grubunun WÇÖZ testi Sözel Zeka Bölümü alt gruplarından aldıkları ortalama puanlar

	Olgu grubu	**Kontrol grubu**	**p**
Genel Bilgi	8,68±2,08	11,23±2,11	**0.000***
Benzerlikler	10,68±2,45	11,85±1,31	**0.074***
Aritmetik	8,36±2,65	10,90±1,86	**0.002***
Kelime Dağarcığı	9,15±1,67	10,76±1,41	**0.002***
Yargılama	10,52±2,52	12,19±1,99	**0.028***
Sayı Dizileri	9,15±2,24	10,52±1,20	**0.028***

*:p<0,05

Tablo 11: Olgu ve kontrol grubunun WÇÖZ testi Performans Zeka Bölümü alt gruplarından aldıkları ortalama puanlar

	Olgu grubu	**Kontrol grubu**	**p**
Resim Tamamlama	9,89 ±1,69	11,19±1,63	**0.019***
Resim Düzenleme	9,31±2,16	9,85±1,01	0.328
Küplerle Desen	9,63±1,97	10,85±1,42	**0.033***
Parça Birleştirme	9,84±1,60	10,52±1,53	0.180
Şifre	9,63±1,70	10,95±0,92	**0.004***
Labirent	9,05±1,02	10,28±0.90	**0.000***

*:p<0,05

Tablo 12: Olgu ve kontrol grubunun WÇÖZ testi Zeka katsayılarından elde ettikleri ortalama puanlar

	Olgu grubu	**Kontrol grubu**	**p**
Sözel ZB	95,84 ±11,99	106,00±6,80	**0.003***
Performans ZB	96,89±11,26	105,28±8,31	**0.002***
Toplam ZB	95,68±10,96	106,09±8,06	**0.002***

*:p<0,05

Tablo 13: Olgu ve kontrol grubunun "Stroop" testinden aldıkları ortalama puanlar

	Olgu grubu	**Kontrol grubu**	**p**
STROOP1			
Süre	37,89± 17,31	40,19±13,05	0,642
Hata	14,57±4,90	14,28±15,15	0,934
Düzeltme sayısı	0	0	
STROOP2			
Süre	0.26±0.93	0,19±0,60	0,774
Hata	13,94±3,89	12,47±2,48	0,169
Düzeltme sayısı	0	0	
STROOP3			
Süre	0,31±0,94	0,19±0,60	0,637
Hata	22,36±10,46	16,57±4,38	**0,035***
Düzeltme sayısı			**0,167***
STROOP4			
Süre	0,47±1,02	0,28±0,56	0,483
Hata	41,73±18,35	27,66±13,10	**0,009***
Düzeltme sayısı			
STROOP5			
Süre	1,94±1,89	1,47±1,74	0,421
Hata	56,84±15,71	42,80±13,73	**0,005***
Düzeltme sayısı	1.36±2.40	0,14±0,35	0,41

*:p<0,05

Tablo 14: Olgu ve kontrol grubunun "WKET" den aldıkları ortalama puanlar

	Olgu grubu	**Kontrol grubu**	**p**
WKET1	2,47±1.92	2,09±1,72	0,519
WKET2	107,62±24,90	86,28±21,25	**0,010***
WKET3	41,93±24,31	19,33±17,68	**0,004***
WKET4	66,62±10,23	66,14±8,11	0,878
WKET5	4,18±2,00	5,38±1,11	**0,044***
WKET6	25,75±15,35	16,38±16,97	0,088
WKET7	23,75±14,38	12,66±14,41	**0,017***
WKET8	19,06±14,83	9,38±9,38	**0,032***
WKET9	20,258,26±	10,98±6,84	**0,011***
WKET10	18,00±13,67	12,47±1,93	0,129
WKET11	53,75±17,93	60,42±9,29	0,189

*:$p<0,05$

Tablo 15: Olgu ve kontrol grubunun "RSPM Testi" nden aldıkları toplam ortalama puanlar

	Olgu grubu	**Kontrol grubu**	**p**
RSPM Toplam	20,31 ±5,61	32,76±8,83	**0.000***

WÇZÖ-R-R testine (Tablo 11-12) göre olgu grubunun ortalama toplam ZB puanları 95,68±10,96, kontrol grubunun ise 106,09±8,06 olarak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Olgu grubunun ortalama sözel ve performans ZB puanları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu.

WÇZÖ-R alt testlerinden; genel bilgi, benzerlikler, aritmetik, kelime dağarcığı, yargılama, sayı diziler, resim tamamlama, küplerle desen, şifre alt gruplarında olgu grubu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük ortalama puanlar almışlardır. Parça birleştirme alt testinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da kontrol grubu (p:0,180) daha yüksek puan alma eğilimindedirler.

Stroop testinde, STROOP3 alt puanını yansıtan "şekil renginin söylendiği kısım" ,STROOP4 alt puanı ve STROOP5 alt puanını yansıtan "kelime renginin söylendiği kısım" da olgu grubunun hata puanı kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Süre puanları açısndan her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da olgu grubunun kısmen daha uzun sürede tamamladıkları gözlenmiştir.

Her iki grubun WKET aldıkları puanların karşılaştırılmasında, WKET 2 " toplam yanlış sayısı ", WKET3 "toplam doğru sayısı ", WKET7 " perseveratif olmayan hata sayısı ", WKET8 " perseveratif hata yüzdesi " ve WKET9 " ilk kategoriyi tamamlamada kullanılan tepki sayısı "puanlarının olgu grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir.

RSPM Testinde toplam puanlar arasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiş, puanlar belirgin olarak kontrol grubu lehine bulunmuştur.

4.5.Volumetrik Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

4.5.1 Olgu ve kontrol gruplarının volumetrik beyin MRG ile bölgesel beyin hacimlerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: Olgu ve kontrol gruplarının volumetrik beyin MRG 'den elde edilen bölgesel beyin hacimlerinin ortalamasının karşılaştırılması

BÖLGESEL HACİMLER (mm^3)			
Bölge	**Olgu grubu**	**Kontrol grubu**	**p**
Serebellum	120,65±4,49	132,85±4,13	**0,001***
Kaudat nuklues			
Sağ	3,13±0,28	3,75±0,20	**0,001***
Sol	3,44±0,34	3,71±0,17	**0,004***
Putamen			
Sağ	4,52±0,26	5,09±0,28	**0,001***
Sol	4,48±0,32	5,26±0,50	**0,001***
Globus Pallidus			
Sağ	1,38±0,22	1,75±0,18	**0,001***
Sol	1,45±0,03	1,68±0,01	**0,001***
Hipokampus			
Sağ	2.60±0.13	2,89±0.22	**0.001***
Sol	2.56±0.22	3.06±0.19	**0.001***
Korpus kallozum	3.97±0.15	5.02±0.17	**0.001***

*:p<0,05

Yapılan volumetrik beyin MRG işlemi sonucuna göre serebellum, sağ ve sol kaudat nukleus, sağ ve sol putamen, sağ ve sol globus pallidus, sağ ve sol

hipokampus ve korpus kallozum hacimleri olgu grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük bulunmuştur (Tablo 16).

4.6. Nöropsikolojik test sonuçları ve bölgesel beyin hacimleri arasındaki ilişkinin incelenmesi

Tablo 17: Kontrol grubu dışlandığında WÇZÖ-R-R alttestleri ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler

	$V_{serebellum}$	$V_{sağ}$ kaudat nukleus	V_{sol} kaudat nukleus	$V_{sağ}$ putamen	V_{sol} putamen	$V_{sağ}$ globus pallidus	V_{sol} globus pallidus	$V_{sağ}$ hipokampus	V_{sol} hipokampus	V_{korpus} kallozum
Genel Bilgi	**r: 0,79 p:0,03**	r: 0,40 p:0,08	r:0,29 p:0,21	r: 0,11 p:0,65	**r:0,84 p:0,002**	r:0,15 p:0,52	r:0,24 p:0,31	**r: 0.89 p:0.001**	**r: 0.81 p: .001**	r: 0.34 p:0.31
Benzerlikler	**r: 0,80 p: 0.02**	r:0,26 p:0,26	r: 0,38 p:0,10	r:0,26 p:0,43	r: 0,35 p:0,23	r:0,06 p:0,80	r:0,27 p:0,32	r: 0.45 p:0,13	**r: 0.85 p:0.002**	r: 0.26 p:0.13
Aritmetik	**r:0,65 p:0,03**	r:0,54 p:0,01	r: 0,07 p:0,77	r:0,33 p:0,41	r: 0,15 p.0,42	r:0,03 p:0,90	r:0,27 p:0,43	**r: 0.92 p:0.001**	r: 048 p: 0.12	r: 0.42 p:0.21
Kelime Dağarcığı	**r: 0,77 p: 0.04**	**r:0,81 p:0,003**	r: 0,13 p:0,58	r:0,03 p:0,87	r: 0, 21 p:0,53	r:-,18 p:0,44	r:0,42 p:0,28	**r: 0.84 p:0.002**	**r: 0.79 p: ,003**	r: 0.54 p:0.12
Yargılama	**r: 0,93 p: ,001**	r:0,32 p:0,17	r: 0,26 p:0,28	r: 0,35 p:0,19	r:0,08 p:0,73	r:0,39 p:0,09	r:0,24 p:0,34	r: 0.56 p: 0.034	r: 0.52 p: 0.04	r: 0.45 p:0.044
Sayı Dizileri	r: 0,27 p: 0,21	r:0,28 p.0,23	r:0,17 p:0,46	r.0,31 p:0,17	r:0,25 p:0,29	r:0,23 p:0,32	r:0,37 p:0,26	**r: 0.94 p:0.001**	**r: 0.87 p: .002**	r: 0.32 p: 0.21
Resim Tamamlama	**r: 0,86 p:0,001**	r:0,35 p.0,13	r:0,07 p:0,76	r: 0,07 p:0,003	r: 0,21 p:0,07	r:0,34 p:0,15	r:0,35 p:0,13	**r: 0.84 p:0.001**	**r: 0.91 p: .001**	r: 0.45 p: 0.05
Resim Düzenleme	r:0,25 p:0,30	**r:0,76 p:0,01**	r:0,10 p:0,69	r:0,04 p:0,80	r:0,011 p:0,965	r:0,26 p:0,28	r:0,65 p:0,13	r: 0.45 p: 0.02	r: 0.46 p: 0.02	r: 0.41 p: 0.02
Küplerle Desen	**r:0,84 p:0.003**	r:0,30 p:0,20	**r:0,70 p:0,03**	r: 0,16 p:0,51	r:-0,04 p:0,86	r:0,16 p:0,51	r:0,38 p:0,12	r: 0.54 p: 0.045	r: 0.61 p: .043	**r: 0,82 p: 0,02**
Parça Birleştirme	r: 0,15 p:0,52	r:0,32 p:0,18	r: 0,15 p:0,51	r.0,26 p:0,89	r:0,20 p:0,12	r:0,08 p:0,71	r:0,39 p:0,09	r: 0.34 p: 0.12	r: 0.41 p: 0.15	r: 0.32 p: 0.12
Şifre	r: 0,05 p:0,83	r:0,17 p:0,46	r: 19 p:0,42	r: 0,29 p:0,22	r:0,39 p:0,42	r:0,10 p:0,67	r:0,43 p:0,06	**r: 0.91 p:0.001**	**r: 0.86 p: .002**	r: 0.39 p:0.045
Labirent	r: 0,20 p:0,41	r:0,38 p:0,10	r: 0,08 p:0,73	R:0,13 p:0,53	r:0,37 p:0,48	r:0,21 p:0,37	r:0,27 p:0,29	**r: 0.85 p: 0.02**	**r: 0.76 p: 0.02**	r: 0.47 p: 0,21
Sözel ZB	**r:0,88 p: .003**	**r:0,77 p:0,04**	r:0,22 p:0,34	r.:0.41 p:0,29	r:0, 37 p:0,13	r:0,01 p:0,91	r:0,25 p:0,29	**r: 0.86 p:0.001**	**r: 0.84 p: .001**	r: 0.57 p:0.041
Performans ZB	r: 0,54 p:0,05	**r**:0,21 p:0,37	r: 0,31 p:0,21	r:0,120 p:0,753	r: -0,09 p:0,70	r:0,10 p:0,68	r:0,34 p:0,12	**r: 0.76 p: 0.02**	**r: 0.84 p: 0.02**	**r: 0.81 p: 0.01**
Toplam ZB	**r: 0,63 p:0.03**	**r:0,63 p:0,03**	r: 0,22 P:0,36	r:0,245 p:0,756	r:0,13 p:0,58	r:0,11 p:0,64	r:0,36 p:0,12	**r: 0.86 p:0.001**	**r: 0.92 p: .001**	**r: 0.75 p: 0.01**

Tablo 18: Kontrol grubu dışlandığında STROOP testi ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı ya da anlamlılığa yakın çıkan veriler

	$V_{serebellum}$	$V_{sağ}$ kaudat nukleus	V_{sol} kaudat nukleus	$V_{sağ}$ putamen	V_{sol} putamen	$V_{sağ}$ globus pallidus	V_{sol} globus pallidus	$V_{sağ}$ hipokampus	V_{sol} hipokampus	V_{korpus} kallozum
STROOP1										
Süre	**r: -0,62 p:0.004**	r: 0,13 p:0, 59	r: 0,21 p:0,54	r:0,32 p:0,64	r:0,42 p:0, 59	r:0,34 p:0, 67	r:0,05 p:0, 82	**r: -0,78 p:0.003**	**r: -0,82 p:0.002**	r: 0,33 p:0, 45
Hata	r:0,15 p:0,53	r: 0,05 P:0,33	r:0,10 p:0,43	r: 0,20 p:0,53	r:0,30 p:0,64	r:0,28 p:0,34	r:-0,20 p:0,40	r:0,23 p:0,63	r:0,34 p:0,53	r: 0,21 P:0,34
Düzeltme sayısı	-									
STROOP2										
Süre	**r: -0,74 p:0.003**	r: -0,15 p:0,43	r. -0,68 p:0,003	r: -0,76 p: 0,02	r.-0,89 p:0,001	r.-0,72 p:0,003	r:0,07 p:0,76	**r: -0,81 p:0.002**	**r: -0,78 p:0.003**	r: -0,23 p:0,56
Hata	r: 0,30 p:0,20	r: -0,32 p:0,34	r:-0,76 p:0,001	r:-0,85 p:0,021	r:-0,98 p:0,001	r:-0,86 p:0,003	r:0,03 p:0,87	r: 0,34 p:0,31	r: 0,56 p:0,34	r: -0,43 p:0,62
Düzeltme sayısı										
STROOP3										
Süre	r: 0,06 p:0,79	r: 0,09 p:0,70	r: 0,19 p:0,65	r: -0.34 p:0,72	r: -0,34 p:0,32	r: -0,23 p:0,45	r: -0,15 p:0,62	**r:- 0,87 p:0,01**	**r:- 0,92 p:0,001**	r: 0,18 p:0,87
Hata	r: 0,29 p.0,22	r:0,12 p: 0,62	r:0,20 p:0,78	r:0,12 p:0,86	r:0,23 p: 0,765	r:0,35 p: 0,08	r:-0,27 p: 0,23	**r: -0.75 p:.0,03**	**r: -0.67 p:.0,02**	r:0,21 p: 0,56
Düzeltme sayısı		r:-0,29 p:0,22	r:-0,34 p:0,57	r:-0,42 p:0,65	r:-0,56 p:0,67	r:-0,56 p:0,72	r:-0,3 p:0,43	r:-0.4 p:0.35	r:-0.3 p:0.2	r:-0,27 p:0,32
STROOP4										
Süre	**r: -0,42 p: 0,03**	r: -0,22 p:0,33	r:-0,17 p: 0.45	r: -0,31 p:0,32	r:-0,16 p:0,73	r:-0,39 p:0,42	r:-0.11 p:0,629	r:- 0,22 p:0,31	r:- 0,49 p:0,12	r: -0,31 p:0,34
Hata	**r:-0,44 p: 0,03**	r: -0,21 p:0,324	r.-0,36 p:0,43	r: -0,47 p:0,22	r: -0,29 p: 0,32	r: -0,28 p: 0,33	r: -0,07 p: 0,67	r: -0.35 p:.0,13	r: -0.29 p:.0,34	r: -0,32 p:0,24
Düzeltme sayısı	r: -0,28 p:0,37	r:-0,36 p:0,12	r:-0,42 p:0,22	r.-0,34 p:0,23	r:-0,43 p:0,33	r:-0,23 p:0,345	r:-0,07 p:0,75	r:-0.4 p:0.35	r:-0.45 p:0.21	r:-0,56 p:0,22
STROOP5										
Süre	**r:-0,71 p:0.009**	r:-0,33 p:0.41	r:-0,19 p: 0,45	r:-0,27 p: 0,52	r:-0,39 p:0,43	r:-0,28 p:0,13	r:-0,40 p:0,13	**r:-0,91 p:0.03**	**r:-0,87 p:0.002**	r:-0,35 p:0.46
Hata	r:- 0,43 p:0.12	r: -0,12 p:0.43	r: -0,24 p:0,52	r: -0,31 p:0,21	p:-0,47 p:0,23	p:-0,26 p:0,24	p:0,10 p:0,65	r:- 0,27 p:0.23	r:- 0,12 p:0.1	r: -0,32 p:0.24
Düzeltme sayısı	r:-0,50 p:0,22	r:-0,03 p:0,90	r:-0,23 p:0,89	r: -0,12 p:0,78	r:-0,22 p:0.089	r:-0,32 p:0.07	r:-0,43 p:0.0	r:-0,45 p:0,34	r:-0,23 p:0,45	r:-0,12 p:0,87

