

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

AMPLİTUD-İNTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİNİN  
PRETERM BEYİN MATURASYONUNU GÖSTERMEDEKİ  
TANISAL DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ  
DR. CENK ÇELİK

TEZ DANIŞMANI  
PROF.DR.ŞENOL COŞKUN

MANİSA 2013

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tezimin her aşamasında ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Prof. Dr. Şenol COŞKUN'a, bilgi ve tecrübelerini, tezimin hazırlanmasında her türlü desteğini benden esirgemeyen Doç. Dr. Muzaffer POLAT'a, bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocamlarım Prof. Dr. Erhun KASIRGA'a, Prof. Dr. Betül Ersoy'a, Prof. Dr. Hasan YÜKSEL'e, Prof. Dr. İpek Akil'e, Prof. Dr. Pelin Ertan'a, Doç. Dr. Hüseyin Gülen'e, Doç. Dr. Özge YILMAZ'a, Yard. Doç. Dr. Gökmen BİLGİLİ'e ve Yrd. Doç. Dr. Ali Aykan Özgüven'e, yan dal uzmanlık eğitimlerini alırken bilgi ve birikimlerinden faydalandığım, her zaman yardım ve desteklerini gördüğüm uzmanlarıma, asistanlık sürecinde zor dönemlerimizde birbirimize destek olduğumuz ve beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım dostlarım Dr. Bertan KARABOĞA'a, Dr. Azem KARABACAK'a, Dr. Özlem KARACA'a ve tüm kıdemli asistan arkadaşlarıma, beraber çalışmaktan gurur duyduğum, özverileri, becerileri ve çalışkanlıkları sayesinde gönül rahatlığı ile nöbet tuttuğum, çoğu zaman nöbet listeleri ve rotasyon listeleri ile canlarını sıksam da hoşgörülerini esirgemeyen çömez kardeşlerim Dr. Türker BORUCU'a, Dr. Özge BULUT'a, Dr. Nurcan YILMAZ'a, Dr. Yeşim YİĞİT'e ve sevimli kardeşlerim Dr. Bilge YILMAZ'a, Dr. Özen Tekin'e, Dr. Derya AKA'a ve tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma ve diğer pediatri kliniği çalışanlarına,

Çoğu zaman o güzel uykularını böldüğüm, küvezlerine misafir olduğum, kafalarına elektrotlar takarak adeta başlarına bela olduğum, bir çoğunun ilk saç traşımı yaptığım, minicik bedenli koca yürekli prematüre bebeklerime,

Hayatım boyunca fedakarlığıyla, karşılıksız sevgisiyle her zaman yanımda olan,bugünlere gelmemde çok büyük yere sahip annem Belgin ÇELİK'e, desteğini her zaman yanımda hissettiğim kardeşlerim Berk ve İpek ÇELİK'e, tecrübeleri ile hayatıma yön vermiş, hem doktor olmamda hem de çocuk doktoru olmamda büyük pay sahibi, fedakarlıktan kaçınmamış olan babam Mehmet ÇELİK'e,

Daha lise sıralarında elimi tutup hiç bırakmayan, zorlu tıp fakültesi öğrenciliğinde benimle beraber sabahlayan, asistanlık döneminde de desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, nöbet ertelerinde yolumu gözleyen, büyük sabır göstererek her anımda yanımda olan, zor zamanlarımda sıkıntılarımı hafifleten, varlığı ile hayatımı güzelleştiren, hayatıma anlam katan sevgili öğretmen eşim Pınar ÇELİK'e,

sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
KISALTMALAR .....	5
ÖZET .....	6
İNGİLİZCE ÖZET .....	7
TABLolar.....	8
ŞEKİLLER .....	9
I. GİRİŞ .....	10
II. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. PREMATÜRİTE.....	13
2.1.1. Prematürite'nin Tanımı ve Sınıflandırılması .....	13
2.1.2. Prematüritenin Epidemiyolojisi.....	15
2.1.3. Prematüre Doğum Nedenleri.....	16
2.1.4. Prematüre Bebeğe Gestasyon Yaşının Tayini .....	17
2.1.5. Prematüriteye Bağlı Yaşayabilirlik (Viabilite) Sınırının Tanımlanması .....	19
2.1.6. Prematüre Yenidoğanı Zamanında Doğan Yenidoğandan Ayıran Özellikler .....	19
2.1.7. Prematüre Yenidoğan Muayenesinin Özellikleri .....	21
2.1.8. Prematürelerde Santral Sinir Sistemi Matürasyonu.....	21
2.1.8.1. Santral Sinir Sisteminin Gelişimi .....	21
2.1.8.2. Prematürelerde Santral Sinir Sistemi Gelişimi .....	24
2.1.9. Prematürelerde Nörolojik Sorunlar .....	27
2.2. AMPLİTÜD ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİ .....	30
2.2.1. Preterm İnfantlarda Amplitüd-entegre Elektroensefalogramda Matürasyon.....	35
2.2.2. Akut Metabolik Yetmezlik ve Amplitüd-Entegre Elektroensefalogram .....	36
2.2.3. Amplitüd-İntegre Elektroensefalogramda Nöbet Paterni .....	38
2.2.4. Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram Kaydının Tanımı ve Sınıflandırılması .....	40
2.2.4.1. Sağlıklı İnfantlarda Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram .....	40
2.2.4.2. İnfantlarda Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram ile Uyuşan Beyin Fonksiyonları .....	41
2.2.4.3. Preterm ve Term İnfantlarda Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram Sınıflandırılması .....	41
III. MATERYAL VE METOD .....	43
3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Prematüre Seçimi .....	43
3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Prematürelerin Özellikleri.....	43
3.3. Dahil Edilen Prematürelerin aEEG Çekimi .....	44
3.4. Çalışmada İncelenen Matürasyonla İlişkili Patern Özellikleri .....	45
3.5. aEEG Kayıtlarının Matürasyon Açısından Karşılaştırılması.....	45

3.6. İstatistiksel Veri Analizi .....	46
IV. BULGULAR .....	47
4.1. En Düşük Amplitüd Sınır Değerleri .....	47
4.2. Devamlı Patern Yüzdesi .....	48
4.3. Yüksek Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesi.....	49
4.4. Düşük Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesi .....	51
4.5. Uyku-Uyanıklık Siklus Maturasyonu .....	52
4.6. aEEG Paterni Total Skorlarına Göre Grupların Karşılaştırılması.....	53
V. TARTIŞMA .....	55
VI. SONUÇLAR.....	62
VII. KAYNAKLAR.....	63

## KISALTMALAR

NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
EEG	Elektroensefalografi
aEEG	Amplitüd-integre elektroensefalografi
AGA	Appropriate for gestational age
SGA	Small for gestational age
LGA	Large for gestational age
IUGR	İntrauterin büyüme geriliği
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ROP	Prematüre retinopatisi
İVK	İntraventricüler kanama
PVL	Periventricüler lökomalazi
SFM	Serebral fonksiyon monitörü
HİE	Hipoksik-iskemik ensefalopati
DCT	Devamlılık göstermeyen trase
CT	Devamlı trase
SWC	Uyku-uyanıklık döngüsü (sleep-wake cycling)
BS	Burst supresyon
PEMR	Prematür erken membran rüptürü
IVF	İnvitro fertilizasyon
SPSS	Statistical Program in Social Sciences

## ÖZET

**Giriş:** Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde (YYBÜ) perinatal asfiksili hastaların izleminde amplitüd-integre elektroensefalografi (aEEG) giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. İnfantlarda beyin matürasyonun izleminde aEEG oldukça fayda sağlamaktadır.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, değişen postmenstrüel haftalardaki preterm infantların aEEG traselerinin incelenmesi ve belirlenmesidir.

**Yöntem:** Celal Bayar Üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine 37. postmenstrüelhafta altında kabul edilen ve nörolojik problemi saptanmayan klinik olarak stabil prematüre infantların prospektif olarak aEEG'leri incelendi. Bu aEEG'lerin üç farklı aEEG zemin paterni (devamlı olmayan düşük voltaj, devamlı olmayan yüksek voltaj ve devamlı), uyku-uyanıklık değişimleri ve en düşük amplitüd alt sınır değeri görsel analiz ile incelendi. Ayrıca, devamlı patern, en düşük amplitüd alt sınır değeri ve uyku-uyanıklık siklusunu içeren bir skarlama sistemi kullanılarak da aEEG kayıtlarının matürasyonları değerlendirildi.

**Bulgular:** 24 infanttan elde edilen 33 aEEG kaydı incelendi. Postmenstrüel haftanın artması ile en düşük amplitüd alt sınır değerinde artış saptandı. Postmenstrüel haftanın artması ile daha devamlı aEEG traseleri ve daha matür uyku-uyanıklık siklusları gözlemlendi. Devamlı olmayan yüksek voltaj ve düşük voltaj paternleri ile postmenstrüel hafta arasında ters ilişki saptandı. Postmenstrüel haftanın artması ile matürasyona bağlı olarak total skorda artış gözlemlendi.