Tablo 19: Kontrol grubu dışlandığında WKET testi ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler

	$V_{serebellum}$	**$V_{sağ}$ kaudat nukleus**	**V_{sol} kaudat nukleus**	**$V_{sağ}$ putamen**	**V_{sol} putamen**	**$V_{sağ}$ globus pallidus**	**V_{sol} globus pallidus**	**$V_{sağ}$ hipokampus**	**V_{sol} hipokampus**	**V_{korpus} kallozum**
WKET1	**r: -0,93 p:0,002**	r:-0,12 p:0,32	r:0,18 p:0,45	r:0,35 p:0,13	r:0,16 p:0,50	r:0,44 p:0,05	r:0,27 p:0,45	**r: -0,78 p:0,03**	**r: -0,81 p:0,02**	r:0,34 p:0,30
WKET2	**r:-0,87 p: ,003**	r:- 0,33 p: 0.18	r:- 0,10 p: 0.68	r:- 0,36 p: 0.23	r:- 0,30 p: 0.24	r:-0,39 p: 0.24	r:- 0,35 p: 0,34	**r:-0,79 p: 0,03**	r:-0,45 p: 0,05	r:- ,23 p: 0.32
WKET3	r:0,25 p:0,12	r:0,38 p:0,82	r:0,09 p:0,70	r:0,27 p:0,30	r:0,37 p:0,15	r:0,43 p:0,05	r:0,216 p:0,41	r:0,32 p:0,21	r:0,43 p:0,21	r:0,45 p:0,15
WKET4	**r:- 0,89 p: 0.002**	r: 0.43 p: 0.05	r: 0,51 p: 0.04	r: 0,35 p: 0.19	r: 0,40 p: 0,11	r: 0,40 p: 0,34	r: 0,23 p: 0, 14	**r:- 0,78 p: 0.003**	**r:- 0,82 p: 0.002**	r: 0,23 p: 0,21
WKET5	r: -0,15 p: 0,69	r: -0,42 p: 0,02	r: -0,19 p: 0,46	r: -0,35 p: 0,15	r: -0,42 p: 0,09	r: -0,12 p: 0,64	r: -0,06 p: 0,29	r: -0,24 p: 0,32	r: -0,31 p: 0,34	r: -0,32 p: 0,01
WKET6	r: 0,29 p: 0,27	r: 0,24 p: 0,41	r: 0,02 p: 0,93	r: 0,25 p: 0,33	r: 0,35 p: 0,17	r: 0,34 p: 0,27	r: 0,34 p: 0,36	r: 0,32 p: 0,21	r: 0,21 p: 0,09	r: 0,23 p: 0,12
WKET7	r: 0,26 p:0,32	r: 0,38 p:0,56	r: 0,24 p:0,35	r: 0,48 p:0,08	r: 0,43 p:0,09	r: 0,06 p:0,81	r: 0,18 p:0,79	r: 0,28 p:0,41	r: 0,38 p:0,41	r: 0,34 p:0,28
WKET8	**r:0,86 p:0,03**	r:0,35 p:0,45	r:0,38 p:0,32	r:0,05 p:0,85	r:0,17 p:0,56	r:0,02 p:0,93	r:0,06 p:0,93	r:0,36 p:0,14	r:0,46 p:0,14	r:0,23 p:0,46
WKET9	**r**:0,44 p:0.23	r:0,24 p:0.07	r:0,27 p:0.30	r:0,43 p:0.08	r:0,31 p:0.24	r:0,01 p:0.96	r:0,004 p:0.98	**r**:0,32 p:0.31	**r**:0,45 p:0.21	r:0,31 p:0,44
WKET10	r: 0,45 p:0,12	r: 0,38 p:0,43	r: 0,16 p:0,53	r: 0,49 p:0,31	r: 0,35 p:0,27	r: 0,36 p:0,17	r: 0,20 p:0,44	r: 0,23 p:0,13	r: 0,34 p:0,43	r: 0,45 p:0,37
WKET11	r: 0,25 p:0,34	r: 0,25 p:0,31	r: 0,24 p:0,36	r: 0,23 p:0,34	r: 0,38 p:0,39	r: 0,36 p:0,32	r: 0,28 p:0,32	r: 0,41 p:0,23	r: 0,23 p:0,54	r: 0,28 p:0,19

Tablo 20: Kontrol grubu dışlandığında RSPM testi ile bölgesel beyin hacimleri arasındaki korelasyon analizinde anlamlı yada anlamlılığa yakın çıkan veriler

	$V_{serebellum}$	**$V_{sağ}$** kaudat nukleus	**V_{sol}** kaudat nukleus	**$V_{sağ}$** putamen	**V_{sol}** putamen	**$V_{sağ}$** globus pallidus	**V_{sol}** globus pallidus	**$V_{sağ}$** hipokampus	**V_{sol}** hipokampus	**V_{korpus}** kallozum
RSPM Toplam	**r:-0,78 p:0,02**	**r:-0,79 p:0,03**	**r:-0,56 p:0,04**	r: -0,34 p:0,25	r: -0,33 p: 0,25	r:- 0,45 p:0,46	r: -0,23 p:0,38	**r:-0,86 p:0,02**	**r:-0,76 p:0,02**	r:- 0,35 p:0,56

4.6.1. Kontrol grubu dışlanarak sadece prematür doğan grup değerlendirildiğinde anlamlı düzeyde çıkan korelasyonlar

- WÇZÖ-R Performans ZB puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Sağ hipokampus (r: 0.76 p: 0.02), sol hipokampus (r: 0.84 p: 0.02) , korpus kallozum (r: 0.81 p: 0.01)

- WÇZÖ-R Sözel ZB puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (r:**0,88**, p: **0.001**), sağ kaudat nukleus (r:0,77 p:0,04), sağ hipokampus(r: 0.86 p: 0.001), sol hipokampus (r: 0.84 p: 0.001),korpus kallozum (r: 0.67 p: 0.021)

- WÇZÖ-R Genel bilgi alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r: 0,79 p:0,03)**, sol putamen (**r:0,84 p:0,002)**, sağ hipokampus (**r: 0.89 p: 0.001)**, sol hipokampus (**r: 0.81 p: 0.001)**

- WÇZÖ-R Benzerlik alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r: 0,80 p: 0.02**), sol hipokampus (**r: 0.85 p:0.002)**

- WÇZÖ-R Aritmetik alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r:0,65 p:0,03**), sağ hipokampus (**r: 0.92 p: 0.001**)

- WÇZÖ-R Kelime dağarcığı alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r: 0,77 p: 0.04**), sağ kaudat nukleus (**r:0,81 p:0,003**), sağ hipokampus (**r: 0.84 p: 0.002**), sol hipokampus (**r: 0.79 p: 0.003**)

- WÇZÖ-R Yargılama alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r: 0,93 p: 0,001)**

- WÇZÖ-R Sayı dizileri alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Sağ hipokampus (**r: 0.94 p: 0.001**), sol hipokampus (**r: 0.87 p: 0.002**)

- WÇZÖ-R Resim tamamlama alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r: 0,86 p:0,001**), sağ hipokampus (**r: 0.84 p: 0.001**), sol hipokampus(**r: 0.91 p: 0.001**)

- WÇZÖ-R Resim Düzenleme alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Sağ kaudat nukleus (**r:0,76 p:0,01)**

- WÇZÖ-R Küplerle desen alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r:0,84 p:0.003),** Sol kaudat nukleus (**r:0,70 p:0,03**), korpus kallozum (**r: 0.82 p: 0.02)**

- WÇZÖ-R Şifre alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Sağ hipokampus (**r: 0.91 p: 0.001**), sol hipokampus (**r: 0.86 p: 0.002**)

- WÇZÖ-R Labirent alt puanı ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Sağ hipokampus (**r: 0.85 p: 0.02**), sol hipokampus (**r: 0.76 p: 0.002**)

- Stroop testi STROOP1 süre alt puanı ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r: -0,62 p:0.004**), sağ hipokampus (**r: -0,78 p:0.003**), sol hipokampus (**r: -0,82 p:0.002**)

- Stroop testi STROOP2 süre alt puanı ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r: -0,74 p:0.003**), sağ hipokampus (**r: -0,81 p:0.002**), sol hipokampus (**r: -0,78 p:0.003**)

- Stroop testi STROOP3 süre alt puanı ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Sağ hipokampus (**r:- 0,87 p:0,01**), sol hipokampus (**r:- 0,92 p:0,001)**

- Stroop testi STROOP3 hata alt puanı ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Sağ hipokampus (**r: -0.75 p:.0,03**), sol hipokampus (**r: -0.67 p:.0,02)**

- Stroop testi STROOP5 süre alt puanı ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r:-0,71 p:0.009**), sağ hipokampus (**r:-0,91 p:0.03**), sol hipokampus (**r:-0,87 p:0.002**)

- WKET, WKET1(toplam tepki sayısı) alt puanıyla ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r: -0,93 p:0,002**), sağ hipokampus (**r: -0,78 p:0,03**), sol hipokampus (**r: -0,81 p:0,02**)

- WKET, WKET2 (toplam yanlış sayısı) alt puanıyla ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r:-0,87p: 0,003**), sağ hipokampus (**r:-0,79p: 0,03**)

- WKET, WKET4 (tamamlanan kategori sayısı) alt puanıyla ile doğru yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r:- 0,89 p: 0.002**), sağ hipokampus (**r:- 0,78p: 0.003),** sol hipokampus (**r:- 0,82p: 0.002**)

- WKET, WKET8 (perseveratif hata yüzdesini) alt puanıyla ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum (**r:0,86 p:0,03)**

- RSPM puanıyla ile ters yönde korelasyonu olanlar:

Serebellum(**r:-0,78 p:0,02**), sağ nukleus kaudatus(**r:-0,79 p:0,03**),sol nukleus kaudatus (**r:-0,56 p:0,04**), sağ hipokampus (**r:-0,86 p:0,02)**sol hipokampus (**r:-0,76 p:0,02**)

5.TARTIŞMA

İnsan beyninin morfolojik ve fonksiyonel gelişimi bir dizi karmaşık olayları içermektedir. Nörolojik gelişim konsepsiyondan hemen sonra başlar ve hayatın ikinci dekadına kadar devam eder. Çok erken doğan çocuklar prenatal, perinatal ve neonatal dönemde çok sayıda potansiyel ters olaylara maruz kalmaktadır. Neonatal dönemde hipoksi, iskemi, sepsis ve beslenme problemleri beyin gelişimini olumsuz yönde etkilemektedir (180). Çok erken doğan çocuklarda beyin gelişiminin erken dönemlerinde maruz kaldıkları olumsuz olaylar nedeni ile bilişsel ve davranışsal bozukluklara neden olan nöroanatomik anormallik riski çok yüksektir (181,182). Hipoksik iskemik sekel PVL'ye yol açarak fokal veya difüz beyaz cevher hasarına neden olabilir (183). Hipoksik hasarın diğer bir sonucu da intraventriküler kanama olup hemorajik serebral infarkt, hidrosefali ve germinal matrikste harabiyetine neden olur (184). Ancak prematür doğan bebeklerde bilişsel bozukluk gelişmesi için bu tür bariz nöropatolojilerin bulunması zorunlu değildir (185).

Prematür doğan çocuklarda beyin morfolojisindeki subtle bozukluklarla ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan az sayıda çalışmaların sonucunda total serebral doku hacminde azalma ve bunun yanında korpus kallozum, hipokampus, amigdala, sensorimotor korteks, serebellum ve bazal ganglialarda hacim azlığı saptanmıştır (123,159,160).

Bu çalışmada prematür doğan çocuklarda kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak serebellum, kaudat nukleus, putamen, globus pallidus, hipokampus ve korpus kallozum hacim ölçümü yapılmıştır. Daha önceki sonuçlara uyumlu

şekilde serebellum, sağ ve sol kaudat nukleus, sağ ve sol putamen, sağ ve sol globus pallidus, sağ ve sol hipokampus ve korpus kallozum hacmi prematür doğan çocuklarda kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur.

Serebellum boyutları büyük olmasına rağmen birçok nörogörüntüleme çalışmalarında çoğunlukla ihmal edilmektedir. Son yayınlar serebellumun non-motor fonksiyonlardaki önemli rolünü desteklemektedir. MRG kullanılarak yapılan fonksiyonel konnektivite çalışmaları serebellum dentat nukleusunun talamus, parietal ve prefrontal korteks ile bağlantısını göstermekte ve serebellar-parietal ve serebellar-prefrontal fonksiyonel konnektivitesini desteklemektedir (186). Çok erken doğan bebeklerdeki motor ve bilişsel bozukluklarda da serebellumun önemli bir yeri olabileceğini düşündüren dayanaklar bulunmaktadır. Klinik olarak anlamlı bir çok nöropsikolojik ve davranışsal semptom serebellar bozukluk ile bağlantılandırılmıştır. Schmahmann and Sherman's 1998'de " serebellar bilişsel affektif sendromu" tanımlamışlar ve bu bozuklukta yönetici fonksiyonlar, uzaysal organizasyon ve davranışsal değişiklik olduğunu belirtmişlerdir (187). Sağlıklı bireylerde algı ve çalışma belleği kapasitesi serebellar hacim ile ilişkilidir. Posthuma ve arkadaşları ve Ravizza ve arkadaşları serebellar lezyonu olan hastalarda sözel çalışma bellek bozukluğu olduğunu göstermişlerdir (188,189). Çok erken doğan adolesanlarda bilişsel fonksiyonlar total serebellar hacim ile ilişkilendirilmiş ve hatta daha spesifik olarak lateral loblarda hacim azalması ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (162). Limperopoulos ve arkadaşları izole serebellar hemorajik hasarı olan prematür bebeklerde uzun

dönem pervaziv nörogelişimsel bozukluk riskinin daha fazla olduğunu bulmuşlardır (190). Shah ve arkadaşları prematür bir kohortta serebellar hacim ve bilişsel gelişim arasındaki korelasyonun temel olarak serebral beyaz cevher hasarına bağlı olabileceğini tanımlamışlardır (191).

Serebellum maturasyonunu prefrontal korteks gibi gebeliğin son haftalarında tamamlanmaktadır (192). Literatürde serebellar gelişim basamakları serebral kortikal gelişime göre çoğu zaman ihmal edilmiştir. Normal kortikal gelişim beyaz cevherde linear gelişim ve gri cevherde non-lineer değişikliklerle karakterize iken serebellumdaki bu gelişim basamakları ve prematür doğan çocuklardaki maturasyon etkisi tam olarak açık değildir (193,194). Serebellar hacim azlığının çok erken doğan çocuklarda " gelişimsel koordinasyon bozukluğu" na neden olduğu gösterilmiştir. Serebellum doğuma yakın dönemde serebellar granül hücrelerindeki aktif proliferasyon ve migrasyon nedeni ile kolay zedelenebilir bir bölgedir. Doğum esnasında ve postnatal dönemde yoğun bakım ünitesindeki olaylar bu hücre populasyonunun gelişimini etkiler (195,196). Serebellar granül hücrelerinin tam yada eksik gelişimi nedeni ile diğer serebellar hücrelerin gelişimi de etkilenir. Bizim de çalışmamızda göstermiş olduğumuz çok erken doğan çocukların serebellum hacmindeki azalma; neonatal dönemdeki olaylar sonucunda serebellar hücrelerde kayıp yada dendritik dallanma yada sinaptogenezis gibi anormal ultrastrüktürel gelişimin sonucu olduğu söylenebilir. Serebellar lezyonlar erişkin ve çocuklarda karakteristik bilişsel-affektif sendroma neden olmaktadır. Bu sendromda yönetici fonksiyonlar, vizuospasyal fonksiyonlar, dil ve davranış alanında bozukluklar görülmektedir. Daha önce

yapılan birkaç çalışmada prematür doğan çocuklarda serebellar hacmin term doğanlara göre azalmış olduğu gösterilmiştir (162,197,198). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara uyumlu olacak şekilde prematür doğan çocuklarda serebellum hacmi zamanında doğan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmış bulunmuştur.

Allin ve arkadaşları, 67 prematür doğan çocuk ile 50 term doğan kontrol grubunda Cavalieri yöntemi ile manuel olarak serebellum hacimlerini hesaplamışlar. Bu çocukların uzun dönem takiplerinde 1,4,8 ve 14-15 yaşında bilişsel ve nörolojik değerlendirme yapmışlar. Çok erken doğan çocuklarda term doğan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük serebellar hacim tespit etmişlerdir. Serebellar hacim ve motor nörolojik bulgular arasında anlamlı bir bağlantı gösterilemezken birçok bilişsel işlev arasında anlamlı ilişki olduğunu belirtmişlerdir (162). Allin ve arkadaşları, azalmış serebellar hacmin yönetici ve vizuspasyal fonksiyonlar (WÇZÖ-R-R testi küplerle desen ve kelime dağarcığı alt puanı) ve dil alanındaki (Schonnel okuma yaşı ve WÇZÖ-R-R testi benzerlikler alt puanı) bozukluklarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (162).

Messerschmidt ve arkadaşları 28 tane 30. gestasyon haftasından önce prematür doğan çocukta serebellar gelişimi değerlendirmişler ve serebellar gelişim patolojileri için muhtemel risk faktörlerini gözden geçirmişler. Çalışma grubunda erken neonatal dönemde kraniyal ultrasonografi yapılmış ve ardından postnatal 2. ay ve 6 yaş arasında MRG yapılmış. Bu görüntülemelerde serebellar bozukluğun morfolojik paternleri incelenmiş. Üç değişik serebellar bozukluk paterni gösterilmiş: (1) Tentoryumun hemen altında şekil bozukluğu olmayan

küçük bir vermis ile serebellar hemisferlerde simetrik hacim azlığı (2) Genişlemiş, balon şeklinde dördüncü ventrikül ve küçük deforme vermis ile birlikte serebellar hemisferlerde simetrik hacim azlığı, (3) Boyutlarında küçülme olan normal serebellar yapı. Çalışmalarının sonucunda, simetrik serebellar hacim azlığının çok erken doğan prematüreliğe bağlı olduğu yorumunu yapmışlar (198). Gestasyonun 24-30. haftaları arasında serebellumun gelişimsel hassasiyeti ve perinatal risk faktörleri yapısal ve gelişimsel bozukluğa yol açmaktadır. Bu nedenle hacim azlığı gelişim basamaklarındaki bu bozukluğun sonucu olduğu yorumu yapılabilir.

Diğer bir volumetrik MRG çalışmasında; Peterson ve arkadaşları, çok erken doğan çocuklarda serebellar hacimde term doğan kontrol grubuna göre anlamlı derecede azalma olduğunu göstermişler (123). Serebellar hacimdeki bu azalmanın bilişsel bozukluklarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bradley ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada serebellar hacim azlığı ile dil (WÇZÖ-R-R testi benzerlikler ve kelime dağarcığı alt testi) ve yönetici işlevler alanında (WÇZÖ-R-R testi genel bilgi alt testi) bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. Bizim sonuçlarımızda, çok erken doğan çocuklarda term doğan kontrol grubuna göre serebellar hacim anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ve bu çalışmaları desteklemektedir. Gene benzer şekilde serebellar hacim azlığı ile birçok nöropsikolojik test sonuçları arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Serebellar hacim azlığı ile yönetici işlevler (WÇZÖ-R-R genel bilgi alt testi) , sosyal yaşama uyum (WÇZÖ-R-R testi yargılama alt testi), dikkat ve ayrıntıya verilen önem (WÇZÖ-R-R resim tamamlama alt testi), vizuospasyal bozukluk (WÇZÖ-R-R küplerle desen alt testi) , ve sözel ZB arasında anlamlı ilişki olduğu

bulunmuştur. Prematür doğuma bağlı bilişsel bozukluklar serebellumunda içinde yer aldığı birçok nöral sistem bozukluğuna bağlı olabilir. Serebellumdan talamus, sensorimotor korteks, dorsolateral ve dorsomedial prefrontal korteks, Broka alanı ve limbik ve parahipokampal bölgelere anatomik bağlantılar bulunmaktadır. Bu sonuçlar ile prematür doğan çocuklardaki bilişsel bozuklukların hafif serebellar disfonksiyona yol açan silik serebellar anormalliklere bağlı olabileceği yorumu yapılabilir.

Hipokampus prematür bebeklerde selektif olarak hipoksik iskemik hasar ve hipoglisemiye oldukça hassas bir bölgedir (199,200). Prematür bebek otopsilerin %67'sinde hipokampal anormallik gösterilmiştir (201). Prematür bebeklerde hipoksik, metabolik bozukluklar ve beslenme problemleri sık olduğu için hipokampal anormallik riski de yüksektir.

Prematür ve term doğan sağlıklı çocuklar arasında yapılan hipokampal hacim ölçümlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu. Literatüre bakıldığında çok az sayıda benzer çalışma bulunmaktadır. Abernethy ve ark. , yaptıkları volumetrik MRG çalışmasında 15-16 yaşında çok erken doğan 87 çocukta hipokampus hacimlerinde anlamlı küçüklük bildirmişlerdir (161). Son zamanlarda yapılan diğer bir çalışmada Peterson ve ark. da 8 yaşındaki prematür doğan çocuklarda hipokampal hacimde küçüklük göstermişler (123). Bu çalışmada aynı zamanda Peterson ve ark. hipokampal hacim küçüklüğünü bilişsel bozukluklarla bağlantılı olduğunu belirtmişler.

Hipokampusun bellek özellikle de kısa süreli bellek üzerinde önemli rolü olması nedeni ile hipokampus hacminde düşüklük ile bellek bozuklukları görülür.

Sağlıklı yaşlı bireyler, Alzheimer's hastalığı olan yaşlı hastalar ve unutkanlığı olan bireylerde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında bellek bozukluğuna uyumlu şekilde hipokampal hacimlerde azalma gösterilmiştir (202, 203, 204). Çocuklarda ve özellikle prematürelerde ise çok az sayıda benzer çalışma mevcuttur. Rose ve Feldman 11 yaşındaki prematür çocuklarda bellek ile ilgili görevlerde bozukluk olduğunu bildirmişlerdir ve prematür bebeklerde hipokampusun maruz kaldığı hasara bağlı olabileceğini savunmuşlardır ancak destekleyici bir verileri bulunmamaktadır (205). Son yıllarda yapılan diğer bir çalışmada Vargha-Khadem ve ark, ağır hipokampal atrofisi olan çocuklarda epizodik ve semantik bellekda bozukluk olduğunu göstermişler (206). Bizim çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak prematür çocuklarda hipokampus hacimleri kontrol grubuna göre düşük bulunmuş ve hipokampus hacmi ile bellekyı değerlendiren alt testler (WÇZÖ-R-R alt testlerinden şifre ve sayı dizileri) arasında ilişki olduğu görülmüştür. Daha önce erişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda hipokampus hacmi ve toplam ZB puanı arasında ilişki incelenmiştir. Andreasen ve ark. (1993) erişkinlerde yaptıkları çalışmada performans ZB puanı ile sol hipokampus hacmi arasında ilişki göstermişler (207). Abernethy ve ark (2020) ZB puanı < 85 olan adolesanlarda sol hipokampus hacminü küçük bulmuşlardır (160). Bu sonuçlar hipokampusun bellek ve öğrenme fonksiyonları yanında bilgi değerlendirme alanında rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim sonuçlarımız değerlendirildiğinde ilginç olarak hipokampus hacmi ile dikkat (WÇZÖ-R testi resim tamamlama alt testi), ilişki kurma becerisi (WÇZÖ-R testi benzerlikler alt testi), matematik becerisi (WÇZÖ-R testi

matematik alt testi), sözel ve performans ZB puanları arasında doğru yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır. Hipokampus ile ilgili bu bulgular çalışmamızın önemli farklı sonuçlarını vurgulamakta ve hipokampusun bu fonksiyonlar yönünden daha ayrıntılı çalışılması gerektiğini göstermektedir.

Striatumun bir parçası olan kaudat nukleus fronto-striatal döngünün integral bir parçası olup yönetici işlevlerde rol almaktadır. . Kaudat nukleus lezyonlarında planlama ve problem çözme, mental esneklik, kısa ve uzun dönem bellek ve sözel akıcılık bozulmaktadır (208-211).

Çalışmamızda prematür doğan çocuklarda kaudat nukleus hacimleri term doğan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak Abernethy ve arkadaşları da prematür doğan adolesanlarda bilateral kaudat nukleus hacminde düşüklük saptamışlardır. Abernethy ve arkadaşları 15-16 yaşında çok erken doğan 87 çocukta kaudat nukleus ve hipokampus hacimlerini hesaplamışlar. Prematür doğan adolesanlarda anlamlı şekilde kaudat nukleus hacminü azalmış bulmuşlardır. Sağ kaudat nukleus hacminde düşüklük ile ZB puanı arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir (161).

Bizim çalışmamızda yine ilginç olarak bilateral kaudat nukleus hacmi ile toplam ZB yanında konuşma ve sözcük bilgisi (WÇZÖ-R kelime dağarcığı alt testi), olay örüntüsünde zaman ilişkisi (WÇZÖ-R resim düzenleme alt testi), üç boyutlu düşünme algısı (WÇZÖ-R küplerle desen alt testi) ve sözel ZB arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlar daha önce hiçbir çalışmada bildirilmemiş olması nedeni ile önemlidir.

Korpus kallozum gelişimi geç olan nöral sistem elemanlarından olup erişkin boyutlarına ancak adolesan dönemde erişmektedir (213). Bu çalışmada 9 yaşındaki prematür çocuklarla term doğan sağlıklı çocuklar arasında korpus kallozum hacimleri arasında anlamlı fark gösterilmiştir.

Prematür çocuklarda oligodendrosit prekürsörlerinin hipoksi ve beslenme yetersizliğine hassasiyeti nedeni ile beyaz cevherde patolojik bulgular sıktır (213). Oligodendrositler ve prekürsörleri aksonal büyümeyi düzenleyen büyüme faktörleri ve inhibitörleri salgıladıkları için, bu tür bir hasar beyaz cevher konnektivitesini azaltır ve takiben de myelinizasyonu bozar (215). Anderson ve ark çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ultrasonografi kullanarak korpus kallozumu değerlendirmişler ve erken neonatal dönemde büyüme bozukluğu olduğunu belirtmişler. Hayatın ilk 2 haftasında korpus kallozumun normal olarak büyüdüğünü 2 ile 6. haftalar arasında büyümenin yavaşladığını göstermişlerdir. Bu dönemdeki büyüme yavaşlamasınının ileriki dönemde gelişen serebral palsi ve psikomotor gecikme ile bağlantılı olduğunu bulmuşlar (213). Prematür bebeklerde postnatal beslenme bozukluğu oligodendrosit sayısında azalmaya ve hipomyelinizasyona neden olmakta ve bu hipomyelinizasyon erişkin yaşa kadar devam etmektedir. Korpus kallozumu oluşturan akson sayısı doğumda maksimumdur ve postnatal olarak yeni uzun süreçli aksonal bağlantılar oluşmamaktadır (215,216). Hayatın ilerleyen döneminde aksonal bağlantılarda artış görülmemektedir. Büyümenin nedeni daha çok myelinizasyonda artış ya da akson çaplarında artışa bağlıdır (217). Çalışmamızdaki prematür çocuklarda ki korpus kallozum hacminin küçük olmasının altta yatan muhtemel nedeninin bu

olduğu düşünülebilir. Literatürde farklı görüşler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda korpus kallozum hacminün yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir. Giedd ve arkadaşları yaşları 4-18 arasında değişen çocuklarda yaş ile korpus kallozum boyutları arasında lineer bir ilişki olduğunu göstermişler ancak bu çalışmanın izlemçalışması olmamaması nedeni ile sonuçlarını destekleyememişlerdir (215). Pujol ve ekibinin yaptıkları longitudinal çalışmada ise 2 yıl ara ile yapılan nörogörüntüleme sonuçlarında korpus kallozumun hayatın ikinci dekadının sonlarına doğru en büyük boyutlarına eriştiği görülmüştür (212). Ancak Pujol ve ark çalışmasında sağlıklı kontrol grubunda görüntüleme yapılmamış olması nedeni ile sonuçlar yeterince desteklenememiştir. Biz de kendi çalışma grubumuzda daha ileri yaşlarda görüntülemelerini tekrarlayarak değerlendirme yapmayı planlamaktayız.

Korpus kallozum boyutlarındaki farkın diğer bir muhtemel nedeni ise korpus kallozum gelişiminin prematürelerde farklı bir yolağı takip etmesi olabilir. Korpus kallozumun gelişimi çevresel etkenler ve stimuluslara göre değişir (218). Hayvan çalışmalarında zengin ortamlarda yetiştirilen ratların korpus kallozumu yoksul ortamlarda yetiştirilen ratlara göre daha büyük çaplı ve daha geniş myelinli aksonlardan oluşmakta olduğu gösterilmiştir (219).