**Sonuç:** Postmenstrüel haftanın artması ile devamlılığın ve uyku-uyanıklık döngülerinin arttığı, daha yüksek en düşük amplitüdüden olduğu daha matür aEEG traseleri gözlenmektedir.

## İNGİLİZCE ÖZET

**Background:**Amplitude-integrated electroencephalogram (aEEG) is becoming more common in Neonatal Intensive Care Units (NICUs) for monitoring infants after perinatal asphyxia. aEEG is a valuable tool for the continuous evaluation of functional brain maturation in infants.

**Objective:**The aim of this study is to evaluate and characterize amplitude-integrated electroencephalogram tracings in preterm infants at varying postmenstrual age (PMA).

**Methods:**Infants with a PMA of <37 weeks admitted to the neonatal intensive care unit of the Celal Bayar University Hospital were studied prospectively by using aEEG.Clinically stable infants without clinical or sonographic evidence of neurologic abnormalities were eligible for inclusion in the study. The distribution of 3 background aEEG activity patterns (discontinuous low-voltage, discontinuous high-voltage, and continuous), presence of sleep-wake cycles, and amplitude of the lower borderwere determined by visual analysis. Furthermore, CFM recordings were evaluated using thescoring system for record continuity, presence of cyclicchanges in electrical activity andamplitude of the lower border.

**Results:**33 aEEG recordings were obtained in 24 infants.Amplitude of the lower border increased with increasing PMA. With advanced PMA the aEEG becomes more continuous and it displays mature sleep–wake cycles. Discontinuous low voltage pattern and discontinuous high voltage pattern showed an inverse correlation to PMA. With advanced PMA, scores for each variable as well as total scores progressively increased with maturation.

**Conclusion:**The older PMA of infants, the more mature the aEEG pattern, manifested as increased continuity and sleep-wake cycle, the higher low bound voltage.

## TABLolar

Tablo-1	Yenidoğanın gestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılması
Tablo 2	Preterm doğumun belirlenebilir nedenleri
Tablo 3	Yeni ballard skorlama sistemi , fizik olgunluk
Tablo 4	Santral sinir sistemi gelişiminin başlıca evreleri
Tablo 5	Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler
Tablo 6	Term ve preterm infantlarda amplitüd-integre elektroensefalogram paternlerinin önerilen sınıflandırılması
Tablo 7	Çalışmada matürasyonla ilişkili patern özellikleri kullanılarak belirlenen skorlama sistemi
Tablo 8	En düşük amplitüd sınır değerlerine göre grupların karşılaştırılması
Tablo 9	Devamlı patern yüzdesine göre grupların karşılaştırılması
Tablo 10	Yüksek Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması
Tablo 11	Düşük Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması
Tablo 12	Uyku-Uyanıklık Siklusu Matürasyonuna Göre Grupların Karşılaştırılması
Tablo 13	aEEG Paterni Total Skorlarına Göre Grupların Karşılaştırılması



## ŞEKİLLER

- Şekil 1 Lubchenco'nun intrauterin büyüme eğrisi
- Şekil 2 Yeni ballard skorlama sistemi , nöromuskuler olgunluk
- Şekil 3 Anlık EEG'nin orginal EEG ve aEEG kayıtları.
- Şekil 4 Burst supresyon paterninorginal EEG ve aEEG kayıtları.
- Şekil 5 Sağlıklı term yenidoğanın tüm uyku döngüsündeki EEG kaydı.
- Şekil 6 Ardışık beş uyku-uyanıklık siklusunun aEEG kaydı.
- Şekil 7 Klinik olarak stabil iki prematüre infantın 6 saatlik aEEG kaydı.
- Şekil 8 Deney faresine intraperitoneal insülin verilerek oluşturulan ciddi hipoglisemi sürecinde aEEG kaydı ile orijinal EEG kayıt örneklerinin karşılaştırılması.
- Şekil 9 Testere dişi görünümü şeklinde tanımlanan tekrarlayan nöbet aktivitesinin 1,5 saatlik epizodunun aEEG ve orijinal EEG kaydı.
- Şekil 10 Yenidoğanda derin uyku periodundan uyanma döneminde kısa süreli nöbet aktivitesinin aEEG ve orijinal EEG kaydı.
- Şekil 11 En düşük amplitüd sınır değerinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi
- Şekil 12 Devamlı patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi
- Şekil 13 Yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi
- Şekil 14 Düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi
- Şekil 15 aEEG paterni total skorunun postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi

## I. GİRİŞ

Prematürite neonatal yoğun bakımda morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicilerindedir. Otuz yedinci gebelik haftasını doldurmadan doğan tüm yenidoğanlar prematüre olarak adlandırılırsalar da 33 haftanın altındaki prematürelerle 33 hafta ve üzerinde doğan prematürelerinin gelişimi ve problemleri birbirinden çok farklıdır (1). Son yıllarda 33-37 haftalar arasındaki doğan prematüreler için yeni bir tanımlama oluşturulmaya çalışılmıştır. 2005 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünün Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Kolunun [National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)] düzenlediği bir panelde 34-37haftalık doğan bebeklerin “geç prematüre” olarak adlandırılmasına karar verilmiştir (2). 1992 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm doğumların % 7,3’ünü geç prematüreler oluştururken, 2002 yılında bu rakam % 16 oranında artarak %8,5’e çıkmıştır. 2002’de Amerika’da tüm prematüre doğumların % 71’ini geç prematüre doğumlar oluşturmuştur (3).

Prematürlerle ilgili yapılan çalışmaların çoğu sıklıkla 33. gebelik haftasının altında doğan prematüre bebeklerle ilgili çalışmalardır. Daha büyük gebelik haftasında doğan prematürelerle ilgili bilgiler ise oldukça sınırlıdır. Geç prematüre bebekler sıklıkla fonksiyonel ve gelişimsel olarak term bebekler gibi düşünülür ve tıbbi kararlar ona göre alınır, ona göre tedavi edilirler. Ancak son yıllardaki klinik deneyimler bu yaklaşımın her zaman doğru olmadığını göstermektedir (4). Geç prematüre bebeklerin uzun dönem nörolojik gelişimleriyle ilgili az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle bu bebeklerde ilerleyen yaşlarda görülebilecek olan gizli nörolojik anormalliklerinin sıklığı bilinmemektedir. Gray ve arkadaşları 34-37. gebelik haftasında doğmuş olan geç prematüre bebeklerle yaptığı kohort bir çalışmada infantların %19’unda ileri dönemde davranış problemleri olduğunu saptamışlardır (5).

Geç prematüre bebeklerin fizyolojik ihtiyaçlarının belirlenebilmesi, oluşabilecek sorunlarının erken dönemden itibaren bilinmesi ve izlenmesi gerekmektedir. Bu bebeklerde mortalite ve morbiditeyi etkileyen faktörler ne kadar iyi belirlenirse ortaya çıkabilecek problemlerle o kadar iyi baş edilebilir.

Son yıllarda neonatal yoğun bakımında ilerleme ile çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde de sağ kalım oranları artmıştır ancak yaşatılan bebeklerde nörolojik sorunlar ve gelişim geriliği halen sık görülmektedir. Prematüre bebekler germinal matrix/intraventriküler hemoraji ve beyaz cevher hastalığı gibi serebral komplikasyonlar açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Bu durum ileri dönemde oluşabilecek nörolojik defektler ve gelişim geriliği

ile de ilişkilidir (6). Doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak %20-50 oranında motor ve bilişsel defektler görülmektedir. Bu hasta grubunun beyin hasarından korunması modern neonatolojinin temel hedefi olmuştur ve bu doğrultuda potansiyel zarar veren çevresel faktörlerin erken dönemde tanınması ve müdahale edilmesi sekonder beyin hasarını engelleyebilecektir (7).

Uzun dönem sonuçların erken dönemde tahmin edilebilmesi nöroprotektif müdahalenin erken dönemde kararlaştırılmasını kolaylaştırır. Ancak bu bebeklerde nörolojik muayenede saptanacak bulgular diğer hastalıklardan ayırt edilmesini sağlayacak kadar özgül değildir (8).

Solunum hızı, kalp atım sayısı, oksijen saturasyonu ve kan basıncı izlemi neonatal yoğun bakım pratiğinde yıllardır tüm bebeklere rutin uygulanmasına rağmen beyin fonksiyonlarının monitörizasyonun önemi yakın geçmişte keşfedilmiş ve devamlı elektroensefalografi (EEG) beyin fonksiyonlarının izleminde kullanıma girmiştir (9). Devamlı EEG'nin yenidoğan bebeklerde kullanımının amacı hasta term ve preterm bebeklerin beyin fonksiyonları hakkında bilgi edinmektir. Devamlı elektrokortikal aktivitenin monitörizasyonu tüm zemin aktivitesinin değerlendirilmesi, subklinik nöbet aktivitesinin saptanması ve klinik nöbet şüphesinin doğrulanmasını içermektedir (10).