Prematürelerde beyaz cevher konnektivitesi azalmış ve myelinizasyon gecikmiştir. Prematürelerde korpus kallozumun geç büyümesi "bağlantısı az olan" beynin sahip olduğu bağlantıların etkinliğini artırarak fonksiyonlarını korumaya yönelik nöroplastik bir cevap olabilir. Bu nöroplastik cevabın etkili olup olmayacağını anlamak için prematüreler hayatın 2. -3. dekadına kadar

nörolojik, bilişsel ve görüntüleme ile takip edilmelidir. Allin ve ark.(makalenin kendisi) prematür doğan bir grupta adolesan ve erişkin dönemde tekrarlayan zamanlarda korpus kallozum boyutları ve bilişsel test ilişkisini değerlendirmişler. Adolesan dönemden erişkin yaşa geçerken hem prematür hem de term doğan grupta korpus kallozum boyutlarında artış olduğunu göstermişler. Bu artışın prematür grupta daha anlamlı olduğu görülmüş. Korpus kallozum boyutlarındaki artışa paralel olarak bilişsel test sonuçlarında da olumlu gelişmeler olduğu bulunmuş (220). Bizim sonuçlarımız 9 yaşına gelmiş prematür doğan çocukların zamanında doğanlara göre korpus kallozumun daha geç büyüdüğünü göstermiştir. Ancak bunun erişkin dönemde nöropsikolojik ve bilişsel açıdan prematürelerin lehine mi aleyhine bir sonuç olacağı henüz açık değildir. Prematürelerdeki nöroplastisite nedeni ile erişkin yaşlarda korpus kallozum boyutları ve bilişsel test sonuçlarının daha olumlu olması beklenen bir sonuçtur.

Bilişsel fonksiyonlar için korpus kallozumun da içinde yer aldığı beyaz cevher bağlantıları mutlaka gereklidir (221). Prematürelerde adolesan dönemde korpus kallozum boyutları ile bilişsel fonksiyonlar arasında bir ilişki gösterilemezken erişkin dönemde özellikle performans ZB ve korpus kallozum boyutları arasında güçlü bir bağlantı tanımlanmıştır. Bu gelişim paterni term doğan grupta daha karmaşıktır. Term doğan bebeklerde hem adolesan hem de erişkin dönemde verbal ZB ile korpus kallozum boyutları arasında daha zayıf bir ilişki mevcuttur. Prematür ve term doğanlarda nöropsikolijk performans ve korpus kallozum boyutları arasındaki bu farklı paternin sebebi prematür bebek beyninin plastik reorganizasyonu ve konnektivitesi olduğu düşünülmektedir (222).

Nosarti ve ark.(6) 14 yaşında prematür doğan adolesanlarda sözel akıcılık ile mid-posteriyor korpus kallozum boyutları arasında bir ilişki tanımlamış ancak yine bu çalışmada longitudinal olmaması nedeni ile karşılaştırma yapılamamıştır (157). Bizim çalışmamızda 9 yaşında prematür ve term doğan grupta korpus kallozum boyutları açısından anlmalı fark gözlendi. Prematür doğan grupta korpus kallozum boyutları ve bilişsel testler asındaki ilişkiye bakıldığında ise performans ZB ile korpus kallozum boyutları arasında doğru yönde korelasyon bulundu. Performans ZB alt testlerinden de özellikle de küplerle desen testinde ilişki vardı. Küplerle desen testinde denekten önüne konan desenin aynısını o madde için gereken sürede yapması istenir. Bu alt test ile görsel algı motor koordinasyon yeteneği, sözel olmayan yargılama becerisi, üç boyutlu düşünebilme ve algısal örgütleme kapasitesi ölçülür. Bu testin gerçekleştirilmesi vizuel orta hatta yakın nesnelerin bimanuel manipulasyonu ve hemisferler arasında motor ve sensoriyal integrasyonu gerektirir. Bu da korpus kallozumun anatomik lokalizasyonuna uymaktadır. Barnea-Goraly ve ark, yaşla birlikte korpus kallozumun hemisferik motor, sensorial ve auditer işlemler arasındaki bağlantıyı düzenleyen bölgesinde beyaz cevher yoğunluğunda artış olduğunu bulmuşlar (217). Bu artış ile frontal ve premotor korteks arasında hızlı iletişim sağlanır hale gelmektedir ve bu iletişim ile küplerle desen alt testinde başarı oranı artmaktadır (223,224,225).

Literatürde prematür doğan çocuklarda ağır nörolojik sekel, serebral palsi ve bilişsel bozukluk sıklığının zamanında doğan çocuklara göre artmış olduğu bildirilmektedir. Sağlık Araştırma ve Kalite Birimi tarafından yayınlanan bir bildiride, 1993 – 2001 yılları arasında yayınlanan 30 makale incelenmiş, serebral

palsi oranlarının, 34 haftadan önce doğan bebekler için %7-10, 30 haftadan önce doğan bebekler için %10-17 olarak bildirildiği saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda, ağır nörolojik sekel olarak tanımlanan spastik kuadriparetik serebral palsi 19 olgudan 1'inde saptanmış (%5,3), 2 olguda ise diplejik serebral palsinin işlevsel kapasiteyi etkilemeyen silik bulgularına rastlanmıştır (%10,5). Avrupa'daki 16 merkezin ortak çalışması olarak yayınlanan bir makalede 1980 yılında prematür bebeklerde 1000'de 60,6 olan serebral palsi sıklığının, 1996 yılında 1000'de 39,5'a gerilediği bildirilmektedir (58). Çalışmada bu gerilemenin bilateral spastik serebral palsi sıklığındaki azalmadan kaynaklandığı, diğer alt tiplerin sıklığında belirgin bir değişme gözlenmediği bildirilmektedir. Çalışmamızda saptanan işlevsel kapasiteyi etkileyen serebral palsi sıklığı (%5,3), Avrupa'dan bildirilen çalışmalara paraleldir.

Prematür doğan çocuklar, zeka testlerinde term doğan kontrollerden daha düşük puanlar almaktadırlar. Bu konuda çok sayıda inceleme yazıları ve metaanalizler, prematür doğan olan çocuklarda, öğrenme güçlüğü sıklığının daha yüksek olduğu ve bu çocukların daha düşük zeka puanları aldıkları konusunda ortak kanıdadır (80). Prematür doğan çocukların ZB puanlarının term doğan çocuklardan 3,8 – 13 puan daha düşük olduğu bildirilmektedir (75,76,77). ÇDDA çocuklar ve normal doğum ağırlıklı çocukların ZB puanları arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar olsa da, bu fark, sıklıkla ZB puanI ortalamasının bir standart sapması olan 15 puandan daha fazla değildir. Bizim çalışmamızda da prematür doğan çocukların toplam ZB puanı ortalama değerleri, performans ZB değerleri ve sözel ZB değerleri kontrollere göre belirgin olarak düşük bulunmuştur. Benzer

bulgular literatürde diğer çalışmalarda da gösterilmiştit. Saigal ve ark. yaptıkları çalışmada 8 yaşında prematür ve term doğanlarda WÇZÖ-R testi ile ZB karşılaştırması yapmışlar. Prematür grupta toplam ZB değeri ortalaması 91 iken term doğan grupta ortalama 104 olarak bulunmuş.

Prematür doğan grupta görsel uzamsal algılama ve işlevsellikle ilgili bozuklulara rastlanmıştır. Görsel uzamsal algılama ve işlevselliği değerlendiren WÇZÖ-R testi alt testlerinden Resim Tamamlama, Resim birleştirme ve Parça birleştirme alt testlerinde prematür grubu term doğan kontrollere göre daha düşük puanlar almışlardır. Bu fark Resim tamamalama testinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

WÇZÖ-R Resim Tamamlama alt testinde önemli bir kısmı eksik olan 26 resimden oluşan bir alt testtir ve çocuktan, resimdelerdeki eksik kısımları bulması istenir. Çevresel uyarcıları algılama kapasitesini, çevreye ve ayrıntılara duyulan ilgi düzeyini, görsel uyanıklığı ve bellek gücünü ve algısal organizasyon yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir. Görsel uyanıklıktaki bozukluk nedeni ile prematüre grubu WÇZÖ-R Resim Tamamlama alt testinde daha düşük puan almıştır. Zaten MRG hacim ölçümlerinde de prematüre grubunda bilateral hipokampus hacimleri ile Resim Tamamlama al testleri arasında güçlü ilişki olmasıda bu iddiamızı desteklemektedir.

Toplam 12 maddeden oluşan WÇZÖ-R Resim düzenleme alt testinde çocuğa her madde için karışık düzende resimler gösterilir ve çocuktan resimleri, bir öykü anlatacak şekilde düzenlemesi istenir. Bu alt testin, neden sonuç ilişkilerini kavrayabilme ve sentez yapma yeteneğini, sosyal süreçleri tahmin etme

ve planlama gücünü, espri yeteneğini, algısal organizasyon yeteneğini ölçtüğü kabul edilmektedir. Espri yeteneğini de ölçen bu testte prematür grubunun düşük puan alması ilginçtir, çünkü daha önce yapılan çalışmalarda benzer sonuçlara rastlanmamıştır. Prematür grupta Resim düzenleme alt testiyle, sağ kaudat nukleus hacmi arasında doğru ilişki bulunmuştur. Prematürelerde görsel uzamsal becerilerdeki bozulmalar, kaudat nukluesdaki hacim azlığına bağlı olabilir. Bu bulgu Abernethy ve ekibinin yaptıkları çalışmada da bulunmuş ve kaudat nukleus hacmimündeki küçüklüğün görsel uzamsal becerilerinde bozukluğa neden olabileceğişeklinde yorumlanmıştır (160).

Parçalara ayrılmış şekillerin bulunduğu, dört maddeden oluşan WÇZÖ-R Parça Birleştirme alt testinde, çocuktan parçaları birleştirmesi istenir. Bu alt testin parçadan bütüne gitme yeteneğini, algısa örgütleme kapasitesini, algı hızını, deneme-yanılma yöntemini kullanma becerisini, üç boyutlu düşünebilme, algısal organizasyon yeteneğini ve içgörü gücünü ölçtüğü kabul edilmektedir. Prematür grubunda üç boyutlu düşünebilme yeteneğini ölçen bu testte belirgin daha düşük puan almaları prematür doğan çocuklarda görsel-uzamsal algı, görsel uzamsal dikkat, görsel-uzamsal becerilerde bozuklukları olabileceğini gösteren literatür bilgileri ile uyumludur (3,4,123). Prematürlerde sık görülen ayrıntılara fazla odaklanma nedeni ile, bütüne giderek yapılandırma da zorlanmış olabilirler ve bu testten daha düşük puan almış olabilirler. Çalışmamızda Parça birleştirme testi sonuçları ile herhangi bir beyin bölgesinin hacmi arasında bir ilişki gösterilememesi ilginçtir.

Görsel uzamsal becerilerle ilişkili diğer bir WÇZÖ-R alt testi olan Küplerle Desen alt testinde de prematüre grubunda kontrol grubuna göre daha düşük puanlar elde edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Prematür grupta görsel algılama ile ilgili olan WÇZÖ-R alt testlerinden Küplerle Desenle ve gene görsel algılamayla ilişkili bir test olan Resim Tamamlama alt testi ile serebellum hacmi arasında doğru yönde korelasyon ilişkisi vardır. Bu da bize serebellum hacminün prematürelerdeki görsel algılama kusurlarıyla ilşkili olabileceğini düşündürebilir. Bu bulgu Allin ve ark çalışmasıyla uyumludur.

Prematürelerin bilişsel fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda, sözel olmayan bellekle ilgili bozukluklara sözel bellek bozukluklarından daha sık rastlanmıştır. Düzenleme ile ilgili kusurlar prematürelerde görsel ve uzamsal bilgilerin erken ve geç hatırlanmasında zorluklara yol açar. Yapılan çalışmalarda WÇZÖ-R Küplerle Desen alt testiyle prematürelerde görsel uzamsal bozukluklar olduğu gösterilmiştir (123). Bu çalışmada da benzer şekilde Küplerle Desen alt testinde prematür grubu kontrol grubundan daha düşük puanlar almıştır. Bu sonuçlarla prematürlerdeki görsel-uzamsal algılama-organizasyon bozukluklarını, sözel olmayan bellekteki bozulmalara bağlanabilir.

Bu çalışmada prematüre grubunda iki çocukta tanılı DEHB vardı. WÇZÖ-R Sayı Dizileri alt testinde prematüre grubunda gerilik gözlenmesi göz önüne alındığında, prematüre grubunda tanı konulamamış DEHB yada dikkat eksikliği olabileceğini düşündürmüştür.

Sözel çalışma belleğini değerlendiren WÇZÖ-R Sayı Dizileri alt testi prematüre grubunda kontrol grubuna göre daha bozuk bulunmuştur. Bu sonuç ile prematürelerde sözel çalışma belleğinin bozulduğu düşünülebilir.

Sosyal empati yapma yeteneği, sosyal yargılama yeteneğini sınayan WÇZÖ-R Yargılama alt testinden prematüre grubu daha düşük puanlar almışlardır. Prematürelerde WÇZÖ-R Yargılama alt testi puanları ve bilateral hipokampus hacmi arasında doğrusal bir korelasyon ilişkisi vardır. İlginç olarak hipokampus sosyal empati yapma yeteneği ve zihin yeteneği ile yakından ilişkili beyin bölgelerindendir (226).

WÇZÖ-R Şifre alt testi, bilgi işleme ve öğrenme hızı ile ilişkilidir. Prematürelerde bilateral hipokampus hacmi ile bu alt test arasında doğru yönde bir ilişki vardır. Literatürde bu test ile frontal beyaz cevher hacimleri arasında doğru yönde bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Prefrontal korteksin bilgi işleme ve öğrenme de etkili olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (227,228). Scherf ve ark . yaptıkları fonksiyonel MRG çalışmasında 8-47 yaş arasındaki bireylerde görsel uzamsal bellek görevi esnasında çocuklarda dorsolateral prefrontal ve parietal bölgelerde daha sınırlı aktivasyon saptanmış Bu sonuç frontal loblar ile beynin daha arka bölümleri arasındaki bağlantının daha geç olgunlaştığını göstermekteydi (229). Zaman içinde frontal loblar ile posteriyor beyin bölgeleri (temporal korteks ve hipokampus) arasındaki bağlantı sağlanmakta ve posteriyor beyin bölgeleride bilgi işleme ve öğrenme ile ilgili işlevlerde rol almaktadır. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur.

Prematür çocuklardaki bilişsel ve motor becerilerle ilgili literatür gözden geçirildiğinde çalışmaların daha spesifik nöropsikolojik fonksiyonları değerlendirdiği dikkat çekmektedir. Örneğin Wolke, Samara, Bracewell, and Marlow çok erken doğan prematürlerin sadece dil ve konuşma fonksiyonlarını değerlendirerek prematürelerin global bilişsel fonksiyon bozukluğu olduğunu belirtmişler (230). Ancak yönetici işlevler ve yönetici dikkat ile ilgili bozukluklar dil bozuklukların da olduğu gibi global bozukluk olarak belirtilemez. Bu nedenle yönetici işlevler, yönetici dikkat prematürelerde daha spesifik olarak değerlendirilmiştir.

Yönetici işlevler davranış ve bilişsel düzenleme için önemli olan bir grup nöropsikolojik işlevi içermektedir. Bu işlevler inhibisyon, çalışma belleği, bilişsel esneklik, hedef bulma, planlama ve organizasyonu içerir. Son çalışmalar öğrenme güçlüğü ve davranış problemlerinin yönetici işlevlerdeki bozukluklardan kaynaklandığını göstermektedir (231, 232, 233). Örneğin, inhibisyon, çalışma belleği ve bilişsel esneklikteki bozukluğun normal ZB puanına sahip matematik alanında güçlükle ilişkili olduğu bulunmuştur (234). Yönetici işlev bozukluğunun bazı davranış problemlerinde de yer aldığı gösterilmiştir (233,235). Barkley ve ark DEHB daki inhibisyon bozukluğunun yönetici işlevlerdeki bozukluğa sekonder ortaya çıktığını savunmaktadırlar (236).

Pek çok metaanaliz ve derlemeye göre prematürelerdeki yönetici işlevler ve dikkat açısından farklı testler kullanılarak benzer sonuçlar alınmıştır (237-242). Ancak çalışmalar bulgular, ölçümler ve değerlendirme yaşı açısından farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalar yönetici işlevlerin izole şekillerini

değerlendirirken daha geniş değerlendirmenin yapıldığı son çalışmalarda prematür çocuklardaki yönetici işlev bozukluğunun yönetici işlevlerin tüm alt birimlerinde içine alan daha geniş bir bozukluk olduğunu göstermiştir (238, 243). Bu çalışmada yönetici işlevler, karmaşık yönetici dikkat, özellik belirleme, perseverasyon(tekrarlama), çalışma belleği, soyut düşünme, kurulumu değiştirme gibi bilişsel becerileri ölçen WKET sonuçlarına göre bu testin alt puanları bakımından geniş bir şekilde değerlendirilmiş ve prematürler ve term doğan kontrol grubu arasında belirgin fark bulunmuştur. Değerlendirme yaşı açısından bakıldığında, bir grup araştırmacı (244) küçük yaşlarda (2-4 yaş) değerlendirme yapmakta iken, diğer bir grup araştırmacı genç erişkin yaşta yönetici işlevleri değerlendirmiştir(240,241,245). Erken okul çağında değerlendirme yapan çalışmalara bakıldığında ise literatürde çok az sayıda olduğu dikkat çekmektedir. Cornelieke S. H. Aarnoudse yaptıkları çalışmada normal ZB puanına sahip prematürelerin yönetici işlevlerin bütün alanlarında bozukluk olduğunu, işlem yapma hızı ve ZB puanı arasında bir korelasyon olduğunu göstermişler (237). Bu çalışmada 9 yaşında erken çocukluk çağında yönetici işlevler WKET ile geniş kapsamlı şekilde değerlendirilmiş ve karmaşık yönetici dikkat, perseverasyon (tekrarlama), çalışma belleği, soyut düşünme, kurulumu değiştirme alanında bozukluk olduğu bulunmuştur.

Prematürelerde dikkat problemleri anne baba ve öğretmenler tarafından tanımlanan en sık ve ısrarcı problemlerden biridir. Prematürelerdeki bu dikkat problemleri ya anne baba ve öğretmenlere çocuğun davranışları hakkında sorular sorularak (yerinde duramama, dalıp gitme, gündüz hayalleri kurma) ya da daha

objektif şekilde uygun psikometrik testlerle çocuğun perfprmansını değerlendirilir. Literatürdeki çalışmalarda daha çok ilk yaklaşım kullanılmaktadır. Szatmari, Saigal, Rosenbaum, and Campbell prematürelerin dikkat problemlerini değerlendirdikleri çalışmalarında CBCL ve DSM-III kriterlerini kullanarak görsel dikkat, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, iletişim bozukluğu ve emosyonel problemleri araştırmışlar. Prematür doğan çocuklarda zamanında doğanlara göre dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğunun diğer iki bozukluğa göre daha sık olduğunu göstermişler (101). Taylor, Hack, and Klein prematür doğan 68 çocuğun anne babası ve öğretmenleri ile yaptıkları anket çalışmasında öğretmenlerin prematür çocuklarda term doğanlara göre dikkat problemlerini daha fazla dile getirdiğini belirtmişler (77). Hile ve ark Amerika Birleişk Devletleri, Kanada ve Almanya daki prematür çocuklarda yaptıkları kohort çalışmasında 408 prematür çocukta CBCL ile dikkat problemlerini araştırmışlar ve yine prematür doğanlarda dikat problemlerinin daha sık olduğunu belirtmişler (246). 1980-2001 arasında yapılan 20 çalışmanın gözden geçirildiği metaanaliz çalışmasında Bhutta, Cleves, Casey, Cradock ve Anand okul çağında prematür doğan çocuklarda term doğanlara göre Dikkat eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu riskinin arttığını belirtmişler (80).

Daha az sayıda çalışmada ise objektif psikometrik testler kullanılarak dikkat problemleri araştırılmış. Breslau, Chilcoat, DelDotto, Andreski, and Brown görsel odaklanmış dikkat ve sürekli dikkati ölçmek için Sürekli Performans Testi ve Alt Çizme Testini kullanarak prematür doğan çocuklarla term doğanları karşılaştırmışlar. Testlerin sonucunda prematürelerin odaklanmış dikkat ile ilgili

performansları term doğanlara göre daha kötü bulunmuş (247). Taylor ve ark. Sürekli Performans Testi, Alt Çizme Tesi ve Olasılık Testi ile dikkat becerileri (görsel sürekli dikkat, hızlı isimlendirme, bilgi işleme ve odaklanmış dikkat) değerlendirilmiş. Prematür çocukların sürekli dikkat ve bilgi işleme konusunda kontrollere göre daha kötü performans gösterdiği bulunmuş (248).

Bu çalışmada odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi-yanıt inhibisyonu, bozucu etkiye direnç ve bilgi işleme hızı gibi bilişsel işlevlerle ilişkilendirilen Stroop Testi TBAG formu alt puanları bakımından prematüreler ve term doğan kontrol grubu arasında anlamı fark bulundu. Bu bulgu da literatür ile uyumlu bulunmuştur. (246,247,248,249).

Prematürelerde Stroop testinin beyin hacimleri ile ilişkisi konusunda literatürde çalışma bulunmamakta ancak farklı konularda yapılan volumetrikçalışmalarda Stroop Testinin hipokampus hacmi ile bağlantısı olabileceği vurgulanmış. Bu çalışmada Stroop testinin kritik bölümleri olan 1,2,3 ve 5. kartın okuma zamanı ve Stroop testinin fark 3 puanları ile hipokampus hacimleri arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca Stroop testi puanları ve serebellum hacmi arasında da benzer bir ilişki gösterilmiştir. Belki de Stroop testi literatürde vurgulanan prefrontal korteks alanları dışında hipokampus ve serebellum işlevleri ile de ilişkili olabilir. Ancak bu alanda yapılmış yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın örneklem sayısının az olması ve literatürde benzer çalışmaların az sayıda olması nedeni ile çalışma sonuçlarımızı literatürde bildirilen oranlar ile karşılaştırılmasını sınırlamaktadır. Bu sınırlılığa karşın,

prematürelerin beyin hacimleri, bilişsel test sonuçları ve beyin hacmi ve bilişsel test korelasyonu literatür eşliğinde tartışılmıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenidoğan ve Çocuk Nöroloji Bölümünde takiplerine devam eden, gestasyon yaşı 30 haftadan küçük 19 çocuğun 9 yaşında Volumetrik beyin MRG sonuçları, bilişsel fonksiyonlar ve beyin hacmi ve bilişsel fonksiyon korelasyonunun yapılarak term doğan çocuklarla karşılaştırmasının yapıldığı bu araştırmada bu konuda yapılan benzer çalışmalara uygun olarak serebellum, sağ ve sol kaudat nukleus, sağ ve sol putamen, sağ ve sol globus pallidus, sağ ve sol hipokampus ve korpus kallozum hacimleri olgu grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha küçük bulundu.

Serebellar hacim azlığı ile yönetici işlevler, sosyal yaşama uyum, dikkat ve ayrıntıya verilen önem, vizuospasyal bozukluk ve sözel ZB puanı arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Prematür doğuma bağlı bilişsel bozukluklar serebellumunda içinde yer aldığı birçok nöral sistem bozukluğuna bağlı olabilir. Serebellumdan talamus, sensorimotor korteks, dorsolateral ve dorsomedial prefrontal korteks, Broka alanı ve limbik ve parahipokampal bölgelere anatomik bağlantılar bulunmaktadır. Bu sonuçlar ile prematür doğan çocuklardaki kognitif bozuklukların hafif serebellar disfonksiyona yol açan silik serebellar anormalliklere bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

İlginç olarak hipokampus hacmi ile dikkat, ilişki kurma becerisi, matematik becerisi, sözel ve performans ZB puanları arasında doğru yönde güçlü bir ilişki saptanmıştır. Hipokampus ile ilgili bu bulgular çalışmamızın önemli

farklı sonuçlarını vurgulamakta ve hipokampusun bu fonksiyonlar yönünden daha ayrıntılı çalışılması gerektiğini göstermektedir.

Bilateral kaudat nukleus hacmi ile toplam ZB yanında konuşma ve sözcük bilgisi, olay örüntüsünde zaman ilişkisi, üç boyutlu düşünme algısı ve sözel ZB puanı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.

Sonuçlarımız 9 yaşına gelmiş prematür doğan çocukların term doğanlara göre korpus kallozumun geç büyüdüğünü göstermiştir. Ancak bunun erişkin dönemde nöropsikolojik ve bilişsel açıdan prematürelerin lehine mi aleyhine bir sonuç olacağı henüz açık değildir. Prematürelerdeki nöroplastisite nedeni ile erişkin yaşlarda korpus kallozum boyutları ve bilişsel test sonuçlarının daha olumlu olması beklenen bir sonuçtur.

Prematür doğan grupta görsel uzamsal algılama ve işlevsellikle ilgili bozuklulara rastlanmıştır. Prematür grupta Resim düzenleme alt testiyle, sağ kaudat nukleus hacmi arasında doğru ilişki bulunmuştur. Prematürelerde görsel uzamsal becerilerdeki bozulmalar, kaudat nukluesdaki hacim azlığına bağlı olabilir.

Prematür grubunda üç boyutlu düşünebilme yeteneğini ölçen bu testte belirgin daha düşük puan almaları prematür doğan çocuklarda görsel-uzamsal algı, görsel uzamsal dikkat, görsel-uzamsal becerilerde bozuklukları olabileceğini gösteren literatür bilgileri ile uyumludur. Çalışmamızda görsel-uzamsal algı, görsel uzamsal dikkat, görsel-uzamsal becerilerde bozuklukları ile kaudat nukleus hacmi arasında ilişki gösterilmesi ilginçtir.

Prematüre grubunda görsel algılama ile serebellum hacmi arasında doğru yönde korelasyon ilişkisi vardır. Bu da bize serebellum hacminün prematürelerdeki görsel algılama kusurlarıyla ilişkili olabileceğini düşündürebilir.

Prematür çocuklarda bilgi işleme ve öğrenme hızında bozukluk ile bilateral hipokampus hacmi arasında doğru yönde bir ilişki saptanmıştır. Zaman içinde frontal loblar ile arka beyin bölgeleri (temporal korteks ve hipokampus) arasındaki bağlantı sağlanmakta ve arka beyin bölgeleride bilgi işleme ve öğrenme ile ilgili işlevlerde rol almakta olduğu yorumu yapılabilir.

Prematür çocuklarda erken çocukluk çağında yönetici işlevler karmaşık yönetici dikkat, perseverasyon, çalışma belleği, soyut düşünme, kurulumu değiştirme alanında bozukluk olduğunu gösteren sonuçlarımız prematürlerde öğrenme güçlüğü ve yönetici işlev bozukluğunu gösteren araştırmaları destekler niteliktedir.

Bu çalışmadaki bulgularımız prematürelerdeki dikkat ile ilgili bilişsel işlevlerledeki bozuklukları vurgulamaktadır. Prematürlerde dikkat ile ilgili problem bildiren ve bunu objektif testlerle gösteren çalışma sayısı azdır. Bu çalışmada ise Stroop Testi TBAG formu ile odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi-yanıt inhibisyonu, bozucu etkiye direnç ve bilgi işleme hızı bakımından prematüreler ve term doğan kontrol grubu arasında anlamı fark bulundu.

KAYNAKLAR

1- Mac Dorman MF, Minimo AM, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statistics – 2001. Pediatrics 2002;110: 1037-52.

2- Yurdakök M. Prematürelerde Mortalite ve Morbidite. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2005;11: 2-7.

3- Sykes DH, Hoy EA, Bill JM, McClure BG, Halliday HL, Reid MM. Behavioral adjustment in school of very low birthweight children. J Child Psychol Psychiatry. 1997;38:315-325.

4- Wolke D. Supporting the development of low birthweight infants. J Child Psychol Psychiatry. 1991;32: 723-741.

5- McCormick M, Workman-Daniels K, Brooks- Gunn J. The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. Pediatrics. 1996;97:18-25.

6- Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics. 1996; 98:931-937.

7- Rakic P. Specification of cerebral cortical areas. Science 1988;241:170-176.

8- Perlman JM. Neurobehavioral deficits in premature graduates of intensive care--potential medical and neonatal environmental risk factors. Pediatrics 2001;108: 1339-48.

9- American Academy of Pediatrics. Follow up care of high risk infants. Suppl. Pediatric 2004;114: 1377-97.

10- Agency for Healthcare Research and Quality Publication. Criteria for determining disability in infants and children: Low birth weight 2002;70:1-136.

11- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of children of extremely low birth weight and gestational age in the 1990's. Early Human Development 1999; 53: 193-218.

12- Cerebellum and cerebrum in adaptive control and cognition: a review. Parkins AJ. Biol Cybern. 1997;77:79-87.

13- Neuronal plasticity of interrelated cerebellar and cortical networks. Molinari M, Flippini V, Leggio MG. Neuroscience. 2002;111:863-70.

14- The cerebellar cognitive affective syndrome. Schmahmann JD, Sherman JC. Brain. 1998 ;121 (:561-79.

15- Cognition and the cerebellum. Schmahmann JD. Neurology. 2004; 63:1991.

16- Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. F.A. Middleton, P.L. Strick. Brain Res Rev. 2000;31:236-50.

17- Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. Middleton FA, Strick PL. J Neurosci. 2001;21:700-12.

18- Cerebellar output channels. Middleton FA, Strick PL. Int Rev Neurobiol. 1997;41:61-82.

19- Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. Gottwald B, Wilde B, Mihajlovic Z, Mehdorn H.M. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004;75:1524-31.

20- Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. Schmahmann JD. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2004;16:367-78.

21- Barry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous System. In: Williams PL, editor. Gray's Anatomy. (38th Edition). London: Churchill Livingstone, 1995: 1121-5.

22- Nolte J. The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy. 2nd ed. Toronto: C.V. Mosby Company, 1988.

23- Cooper LN. Distributed Memory in The Central Nervous System : Possible Test of Assumptions in Visual Cortex. In: Schmitt FO, Worden FG, Adelmar G, Dennis SG, editors. The Organisation of The Cerebral Cortex. 2nd ed. Cambrige: MIT Press, 1981: 479- 503.

24- Carpenter MB, Sutin J. Human Neuroanatomy. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins Press, 1983: 237.

25- O'keefe J, Coway DH. Hippocampal place units in the freely moving rat. in: why they fire where they fire? Exp Brain Res 1978; 31: 573-90.

26- Green JD. The Hippocampus. In: Field J. editor. Handbook of Physiology (1st Ed). Vol. 2. Washington: American Physiolgical Society, 1960; 1373-89.

27- Mayer A. Historical Aspects of Cerebral Anatomy (2nd ed). London: Oxford University Press, 1971: 230.

28- Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of Neural Science 4th ed. New York: Mc Graww-Hill Comp. 2000; 1233.

29- Green JD, Shimamota T. Hippocampal seizures and their propagation. Arch Neurol Psychiatry 1953; 70: 687-702.

30- Tang PH, Bartha AI, Norton ME, Barkovich AJ, Sherr EH, Glenn OA. Agenesis of corpus callosum: an MR imaging analysis of associated abnormalities in the fetus. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:257-63.