Serebral fonksiyon monitörlerinin prematüre bebeklerin serebral uzun süreli prognozlarını belirleyebilmesi, ayrıca göstermiş oldukları atipik hareketlerin konvülsiyon olup olmadığını kolaylıkla gösterebilmesi, yoğun bakım ünitesinde çalışan hekim ve hemşireler tarafından uygulanabilmesi ve değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır (11). 3-5 saatlik bir eğitimle daha önce EEG tecrubesi olmayan neonatologların bile konvülzyon traselerini saptayabildikleri gösterilmiştir (12).

Amplitüd-integre EEG (aEEG) monitörizasyonu yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde giderek artan yaygınlıkta kullanılmaktadır. aEEG monitörizasyonunun sonuçları özellikle perinatal asfiksili term infantlarda kısa ve uzun dönem sağ kalımla ilgili oldukça değerli prediktif bilgiler sağlamaktadır. Birkaç çalışma farklı gestasyonel haftalardaki preterm infantlarda aEEG'deki normatif verileri sağlamaktadır. Bu çalışmalarda aEEG'deki voltaj, devamlılık ve uyku-uyanıklık özelliklerinde matürasyonel değişikliklerin olduğu gösterilmiştir (13).

Bu çalışmada postmenstrüel 30-37. hafta arasındaki infantların aEEG traseleri incelenerek aEEG paternindeki matürasyonel değişikliklerin belirlenmesi ve saptanan bu değişikliklerin postmenstrüel haftalara göre kıyaslanması amaçlanmıştır.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PREMATÜRİTE

#### 2.1.1. Prematürite'nin Tanımı ve Sınıflandırılması

Normal gebeliğin süresi annenin son adet kanamasının ilk gününden doğuma kadar geçen süredir. Term bebeklerde bu süre normalde 40 haftadır ancak 38 ile 42 hafta arasında değişebilir. 37 hafta+6 günden erken doğan bebekler prematüre olarak kabul edilir (14).

Gestasyon yaşına göre prematüre bebekler ileri derecede preterm (gestasyon yaşı 24-31 hafta), orta derece preterm (gestasyon yaşı 32-36 hafta) ve sınırdaki preterm (37 hafta) olmak üzere üç gruba ayrılır (15). Preterm doğumların yaklaşık %5'i 28 haftanın altında iken yaklaşık %15'i 28-31 hafta arasında, yaklaşık %20'si 32-33 hafta arasında ve %60-70'i 34-36 hafta arasındadır(16). Ayrıca, doğum ağırlığına bakılarak da sınıflandırma yapılabilmektedir (Tablo-1).

Tablo-1Yenidoğanıngestasyon yaşı ve doğum ağırlığına göre sınıflandırılması	
<b>1)Doğum Ağırlığı</b>	
<2500 g	düşük doğum ağırlığı (LBW)
<1500 g	çok düşük doğum ağırlığı (VLBW)
<1000 g	aşırı çok düşük doğum ağırlığı (ELBW)
<b>2)Gestasyonel Yaş</b>	
<37 hafta	preterm
>41 hafta	post-term

Gestasyon yaşına uyan ağırlığa göre sınıflandırmada en çok kabul edilen Lubchenco'nun yaptığı sınıflamadır (17,18) (Şekil 1). Bu sınıflamaya göre yenidoğan bebekler üç gruba ayrılır;