31- Josse G, Seghier ML, Kherif F, Price CJ. Explaining function with anatomy: language lateralization and corpus callosum size. J Neurosci 2008; 28:14132-9.

32- Luders E, Narr KL, Hamilton LS, Phillips OR, Thompson PM, Vale JS et al. Decreased callosal thickness in attention deficit/hyperactivity disorders. Biol Psychiatr 2009; 1:4-8.

33- Levine M. Attentional variation and disfunction. In: Levine-Carey-Crocker (eds). Developmental Behavioral Pediatrics. Philadelphia: Saunders; 1992. p. 468-76.

34- Stephan KM, Binkofski F, Halsband U, Dohle C, Wunderlich G, Schnitzler A et al. The role of ventral medial wall motor areas in bimanuel co-ordination. A combined lesion and activation study. Brain 1999; 122:351-8.

35- Josse G, Seghier ML, Kherif F, Price CJ. Explaining function with anatomy: language lateralization and corpus callosum size. J Neurosci 2008; 28:14132-9.

36- Forget J, Lippe S, Lassonde M. Perceptual priming does not transfer interhemispherically in the acallosal brain. Exp Brain Res 2009; 192:443-54.

37- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, Verter J, Temprosa M, Wright LL, Ehrenkranz RA, Fanaroff AA, Stark A, Carlo W, Tyson JE, Donovan EF, Shankaran S., Stevenson DK. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics 2001; 107: e1.

38- Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, Renlund M, Saarela T, Tammela O, Virtanen M, Fellman V. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infants populations between 1996 – 1997 and 1999 – 2000. Pediatrics 2007; 1191: 29-36.

39- Kohlhauser C, Fuiko R, Panagl A, Zadra C, Haschke N, Brandstetter S, Weninger M., Pollak A. Outcome of very low birth infants at 1 and 2 years of age. The importance of early of neurodevelopmental deficits. Clin Pediat 2000;38: 441-9.

40- Vohr BR, Msall ME, Wilson D, Wright LL, Mc Donald S, Poole WK. Spectrum of gross motor function in extremely low birth weight children with cerebral palsy at 18 months of age. Pediatrics 2005;116: 123-9.

41- Jacobs SE,O'Brien K, Inwood S, Kelly EN, Whyte HE. Outcome of infants 23-26 weeks'gestation pre and post surfactantç Acta Pediatr 2000;89:959-65.

42- Mikkola K, Ritari N, Tommiska V, Salokorpi T, Lehtonen L, Tammela O, Paakkonen L, Olsen P, Korkman M, Fellman V. Neurodevelopmental

outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. Pediatris 2005; 116: 1391-400.

43- Reijneveld SA, De Kleine MJ, Ven Baar AL, Kollee LA, Verhaak CM, Verhulst FC, Verloove-Vanhorick SP. Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birth weight infants at age 5 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006;91: F423-8.

44- Hanke C, Lohaus A, Gawrılow C, Hartke I, Kohler B, Leonhardt A.Preschool development of very low birth weight children born 1994-1995. Eur J Pediatr 2003;163:159-64.

45- Cooper PA, Sandler DL. Outcome of very low birth weight infants at 12 to 18 months of age in Soweto, South Africa. Pediatrics 1997; 99: 537-44.

46- Kirsten GF, Van Zyl JI, Le Grange M, Ancker E, Van Zyl F. The outcome at 12 months of very low

47- Were FN, Bwibo NO. Two year neurological outcomes of very low birth weight infants. East Afr Med J 2006; 83: 243-9.

48- Boo NY, Ong LC, Lye MS, Chandran V, Teoh SL, Zamratol S, Nyein MK, Allison L. Comparison of morbidities in very low birthweight and normal birthweight infants during the first year of life in adeveloping country. J Paediatr Child Health 1996;32: 439-44.

49- Ho JJ, Amar HS, Mohan AJ, Hon TH. Neurodevelopmental outcome of very low birth weight babies admitted to a Malaysian nursery. J Paediatr Child Health 1999;35: 175-80.

50- Brown N. How should very low birth weight babies best be managed in Papua New Guinea? P N G Med J 1996; 39: 12-15

51- Türk Neonatoloji Derneği Bülteni. Türkiye'de Yenidoğan Bakım Ünitelerinde Mortalite-2005 2006; 4: 10-14

52- Atasay B, Günlemez A, Unal S, Arsan S. Outcomes of very low birth weight infants in a newborn tertiary center in Turkey, 1997-2000. Turk J Pediatr 2003;45: 283-9.

53- Anlar B. Prematüre bebekte nörolojik izlem. Katkı Pediatri Dergisi 2005;27: 479-84.

54- Gücüyener K, Ergenekon E, Soysal AS, Aktas A, Derinöz O, Koc E, Atalay Y. Use of the bayley infant neurodevelopmental screener with premature infants. Brain Dev 2006; 28: 104-8.

55- Duman N, Kumral A, Gülcan H, Özkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. J Matern Fetal Neonatal Med 2003; 13: 54-8.

56- Erdem G, Topçu M, Yiğit Ş, Turanlı G, Genç D, Oran O, Tekinalp G, Yurdakök M, Renda Y. Çok düşük doğum ağırlıklı çocukların nörolojik, elektrofizyolojik ve psikometrik yönden uzun süreli izlemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1999;42: 19-26.

57- Can G, Karadeniz L, Özmen M, Tatlı B, Saydam R, Çoban A, İnce Z. Çok düşük doğum ağırlıklı pretermlerde erken adolesan dönemde morbidite: preliminer sonuçlar. 14. Ulusal Neonatoloji Kongresi, poster, 12-16 Nisan 2006, Antalya.

58- Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. Lancet 2007;369:43e50

59- Martin JA, Hamilton BE, Menacker F, Sutton PD, Matthews TJ. Preliminary births for 2004: infant and maternal health.

60- Lorenz J, Wooliever D, Jetton J, Paneth N. A quantitative review of mortality and developmental disability in extremely premature newborns. Arch Pediatr Adolesc Med 1998;152: 425-35.

61- Wilson-Costello D, Friedman MA, Minich MA, Fanaroff AA, Hack M. Improved survival rates with increased neurodevelopmental disability for extremely low birth weight infants in the 1990's. Pediatrics 2005;115:997-1003.

62- Joseph KS, Kramer MS, Allen AC, Cyr M, Fair M, Ohlsson A, et al. Gestational age- and birthweight-specific declines in infant mortality in Canada, 1985e94. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Paediatr Perinat Epidemiol 2000;14:332-9.

63- Stoelhorst GM, Rijken M, Martens SE, Brand R, den Ouden AL, Wit JM, et al. Changes in neonatology: comparison of two cohorts of very preterm infants (gestational age <32 weeks): the Project On Preterm and Small for Gestational Age Infants 1983 and the Leiden Follow-Up Project on Prematurity 1996-1997.Pediatrics 2005;115:396-405.

64- Darlow BA, Cust AE, Donoghue DA. Improved outcomes for very low birthweight infants: evidence from New Zealand national population based data. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2003;88:23-8.

65- Doyle LW. Evaluation of neonatal intensive care for extremely low birth weight infants. Semin Fetal Neonatal Med 2006;11:139-45.

66- Cooke RWI. Preterm mortality and morbidity over 25 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006;91:293-4.

67- Platt MJ, Cans C, Johnson A, Surman G, Topp M, Torrioli MG, Krageloh-Mann I. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. Lancet 2007;6; 369: 43-50

68- Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, Bauer CR, Stoll BJ, Tyson JE, Shankaran S, Fanaroff AA, Donovan EF, Ehrenkranz RA, Vereter J. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Developmental Neonatal Research Network 1993-1994. American Journal of Obstetric and Gynecology 1998; 179: 1632-39.

69- Chamnanvanakıj S, Rogers CG, Luppino C, Broyles SR, Hickman J, Perlman JM. Linear hyperechogenicity within the basal ganglia and thalamus of preterm infants. Pediatric Neurology 2000;23: 129-133.

70- Korbal P, Cwiklinsa-Jurkowska M, Krawczenco-Sadowska I, Szymanski W. Coagulation inhibitors-antithrombin and protein C and periventricular leukomalacia in premature infants. Med Sci Monit 200;, 10 : 88-91.

71- Volpe JJ. Brain injury in the premature infant: Neuropathology, clinical aspects, and pathogenesis. Ment Retard and Dev Disabil 1997; 3: 3-12.

72- Pharoah PO, Stevenson CJ, Cooke RW, Stevenson RC. Clinical and subclinical deficits at 8 years in a geographically defined cohort of low birthweight infants. Archives Diseases in Childhood 1994; 70: 264–70.

73- Hasley CL, Collin MF, Anderson CL. Extremely low birth weight children and their peers. Arch Pediatr Adol Med 1996;150: 790-4.

74- Aylward GP. Methodologic issues in outcome studies of at risk infants. Journal of Pediatric Psychology 2002; 27: 37-45.

75- Whitfield MF, Grunau RV, Holsti L. Extremely premature (≤ 800g) school children: multiple areas of hidden disability. Arch Dis Fetal Neonatal Ed 1997; 77: 85-90.

76- Saigal S, Hoult LA, Streiner DL, et al. School difficulties in adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. Pediatrics 2000;105: 325-31.

77- Taylor HG, Klein N, Hack M. School age consequences of birth weight less than 750 g: a review and update. Developmental Neuropsychology 2000; 17: 289-321

78- Breslau N. Psychiatric sequelae of low birth weight. Epidemiol Rev 1995; 17: 96-106.

79- Wolke D. Psychological development of prematurely born children. Archives Diseases in Childhood 1998;78: 567-70

80- Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. JAMA 2002;288: 728-37.

81- Taylor HG, Klein N, Minich NM, Hack M. Middle school age outcomes in children with very low birth weight. Child Development 2000;71: 1495-511.

82- Chaudhari S, Otiv M, Chitale A, Pandit A, Hoge M. Pure premature study-cognitive abilities and educational performance at twelve years. Indian Pediatr 2004;41: 121-8.

83- Msall ME, Tremont MR. Measuring functional outcomes after prematurity: Developmental impact of very low birth weight and extremely low birth weight status on childhood disability. Mental Retardation and Developmental Disabilities Resarch Reviews 2002; 8: 258-272.

84- Breslau N, Klein N, Allen L. Very low birthweight: behavioral sequelae at nine years of age. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1988; 27: 605-12.

85- Mc Cormick MC, Gortmaker SL, Sobol AM. Very low birth weight children: behavior problems and school difficulty in a national sample. Journal of Pediatrics 1990;117: 687–93

86- Saigal S, Rosenbaum P, Szatmari P, Campbell D. Learning disabilities and school problems in a regional cohort of extremely low birth weight (less than 1000 G) children: a comparison with term controls. Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics 1991; 12: 294–300.

87- Hack M, Breslau N, Aram D, Weisman B, Klein N, Borawski-Clark E. The effect of very low birth weight and social risk on neurocognitive abilities at school age. Developmental and Behavioural Pediatrics 1992; 13: 412-20.

88- Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, Hack M.. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. Journal of Developmental and Behavioural Pediatrics 1998; 19: 235-43.

89- Mc Grath MM, Sullivan MC, Lester BM, Oh W. Longitudinal neurologic follow up in neonatal intensive care unit survivors with various neonatal morbidities. Pediatrics 2000; 106: 1397-1405.

90- O'Brien F, Roth S, Stewart A, Rifkın L, Rushe T, Wyatt J. The neurodevelopmental progress of infants less than 33 weeks into adolescence. Archives Diseases in Childhood 2004; 89 : 207-211.

91- Davis DW, Burns BM, Wilkerson SA, Steichen JJ. Visual perceptual skills in children born with very low birth weights. Journal of Pediatric Health Care 2002; 6: 363-367.

92- Horwood LJ, Mogridge N, Darlow BA. Cognitive, educational, and behavioural outcomes at 7 to 8 years in a national very low birthweight cohort. Arch Dis Child Fetal. Neonatal Ed 1998;79: 12–20.

93- Hille ET, Den Ouden AL, Bauer L, Van Den Oudenrijn C, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants: perinatal risk factors and predictors at five years of age. Collaborative Project on Preterm and Small

for Gestational Age (POPS) Infants in The Netherlands. Journal of Pediatrics 1994; 125: 426–34

94- Finnstrom O, Gaddlin PO, Leijon I, Samuelsson S, Wadsby M. Very-low-birth-weight children at school age: academic achievement, behavior and self-esteem and relation to risk factors. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;14 : 75-84.

95- Rodrigues MC, Mello RR, Fonseca SC. Learning difficulties in school children born with very low birth weight. J Pediatr (Rio J)2006; 82: 6-14.

96- Litt R, Joseph A, Gale R. Six year neurodevelopmental follow-up of premature children. Isr J Med Sci 1995; 31: 303-8.

97- Oberklaid F, Prior M, Sanson A. Temperament of preterm versus full term infants. Developmental and Behavioural Pediatrics 1986; 7: 159-162

98- Levy-Shiff R., Enat G, Har-Even D, Mogilner M, Mogilner S, Lerman M, Krikler R. Emotional and behavioural adjustment in children born prematurely. J Clin Child Psychol 1994; 23: 323-33.

99- Indredavik MS, Vik T, Heyerdahl S, Kulseng S, Fayers P, Brubakk AM. Psychiatric symptoms and disorders in adolescents with low birth weight. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89: 445-50

100- Mick E, Biederman J, Prince J, Fischer MJ, Faraone SV. Impact of low birth weight on attention deficit hyperactivity disorder. Developmental and Behavioral Pediatrics 2002; 23: 16-22.

101- Szatmari P, Saigal S, Rosenbaum P, Campbell D. Psychopathology and adaptive functioning among extremely low birth weight at eight years of age. Development and Psychopatholog 1993;, 5: 345-57.

102- Senol S, Sener S, Ergenekon E, Gücüyener K. The impact of pre- and perinatal factors on attention-deficit and disruptive behavior disorders. Turk J Pediatr. 2001;43:231-6.

103- Foulder-Hughes LA, Cooke RW. Motor, cognitive, and behavioural disorders in children born very preterm. Dev Med and Child Neurol2003; 45: 97-103.

104- Msall ME, Digaudio K, Rogers BT, Laforest S, Catanzaro NL, Campbell J, Wilczenski F, Duffy LC. The Functional Independence Measure for Children (WeeFim) Conceptual basis and pilot use in children with developmental disabilities. Clin Pediatr 1994; 7: 421-430.

105- Mathur AM, Neil JJ, McKinstry RC, Inder TE. Transport, monitoring, and successful brain MR imaging in unsedated neonates. Pediatr Radiol. 2008;38:260-4

106- Cooke RW, Abernethy LJ. Cranial magnetic resonance imaging and school performance in very low birth weight infants in adolescence. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999 ;81:116-21.

107- Inder TE, Anderson NJ, Spencer C, Wells S, Volpe JJ. White matter injury in the premature infant: a comparison between serial cranial sonographic and MR findings at term. AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24:805-9.

108- Johnsen SD, Bodensteiner JB, Lotze TE. Frequency and nature of cerebellar injury in the extremely premature survivor with cerebral palsy.J Child Neurol 2005; 20:60-64

109- Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning and behavioral disability in survivors? Pediatrics 2007;120:584-593.

110- Barkovich AJ, Sargent SK: Profound asphyxia in the premature infant: imaging findings. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:1837-1846.

111- de Vries LS, Van Haastert IC, Rademaker KJ, et al: Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. J Pediatr 2004;144:815-820.

112- Chamnanvanakij S, Rogers CG, Luppino C, et al: Linear hyperechogenicity within the basal ganglia and thalamus of preterm infants. Pediatr Neurol 2000;23:129-133.