#### 1) *Appropriate for gestational age – AGA*

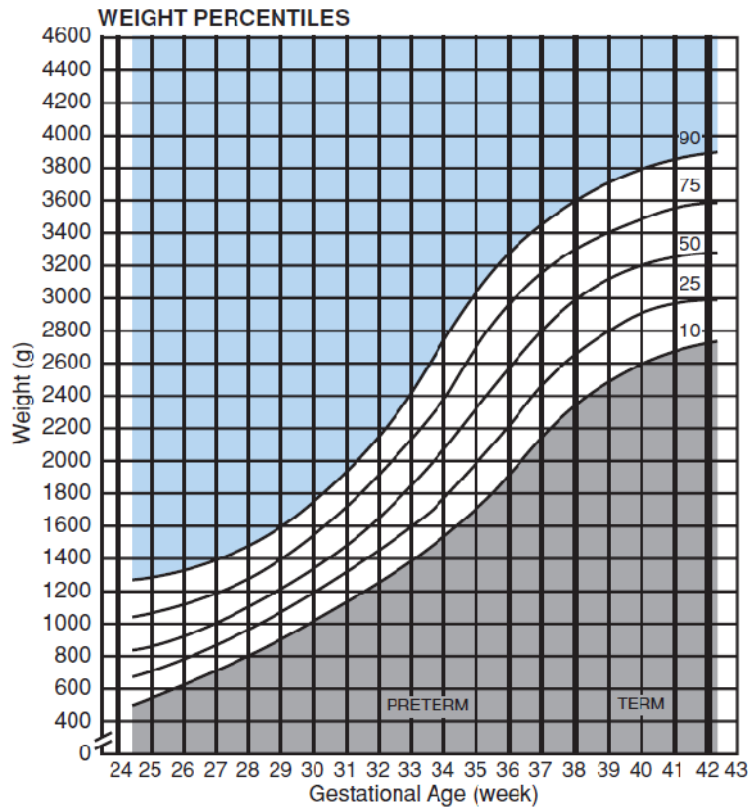
Doğum ağırlığı gestasyonel yaşına göre 10-90.persentil arasında olan bebekler gebelik haftasına göre normal doğum tartılı bebeklerdir.

#### 2) *Small for gestational age – SGA*

Gestasyonel yaşına göre doğum ağırlığı 10. persentilin altında olan bebekler gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir.

### 3) *Largefor gestational age – LGA*

Gestasyonel yaşına göre doğum ağırlığı 90. persentilin üzerinde olan bebekler gebelik haftasına göre fazla tartılı bebekler olarak adlandırılırlar.



**Şekil 1:** Lubchenco'nun intrauterin büyüme eğrisi

Yenidoğan bebeğin doğru değerlendirilebilmesi için gestasyonyaşının ve doğum ağırlığının mutlaka birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Gestasyon yaşına dayalı tanımlamalara karşın sağlık istatistiklerinde yenidoğanlara ilişkin veriler daha çok doğum ağırlığına dayalıdır. Bunun nedeni, intrauterin büyümeye ilişkin gestasyon süresini de içeren verilerin oldukça yeni olması, son 30-40 yıl öncesine kadar 'preterm' ve 'intrauterin büyüme geriliği' ya da gestasyon yaşına göre düşük ağırlıklı ayrımının yapılmaması ve 2500 g altında doğan tüm bebeklerin preterm olduklarının düşünülmesidir (19). Ancak 38. gebelik haftasından erken doğan bebekler için prematüre, 2500 gram ve altındaki doğum ağırlığına

sahip bebekler için düşük doğum ağırlıklı terimlerinin kullanımı daha doğru olacaktır. Doğum ağırlığı 2500gr altında olan bebeklerin 1/3'ü preterm iken geri kalanı term SGA bebeklerdir (20).

SGA ile IUGR terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılsa da aslında SGA terimi gestasyon haftasına göre 10. Persentilin altında olan yenidoğanları tanımlarken, IUGR fetal büyümeyi engelleyen fizyopatolojik bir süreci ifade etmektedir (21) .

### **2.1.2. Prematüritenin Epidemiyolojisi**

Dünya genelinde tahminen 13 milyon prematüre bebek dünyaya gelmekte ve bunların 1 milyon kadarı kaybedilmektedir. Amerikada her yıl yarım milyondan fazla prematüre bebek dünyaya gelmektedir (22). 2005 yılında dünya genelindeki doğumların %9,6'sı (12,9 milyon doğum) prematüre doğum idi. Bunların % 85'i Afrika ve Asya kıtasında idi. Buna karşın en yüksek preterm doğum oranları Afrika ile beraber Kuzey Amerika (sırasıyla tüm doğumların %11,9 ve %10,6'sı) kıtalarında iken en düşük oran Avrupa kıtasında (%6,2) idi (23). Amerikada son yirmi yılda prenatal bakım kalitesinin ve tokolitik tedavide kullanılan ilaçların artmasına rağmen prematüre doğum oranları 1981'de %9,4 iken 1999'da %11,8'lere kadar artmıştır. Aynı şekilde başka bir istatistikte ise düşük doğum ağırlıklı yenidoğan oranı 1981-2000 yılları arasında %6,6'dan %7,6'a, çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan oranı %1,1'den %1,4'e yükselmiştir (24). Ülkemizde prematüre doğum sıklığı tam olarak bilinmemesine rağmen İstanbul Tıp Fakültesinde %15, diğer üniversite hastanelerinde %4 oranındadır (25).