113- Leijser LM, Klein RH, Veen S, et al: Hyperechogenicity of the thalamus and basal ganglia in very preterm infants: radiological findings and short-term neurological outcome. Neuropediatrics 2004; 35:283-289.

114- Arthur RA. Magnetic resonance imaging in preterm infants. Pediatr Radiol 2006;36:593-607.

115- Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, et al: Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging

from birth and neurodevelopmental assessment. Pediatrics 2005;118: 536-548.

116- Lin Y, Okumura A, Hayakawa F, et al: Quantitative evaluation of thalami and basal ganglia in infants with periventricular leukomalacia. Dev Med Child Neurol 43:481-485, 2001.

117- Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, et al: Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. Pediatrics 2001; 107:719-727.

118- Inder TE, Warfield SK, Wang H, et al: Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants. Pediatrics 2005; 115:286-294.

119- Boardman JP, Counsell SJ, Rueckert D, et al: Abnormal deep grey matter development following preterm birth detected using deformation- based morphometry. NeuroImage 2006;32:70-78.

120- Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB, et al: Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age. Pediatr Res 2006; 60:97-102.

121- Inder TE, Huppi PS, Warfield S, et al: Periventricular white matter injury in the premature infant is followed by reduced cerebral cortical gray matter volume at term. Ann Neurol 1999;46:755-760.

122- Thompson DK, Warfield SK, Carlin JB, et al: Perinatal risk factors altering regional brain structure in the preterm infant. Brain 2007;130:667-677.

123- Peterson BS, Vohr B, Staib LH, et al: Regional brain volume abnormalities and long-term cognitive outcome in preterm infants. J Am Med Assoc 2000; 284:1939-1947.

124- Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, et al: Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. Pediatrics 2003;111:939-948.

125- Volpe JJ: Cerebral white matter injury of the premature infant: more common than you think. Pediatrics 2003;112:176-179.

126- Volpe JJ: Encephalopathy of prematurity includes neuronal abnormalities. Pediatrics 2005; 116:221-225.

127- Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al: Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. Pediatr Res 2007; 61:467-473.

128- Dommergues MA, Plaisant F, Verney C, et al: Early microglial activation following neonatal excitotoxic brain damage in mice: a potential target for neuroprotection. Neuroscience 2003;121:619-628.

129- Kadhim H, Tabarki B, De Prez C, et al: Cytokine immunoreactivity in cortical and subcortical neurons in perventricular leukomalacia: are cytokines implicated in neuronal dysfunction in cerebral palsy? Acta Neuropathol 2003;105:209-216.

130- Haynes RL, Borenstein NS, DeSilva TM, et al: Axonal development in the cerebral white matter of the human fetus and infant. J Comp Neurol 2005;484:156-167.

131- Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, et al: Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. Nat Genet 2003; 33:327-328.

132- Kassmann CM, Lappe-Siefke C, Baes M, et al: Axonal loss and neuroinflammation caused by peroxisome-deficient oligodendrocytes. Nat Genet 2007;39:969-976.

133- McQuillen PS, Sheldon RA, Shatz CJ, et al: Selective vulnerability of subplate neurons after early neonatal hypoxia-ischemia. J Neurosci 2003; 23:3308-3315.

134- De Vries L, Groenendaal F, van Haastert IC, et al: Asymmetrical myelination of the posterior limb of the internal capsule in infants with periventricular haemorrhagic infarction: an early predictor of hemiplegia. Neuropediatrics 1999; 30:314-319.

135- Roelants-van Rijn AM, Groenendaal F, Beek FJA, et al: Parenchymal brain injury in the preterm infant: comparison of cranial ultrasound. MRI and neurodevelopmental outcome Neuropediatrics 2001; 32:80-89.

136- Nanba Y, Matsui K, Aida N, et al: Magnetic resonance imaging regional T1 abnormalities at term accurately predict motor outcome in preterm infants. Pediatrics 2007;120:10-19.

137- Maalouf EF, Duggan PJ, Rutherford MA, Counsell SJ, Fletcher AM, Battin M, et al. Magnetic resonance imaging of the brain in a cohort of extremely preterm infants. J Pediatr 1999;135:351-7.

138- Inder TE, Wells SJ, Mogridge NB, Spencer C, Volpe JJ. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study. J Pediatr 2003;143:171-9.

139- Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, Larkman DJ, Kennea NL, Kapellou O, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality. Pediatrics 2003;112:1-7.

140- Ajayi-Obe M, Saeed N, Cowan FM, Rutherford MA, Edwards AD. Reduced development of cerebral cortex in extremely preterm infants. Lancet 2000;356:1162-3.

141- Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants. Pediatrics 1999;104:243-8.

142- Leviton A, Gilles F. Ventriculomegaly, delayed myelination, white matter hypoplasia, and ‘‘periventricular’’ leukomalacia: how are they related? Pediatr Neurol 1996;15:127-36.

143- Peterson BS, Anderson AW, Ehrenkranz R, Staib LH, Tageldin M, Colson E, et al. Regional brain volumes and their later neurodevelopmental correlates in term and preterm infants. Pediatrics 2003;111:939-48.

144- Nagy Z, Westerberg H, Skare S, Andersson JL, Lilja A, Flodmark O, et al. Preterm children have disturbances of white matter at 11 years of age as shown by diffusion tensor imaging. Pediatr Res 2003;54:672-9.

145- Stewart AL. Prediction of long-term outcome in high-risk infants: the use of objective measures of brain structure and function in the neonatal intensive care unit. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1988;2:221-36.

146- Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 2006 Aug 17;355:685-94.

147- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS Jr. The young adult human brain: an MRI-based morphometric analysis. Cereb Cortex. 1994;4:344-60.

148- Inder TE, Huppi PS. In vivo studies of brain development by magnetic resonance techniques. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2000;6:59-67.

149- Fischl B, Salat DH, Busa E, Albert M, Dieterich M, Haselgrove C, van der Kouwe A, Killiany R, Kennedy D, Klaveness S, Montillo A, Makris N, Rosen B, Dale AM. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. Neuron. 2002 Jan 31;33:341-55.

150- Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. Neuroimage. 2005;26: 839-51

151- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. Neuroimage. 2000;11:805-21.

152- Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, Lim KO, Adalsteinsson E, Moseley M. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured

with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging. Magn Reson Med. 2000 ;44:259-68

153- Iwasaki N, Hamano K, Okada Y, Horigome Y, Nakayama J, Takeya T, Takita H, Nose T. Volumetric quantification of brain development using MRI. Neuroradiology. 1997;39:841-6.

154- Hüppi PS, Maier SE, Peled S, Zientara GP, Barnes PD, Jolesz FA, Volpe JJ. Microstructural development of human newborn cerebral white matter assessed in vivo by diffusion tensor magnetic resonance imaging. Pediatr Res. 1998;44:584-90

155- Rivkin MJ. Developmental neuroimaging of children using magnetic resonance techniques. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2000;6:68-80

156- Huppi PS, Inder TE. Magnetic resonance techniques in the evaluation of the perinatal brain: recent advances and future directions. Semin Neonatol. 2001;6:195-210.

157- Nosarti C, Rushe TM, Woodruff PW, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Corpus callosum size and very preterm birth: relationship to neuropsychological outcome. Brain. 2004 ;127:2080-9.

158- Nosarti C, Al-Asady MH, Frangou S, Stewart AL, Rifkin L, Murray RM. Adolescents who were born very preterm have decreased brain volumes. Brain. 2002;125:1616-23.

159- Isaacs EB, Lucas A, Chong WK, Wood SJ, Johnson CL, Marshall C, et al. Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. Pediatr Res 2000;47:713-20.

160- Abernethy LJ, Palaniappan M, Cooke RW. Quantitative magnetic resonance imaging of the brain in survivors of very low birth weight. Arch Dis Child 2002;87:279-83

161- Abernethy LJ, Cooke RW, Foulder-Hughes L. Caudate and hippocampal volumes, intelligence, and motor impairment in 7-year-old children who were born preterm. Pediatr Res 2004;55:884-93.

162- Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. Brain 2001;124:60-6.

163- Isaacs EB, Edmonds CJ, Chong WK, Lucas A, Morley R, Gadian DG. Brain morphometry and IQ measurements in preterm children. Brain 2004;127:2595-607.

164- Reiss AL, Kesler SR, Vohr B, Duncan CC, Katz KH, Pajot S, et al. Sex differences in cerebral volumes of 8-year-olds born preterm. J Pediatr 2004;145:242-9.

165- Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, Kirkbride V, Townsend JP, Miller DH, et al. Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. Lancet 1999;353:1653-7.

166- Weschler D. WÇZÖ-R, manual for the teh Weschler Intelligence Scale for Children-Revised. New York(US):Psychological Corporation;1974.

167- Savaşır I, Şahin N. Weschler Çocukşlar için Zeka Ölçeği(WÇZÖ-R) el kitabı. Ankara:Türk Psikologlar Derneği Yayınları;1995.

168- Stroop JR. Studie of interference in serial verbal reaction. J Exp Psychol 1935;18:643-62.

169- Burke DM, Light LL. Memory and aging: the role of retrieval processes. Psychol Bull. 1981;90:513-4.

170- SANTOS JF, MONTGOMERY JR. Stability of performance on the Color-Word Test. Percept Mot Skills. 1962 ;15:397-8.

171- Glaser WR, Glaser MO.Context effects in stroop-like word and picture processing. J Exp Psychol Gen. 1989 ;118:13-42.

172- Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy.Neuropsychologia. 1996 ;34:399-406.

173- Regard M. Cognitive rigidity and flexibility 1981: A neuropsychological study. Ph.D. Dissertation. University of Victoria, British Columbia.

174- Kiliç BG, Koçkar Aİ, Irak M, Şener Ş, KARAKAİ s. Türk ilkokul çocuklarında Stroop Testi TBAG formunun standardizasyon çalışması.12. Ulusal Çocuk ve Ergen Sağlığı ve Hastalıkları Kongresi poster sunumu,İstanbul; 2002.

175- Berg EA. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. J Gen Psychol 1948;39:15-22.

176- Karakaş S. BİLNOT Bataryası el kitabı: Nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları. Ankara:Dizayn Ofset;2004.

177- Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yaoılmış nöropsikoljik testler topluluğu:BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Nöroloji Kongresi poster sunumu, İstanbul ;1996.

178- Raven JC, Court JH, Raven J (1993) Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales, Oxford, Information Press, s. 22

179- Şahin N, Düzen E (1993) Turkish Standardization of The Raven's SPM (6-15 Ages). 23rd International Congress of Applied Psychology, Madrid, Spain.

180- Minns RA, Wong B, Brown JK, Fraser WI. Neuro-developmental study of profoundly mentally handicapped children in hospital care. J Ment Defic Res 1989; 33 :439-54

181- Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics 2000;105(3 Pt 1):485-91.

182- Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants. Pediatrics 1999;104(2 Pt 1):243-8.

183- Perlman JM. White matter injury in the preterm infant: An important determination of abnormal neurodevelopment outcome. Early Hum Dev 1998;53:99-120.

184- Vohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. Early Hum Dev 1996;44:1-16.

185- Grunau RE, Whitfield MF, Davis C. Pattern of learning disabilities in children with extremely low birth weight and broadly average intelligence. Arch Pediatr Adolesc Med 2002;156:615-20.

186- Allen G, McColl R, Barnard H, Ringe WK, Fleckenstein J, Cullum CM. Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. Neuroimage. 2005;28:39-48

187- Schmahmann JD, Sherman JC.The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain. 1998;121 :561-79.

188- Posthuma D, Baare WF, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, Boomsma DI, De Geus EJ, et al. Genetic correlations between brain volumes and the WAIS-III dimensions of verbal comprehension, working memory, perceptual organization, and processing speed. Twin Res 2003; 6: 131–9

189- Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA, et al. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. Brain 2006; 129: 306–20.

190- Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioural disability in survivors? Pediatrics 2007; 120: 584–93.

191- Shah DK, Anderson PJ, Carlin JB, Pavlovic M, Howard K, Thompson DK, et al. Reduction in cerebellar volumes in preterm infants: relationship to white matter injury and neurodevelopment at two years of age. Pediatr Res 2006; 60: 97–102.

192- Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex. Child Dev 2000; 71: 44–56.

193- Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. Nature Neuroscience 1999; 2: 861–3.

194- Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, Hayashi KM, Greenstein D, Vaituzis AC, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 8174–9.

195- Sohma O, Mito T, Mizuguchi M, Takashima S. The prenatal age critical for the development of pontosubicular necrosis. Acta Neuropathol (Belg) 1995;90:7-10

196- Johnston MV. Selective vulnerability in the neonatal brain (editorial). Ann Neurol 1998; 44: 155-6.

197- Argyropoulou M.I., Xydis V, Drougia A, Argyropoulou PI,. Tzoufi M, Bassounas A, Andronikou S, Efremidis SC. MRI measurements of the pons and cerebellum in children born preterm; associations with the severity of periventricular leukomalacia and perinatal risk factors. Neuroradiology 2003; 45: 730–734.

198- Messerschmidt A, Brugger PC, Boltshauser E, Zoder G, Sterniste W, Birnbacher R, Prayer D. Disruption of Cerebellar Development: Potential Complication of Extreme Prematurity. AJNR Am J Neuroradiol 2005;26:1659–1667.

199- Schmidt-Kastner R, Freund TF. Selective vulnerability of the hippocampus in brain ischaemia. Neuroscience 1991;40:599–636

200- Fujoka M, Okuchi K, Hiramatsu KI, Salaki T, Sakaguchi S, Ishil Y. Specific changes in the human brain after hypoglycaemic injury. Stroke 1997;28:584–587.

201- Fuller PW, Guthrie D, Alvord EC. A proposed neuropathological basis for learning disabilities in children born prematurely. Dev Med Child Neurol 1983;25:214–231.

202- Golomb J, deLeon MJ, Kluger A, George AE, Tarshshi C, Ferris SH. Hippocampal atrophy in normal ageing. An association with recent memory impairment. Arch Neurol 1993;50:967-73

203- Golomb J, Kluger A, deLeon MJ, Ferris SH, Mittelman M, Cohen J, George AE. Hippocampal formation size predicts declining memory performance in normal ageing. Neurology 1996;47:810-813

204- Deweer B, Leheircy S, Pillon B, Baulac M, Chiras J, Marsault C, Agid Y, Dubois B. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:590-597

205- Rose SA, Feldman JF. Memory and processing speed in preterm children at eleven years: a comparison with full-terms. Child Dev 1996;67:2005-2021.

206- Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. Science 1997;277:376-380.

207- Andreasen NC, Flaum M, Swayze V 2nd, O'Leary DS, Alliger R, Cohen G, Ehrhardt J, Yuh WT. Intelligence and brain structure in normal individuals. Am J Psychiatry. 1993;150:130-4.

208- Mendez MF, Adams NL, Lewandowski KS. Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. Neurology. 1989 ;39:349-54.

209- Schmidtke K, Manner H, Kaufmann R, Schmolck H.Cognitive procedural learning in patients with fronto-striatal lesions. Learn Mem. 2002;9:419-29.

210- Poldrack RA, Prabhakaran V, Seger CA, Gabrieli JD. Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. Neuropsychology. 1999 ;13:564-74.

211- Fuh JL, Wang SJ. Caudate hemorrhage: clinical features, neuropsychological assessments and radiological findings. Clin Neurol Neurosurg. 1995; 97:296-9

212- Pujol J, Vendrell P, Junque´ C, Martı´-Vilata JL, Capdevila A. When does human brain development end? evidence of corpus callosum growth up to adulthood. Ann Neurol. 1993;34:71-75.

213- Anderson NG, Laurent I, Woodward LJ, Inder TE. Detection of impaired growth of the corpus callosum in premature infants. Pediatrics. 2006;118:951-960.

214- Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line–derived neurotrophic factor. J Neurosci. 2003;23:4967-4974

215- Giedd JN, Rumsey JM, Castellanos FX, et al. A quantitative MRI study of the corpus callosum in children and adolescents. Brain Res Dev Brain Res. 1996; 91:274-280,

216- LaMantia AS, Rakic P. Cytological and quantitative characteristics of four cerebral commissures in the rhesus monkey. J Comp Neurol. 1990;291:520-537.

217- Barnea-Goraly N, Menon V, Eckert M, et al. White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. Cereb Cortex. 2005;15:1848-1854.

218- Fields RD. Myelination: an overlooked mechanism of synaptic plasticity? Neuroscientist. 2005;11:528-531.

219- Juraska JM, Kopcik JR. Sex and environmental influences on the size and ultrastructure of the rat corpus callosum. Brain Res. 1988;450:1-8

220- Allin M, Rooney M, Griffiths T, et al. Neurological abnormalities in young adults born preterm. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:495-499.

221- Mesulam MM. From sensation to cognition. Brain. 1998;121:1013-1052.

222- Allin M, Nosarti C, Rifkin L, Murray RM. Brain plasticity and long-term function after early cerebral insult: the example of very preterm birth. In: Keshavan MS, Kennedy JL, Murray RM, eds. Neurodevelopment and Schizophrenia. Cambridge,England: Cambridge University Press; 2005:89-107.

223- de Lacoste MC, Kirkpatrick JB, Ross ED. Topography of the human corpus callosum. J Neuropathol Exp Neurol. 1985;44:578-591.

224- Zarei M, Johansen-Berg H, Smith S, Ciccarelli O, Thompson AJ, Matthews PM. Functional anatomy of interhemispheric cortical connections in the human brain. J Anat. 2006;209:311-320.

225- Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited: comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. Neuroimage. 2006;32:989-994.

226- Samson D, Apperly IA, Chiavarino C, Humphreys GW. Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. Nat Neurosci. 2004;7:499-500.

227- Ciesielski KT, Lesnik PG, Savoy RL, Grant EP, Ahlfors SP. Developmental neural networks in children performing a Categorical N-Back Task. Neuroimage. 2006 Nov 15;33:980-90.

228- Bunge SA, Wright SB.Neurodevelopmental changes in working memory and cognitive control. Curr Opin Neurobiol. 2007 ;17:243-50.

229- Scherf KS, Sweeney JA, Luna B. Brain basis of developmental change in visuospatial working memory. J Cogn Neurosci. 2006;18:1045-58.

230- Wolke D, Samara M, Bracewell M, Marlow N; EPICure Study Group. Specific language difficulties and school achievement in children born at 25 weeks of gestation or less. J Pediatr. 2008;152:256-62.

231- Lezak M. D., Howieson D.W., Loring D.W. Neuropsychological assessment (4th ed.). New York,2004: Oxford University Press.

232- Mazzocco M.M, Kover S.T. A longitudinal assessment of executive function skills and their association with math performance. Child Neuropsychology 2007; 13: 18–45.

233- Pennington B.F, Ozonoff S. Executive functions and developmental psychopathology. Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines 1996; 37, 51–87.

234- Bull R, Scerif G. Executive functioning as a predictor of children's mathematics ability: inhibition, switching, and working memory. Developmental Neuropsychology 2001; 19: 273–293.

235- Nigg JT. Neuropsychologic theory and findings in attentiondeficit/ hyperactivity disorder: the state of the field and salient challenges for the coming decade. Biological Psychiatry 2005: 57: 1424–1435.

236- Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. Psychological Bulletin 1997; 121: 65–94.

237- Aarnoudse-Moens CS, Smidts DP, Oosterlaan J, Duivenvoorden HJ, Weisglas-Kuperus N. Executive function in very preterm children at early school age. J Abnorm Child Psychol. 2009;37:981-93.

238- Böhm B, Smedler AC, Forssberg H.Impulse control, working memory and other executive functions in preterm children when starting school. Acta Paediatr. 2004;93:1363-71.

239- Marlow N, Hennessy EM, Bracewell MA, Wolke D; EPICure Study Group. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. Pediatrics. 2007;120:793-804.

240- Nosarti C, Giouroukou E, Micali N, Rifkin L, Morris RG, Murray RM. Impaired executive functioning in young adults born very preterm. J Int Neuropsychol Soc. 2007;13:571-81.

241- Allin M, Walshe M, Fern A, Nosarti C, Cuddy M, Rifkin L, Murray R, Rushe T, Wyatt J. Cognitive maturation in preterm and term born adolescents. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79:381-6.

242- Bayless S, Stevenson J. Executive functions in school-age children born very prematurely. Early Hum Dev. 2007;83:247-54.

243- Anderson PJ, Doyle LW; Victorian Infant Collaborative Study Group. Executive functioning in school-aged children who were born very preterm or with extremely low birth weight in the 1990s. Pediatrics. 2004;114:50-7.

244- Matthews A, Ellis AE, Nelson CA. Development of preterm and full-term infant ability on AB, recall memory, transparent barrier detour, and means-end tasks. Child Development 1996;67:2658–2676.

245- Saavalainen P, Luoma L, Bowler D, Maatta S, Kiviniemi V, Laukkanen E, Herrgard E. Spatial span in very prematurely born adolescents. Dev Neuropsychol. 2007;32:769-85.

246- Hile ET, den Ouden AL, Saigal S,Wolke D, Lambert M,Whitaker A, Pinto-Martin JA, Hoult L, Meyer R, Feldman JF, Verloove-Vanhorick SP,

Paneth N. Behavioural problems in children who weigh 1000 g or less at birth in four countries. Lancet 2001;357:1641–1643.

247- Breslau N, Chilcoat H, DelDotto J, Andreski P, Brown G. Low birth weight and neurocognitive status at six years of age. Biological Psychiatry 1996: 40:389–397.

248- Taylor H G, Hack M, Klein N K. Attention deficits in children with <750 gm birth weight. Child Neuropsychology 1998; 4:21–34.

249- Shum D, Neulinger K, O'Callaghan M, Mohay H. Attentional problems in children born very preterm or with extremely low birth weight at 7-9 years. Arch Clin Neuropsychol. 2008;23:103-12.

ÖZET

Prematür Çocukların Volumetrik Beyin Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Bilişsel testlerle değerlendirilmesi

Prematür doğan çocuklar, komplikasyonsuz bir neonatal sürece sahip olsalar bile uzun vadede yüksek oranda ciddi bilişsel ve davranışsal problemler yaşamaktadır. Yenidoğan Yoğun Bakımındaki gelişmeler ile yaşayabilirlik sınırı 23. gebelik haftasına kadar inmiştir. Bu haftada gelişmekte olan beyin, serebral ventrikülleri çevreleyen kalın bir doku kabuğu halinde olup normal kortikal ve subkortikal yapının neredeyse tümü henüz oluşmaktadır. Daha sonraki fizyolojik stres, bu yapıyı hazırlayan maturasyon sürecini ciddi bir şekilde bozabilir. Beyin yapısını etkileyen bu anormallikler, preterm bebeklerin uzun vadeli bilişsel bozukluklarına katkıda bulunabilmektedir. Bu çalışmada 9 yaşına gelmiş prematür doğan çocuklar ile term doğan kontrol çocuklarının bölgesel beyin hacimlerini volumetrik MRG ile ölçmeyi ve beyin hacmindeki anormalliklerin, uzun vadeli bilişsel sonuçlardaki bozukluklarla bağlantılı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 19 tane gestasyon haftası 30 ve altında olan ve düzeltilmiş yaşları 9 olan çocuk ve 21 tane term doğan çocuk kontrol grubu olarak alındı. Çocuklara ayrıntılı nörolojik ve nörobilişsel değerlendirmenin ardından volumetrik beyin MRG işlemi uygulandı.

Nörobilişsel değerlendirme sonuçlarında, prematür doğan çocuklarda görsel uzamsal algılama ve işlevsellikle, üç boyutlu düşünebilme yeteneği, bilgi işleme ve öğrenme hızında, yönetici işlevler, karmaşık yönetici dikkat,

perseverasyon, çalışma belleği, soyut düşünme, kurulumu değiştirme, odaklanmış dikkat, tepki ketlemesi-yanıt inhibisyonu, bozucu etkiye direnç ile ilgili bozulmalar olduğu görüldü. Prematür çocukların toplam ZB, Performans ZB ve Sözel ZB puanları term doğanlara göre anlamlı derecede düşük bulundu.

Volumetrik MRG bulgularına bakıldığında serebellum, sağ ve sol kaudat nukleus, sağ ve sol putamen, sağ ve sol globus pallidus, sağ ve sol hipokampus ve korpus kallozum hacimleri prematür grupta anlamlı şekilde daha küçük idi.

Bilişsel test sonuçları ile bölgesel beyin hacimlerinin korelasyonu değerlendirildiğinde, serebellar hacim ile yönetici işlevler, sosyal yaşama uyum, dikkat ve ayrıntıya verilen önem, vizuospasyal bozukluk, ve sözel ZB puanı arasında, hipokampus hacmi ile dikkat , ilişki kurma becerisi, matematik becerisi, sözel ve performans ZB puanları arasında, her iki kaudat nukleus hacmi ile toplam ZB yanında konuşma ve sözcük bilgisi, olay örüntüsünde zaman ilişkisi, üç boyutlu düşünme algısı ve sözel ZB puanı anlamlı ilişki olduğu bulundu.

Sonuçlarımız prematür doğumun uzun vadede beyin hacminde bölgesel küçülmeye, bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya yol açtığını göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Prematürite, volumetrik beyin manyetik rezonans görüntüleme, bilişsel fonksiyonlar

SUMMARY

Evaluation of Premature Children By Volumetric Magnetic Resonance İmaging Findings and Cognitive Tests

Preterm born children experience a high prevalence of long-term serious cognitive and behavioral disturbances even if they have a non-complicated neonatal period. Fetuses of 23 weeks of gestational age are now viable due to advances in neonatal intensive care. The brain in this week in development is a thin shell of tissue surrounding the cerebral ventricles, and virtually all of normal cortical and subcortical architecture has yet to be established Subsequent physiological stress can seriously disrupt the maturational processes that lay down this architecture. The ensuing abnormalities in brain structure may then contribute to the long-term cognitive deficits of preterm children. In this study, we aimed to measure regional brain volumes on the magnetic resonance imaging (MRI) scans of prematurely born 9-year-old children and groupmatched term control children.

A consecutive sample of 19 nine-year-old preterm children and 21 term control children recruited fort he study. After the detailed neurological and neurocognitive evaluation, all subjects went under the volumetric magnetic resonance imaging procedure.

In the neurocognitive assessment, it was observed that preterm children had impairments in visuo-spatial functioning, three-dimensional thought ability, data processing and learning speed, executive function, complicated executive attention, perseveration, working memory, abstract thinking, installaton of replacement, focused attention, response inhibition, resistence to interference.

Preterm children have a statistically significantly lower scores on full-scale, verbal and performance IQ when compared to term children.

According to volumetric magnetic resonance imaging results, volumes of serebellum, right and left caudate nucleus, right and left putamen, right and left globus pallidus, , right and left hypocampus and corpus callosum were significantly smaller in the preterm children.

In the assessment of correlation between cognitive test results and regional brain volumes, there was a correlation between serebeller volume and executive function, harmony in social life, importance given to attention and detail, visuospatial disorder and verbal IQ, Hypocampal volume and attention, relationship building skills, arithmetics, verbal and performance IQ, bilateral caudate nucleus volume and full-scale IQ score, vocabulary and speech skills, time in event processing, three dimansional thinking, and verbal IQ scores.

Our data indicate that preterm birth is associated with regionally specific, long-term reductions in brain volume and, in turn, lead to poorer cognitive outcome.

Key words: Prematurity, volumetric brain magnetic resonance imaging, cognitive functions

7. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ebru

Soyadı: Arhan

Dogum Yeri ve Tarihi: Tarsus, 04.07.1974

Egitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast., Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, 2006-2010

SSK Ankara Dışakpı Çocuk Sağ. Ve Hast. Hastanesi, 1998-2003

Çukurova Üniversiteis Tıp Fakültesi, 1992-1998

Tarsus Amerikan Koleji, 1985-1992

Tarsus Sadık Eliyeşil İlkokulu, 1980-1985

Yabancı Dili: İngilize

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluslar:

Türkiye Çocuk Nörolojisi Derneği

Uyku Derneği (Uykuder)

Bilimsel Etkinlikleri

Yurtdışı yayınlar

1- Arhan E, Serdaroglu A, Kurt AN, Aslanyavrusu M. Drug treatment failures and effectivity in children with newly diagnosed epilepsy. Seizure. 2010 Aug 23. [Epub ahead of print]

2- Demir E, Ozcelik A, Arhan E, Serdaroglu A, Gucuyener K. Atypical presentations of subacute sclerosing panencephalitis in two neurologically handicapped cases. Neuropediatrics. 2009;40(4):195-8.

3- Arhan E, Kaya Z, Serdaroğlu A, Ozcelik AA, Bilir E, Durdağ E, Kurt G, Albayrak M. Successful surgical treatment of medically refractory epilepsy after chemotherapy in a child with leukemia: a case report. Neurologist. 2010;16(1):41-3 .

4- Bozkaya IO, Arhan E, Serdaroglu A, Soysal AS, Ozkan S, Gucuyener K. Knowledge of, perception of, and attitudes toward epilepsy of schoolchildren in Ankara and the effect of an educational program. Epilepsy Behav. 2010 ;17(1):56-63

5- Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdağ E, Erdem A, Aksakal FN, Ozcelik A, Baykaner K. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a Turkish tertiary referral center. Eur J Paediatr Neurol. 2010;14(4):334-9.

6- Arhan E, Ayçiçek S, Akaln N, Güven A, Köse G. Cardiac effects of carbamazepine treatment in childhood epilepsy. Neurologist. 2009;15(5):268-73

7- Arhan E, Serdaroglu A, Soysal S, Ozcelik A, Gucuyener K, Demir E. Assessment of mothers' knowledge and perceptions of electroencephalography and determination of the short-term effect of an informational leaflet. Epilepsy Behav. 2009 ;15(4):491-5.

8- Köse G, Arhan E, Unal B, Ozaydin E, Guven A, Sayli TR. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment. J Child Neurol. 2009 ;24(12):1493-8.

9- Arhan E, Yusufoğlu AM, Sayli TR. Arc syndrome without arthrogryposis, with hip dislocation and renal glomerulocystic appearance: a case report. Eur J Pediatr. 2009 ;168(8):995-8.

10- Attitudes of parents and physicians toward febrile seizures. Yilmaz D, Arhan E, Yuksel D, Ozçelik A, Senbil N, Serdaroglu A, Gurer YK. Clin Pediatr (Phila). 2008;47(9):856-60.

11- Arhan E, Cetinkaya E, Aycan Z, Aslan AT, Yücel H, Vidinlisan S. A very rare cause of virilization in childhood: ovarian Leydig cell tumor. J Pediatr Endocrinol Metab. 2008 ;21(2):181-3.

12- Unal S, Arhan E, Kara N, Uncu N, Aliefendioğlu D. Breast-feeding-associated hypernatremia: retrospective analysis of 169 term newborns. Pediatr Int. 2008;50(1):29-34.

13- Aycan Z, Arhan E, Cetinkaya E, Vidinlisan S, Menekşe N, Yücel H, Cakar N.Propylthiouracil-induced hypersensitivity syndrome. Turk J Pediatr. 2006;48(2):162-5.