Birleşik Krallık, ABD ve İskandinav ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde son yirmi yılda prematüre doğum oranları dramatik şekilde artış göstermiştir. Buna neden olabilecek faktörler arasında çoğul gebeliklerin artması ve yardımcı üreme tekniklerinin yaygınlaşması, annelerdeki gebelik yaşının 34 ve üzerine çıkması ve elektif sezaryan ile doğum oranlarının artması sayılabilir (23).

En sık görülen neonatal mortalite nedenlerinin içinde düşük doğum ağırlığı, ölümcül konjenital anomaliler ile beraber prematürite bulunmaktadır. ABD'de 2000 yılında, bebek ölümlerinin %50'si dört nedene bağlıydı: bunlar konjenital anomaliler, ani bebek ölümü sendromu, gebelik komplikasyonları ve düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ile ilgili

hastalıklar (24). Düşük doğum ağırlığı (preterm doğum veya intrauterin büyüme geriliğinin bir sonucu olarak) bebek mortalite oranlarının önemli bir belirleyicisidir.

### 2.1.3. Prematüre Doğum Nedenleri

Prematürite ve IUGR ile ilgili faktörleri birbirinden ayırmak zordur. Preterm doğumun etiyojisi multifaktöriyeldir. Maternal, fetal, plasental ve uterin faktörler arasındaki kompleks bir etkileşim söz konusudur (20) (Tablo 2).

<b>FETAL</b>
Fetal distres
Çoğul gestasyon
Eritroblastozis
Nonimmün hidrops
<b>PLASENTAL</b>
Plasental disfonksiyon
Plasenta previa
Abrupsio plasenta
<b>UTERİN</b>
Bikornuat (iki boynuzlu uterus)
Serviks yetersizliği (prematür dilatasyon)
<b>MATERNAL</b>
Preeklampsia
Kronik hastalık (örn. siyanotik kalp hastalığı, böbrek hastalığı)
Enfeksiyon (örn. Listeria monocytogenes, grup B streptokok, idrar yolu enfeksiyonu, bakteriyel vajinozis, kriyoamnionitis)
İlaç bağımlılığı (örn. Kokain)
<b>DİĞER</b>
Erken membran rüptürü
Polihidramniyos
İyatrojenik
Travma

**Tablo 2** Preterm Doğumun Belirlenebilir Nedenleri

Yapılan laboratuvar çalışmalarında kronik uterinmyometrial gerilmenin term doğum öncesi görülen birçok moleküler değişikliği uyardığı gösterilmiştir. Gebelikte uterin aşırı gerilmeye neden olabilecek iki önemli patoloji bulunmaktadır - Polihidroamnios ve çoğul

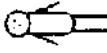




































gebelikler. Günümüzde çoğul gebeliklerin en önemli nedeni yardımcı üreme teknikleridir. İkiz gebeliklerin %35'inden, üçüz gebeliklerin %77'inden sorumludur. Sonuçta yardımcı üreme teknikleri preterm doğum riskini arttırmaktadır. Gastrointestinal sistemde atrezi gibi konjenital anomaliler ve ikizden ikize transfüzyon sendromu polihidroamniosa neden olarak prematüre doğum riskini artırabilmektedir (26).

Tüm bu nedenlerin yanı sıra, preterm doğumla ilişkili anneye ve çevreye ait olan ve önemle üzerinde durulması gereken diğer faktörler arasında prenatal bakım ve takip eksikliği, düşük sosyoekonomik düzey, zayıf beslenme, bilgi eksikliği, tedavi edilmemiş hastalık veya enfeksiyon mevcudiyeti sayılabilir.

#### **2.1.4. Prematüre Bebekte Gestasyon Yaşının Tayini**

Prematürenin gestasyon yaşının belirlenmesinde annenin son adet tarihi ve bebeğin ultrasonografik bulgularının yanında doğumhanede bebeğin fizik muayene ve nörolojik bulguları da yardımcı olmaktadır. İlk zamanlar gebelik yaşının belirlenmesi için Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı 11 fizik muayene ve 10 nörolojik bulguya dayanan puanlama sistemi kullanılmaktaydı (27). Fizik kriterler doğumdan hemen sonra gebelik haftasının belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin değerlendirilebilmesi için bebek istirahatatta ve uyanık olması gerekmektedir. Deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olmaktadır. Ballard ve arkadaşları Dubowitzskorlama sistemini, daha kolay uygulanabilmesi için, altı fizik ve altı nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Ballard yöntemi özellikle immatür bebeklerde ve çeşitli şekillerde yoğun bakımda kateterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde bebeği yerinden hareket ettirmeden kolayca uygulanabilmektedir (19). Yeni Ballardskorlama sistemi olarak da bilinen bu yöntemin doğruluğu ve uygulanabilirliği kabul görmektedir (28) (Tablo 3-Şekil 2). EEG'deki bulgulara bağlı gestasyonelhaftayı tahmin etmeyi sağlayan tablolar da geliştirilmiştir (29).

	-1	0	1	2	3	4	5
POSTÜR							
KARE-PENCERE (El bileği)	 90	 >90	 60	 45	 30	 0	
KOL GERİ GELME		 180	 140-160	 110-140	 90-110	 <90	
POPLİTEAL AÇI	 180	 160	 140	 120	 180	 90	 <90
EŞARP BELİRTİSİ							
TOPUK-KULAK							

Şekil 2 Yeni Ballard Skorlama Sistemi , Nöromuskuler

	-1	0	1	2	3	4	5
<b>Cilt</b>	Yapışkan Zedelenebilir Şeffaf	Jelatinöz kırmızı yarı şeffaf	açık pembe görülebilirve nler	yüzeysel soyulma ve/veya raş, birkaç ven	kırıksıklık, soluk alanlar, nadir venler	parşömen, derin çizgiler damar yok	derin çizgil er cilt kırışı ğı
<b>Lanugo</b>	Yok	seyrek	yoğun	ince, zayıf	çıplak alanlar	çok az lanugolu alan	
<b>Plantar Yüz</b>	Parmak- topuk 4-5 cm: -1 <4 cm: -2	>5 cm çizgi yok	belirgin kırmızı çizgiler	yalnızca ön transvers yarık	2/3 ön kısmında çizgiler	tüm tabanda belirgin çizgiler	
<b>Göğüs</b>	Seçilemez	zor seçilebilir	düzareola, meme başı yok	noktalareo a, 1-2 mm meme başı	belirginare ol, 3-4 mm meme başı	tamareola, 5- 10 mm meme başı	
<b>Göz-Kulak</b>	Gözkapakl ar kapalı Gevşek: -1 sıkı: -2	gözkapaklar açık pinna düz dibi kıvrık	pinna kıvrık ve yumuşak, yavaş geri dönme var	pinna iyi kivr yumuşak, hızlı geri dönme var	forme ve sert pinna, hemen geri dönme var	kalıncartilaj, kulak sert	
<b>Genital (E)</b>	Skrotum düz	skrotum boş hafif ruga	testisler kanalda, nadir ruga	testisler iniyor, birkaç ruga	testisler inmiş, iyiruga	testisler sarkıyor, derin ruga	
<b>Genital (K)</b>	klitoris belirgin, labialar düz	klitoris belirgin, labiominor küçük	klitoris belirgin, genişleyen labiaminor	labiamajor ve minorlar eşit büyüklükte	Labiamajo rlar büyük	Labiamajor klitoris ve minoraları örter	

**Tablo 3 Yeni ballard skorlama sistemi , fizik olgunluk**

### 2.1.5. PrematüriteyeBağlı Yaşayabilirlik (Viabilite) Sınırının Tanımlanması

Yenidoğan bir bebeğin en erken hangi haftada doğarsa yaşayabilir olarak kabul edilmesi tartışılan bir konudur. Perinatolojik tanımlamada 20. hafta ve sonrasında gerçekleşen gebelik kayıpları ‘ölü doğum’ olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle 20. haftanın sınır olarak kabul edilmesi de önerilmektedir. Viabiliteuterus dışında fizyolojik yeterlilik hali ve fiziksel ve psikososyal olarak belli bir kalitede yaşama potansiyelinin olduğu hafta olarak tanımlayan gruplar vardır. Gebeliğin 20-22 haftasında doğarak yaşayabilmiş yenidoğan bulunmamaktadır. 22-25 hafta aralığında da sağ kalım oranları çok düşük ve yaşayanlarda da morbidite çok ağırdır. Şu an için 25. gebelik haftasından sonrasını viabilite sınırı olarak kabul etmek pek çok açıdan anlamlı olacaktır (30).

### 2.1.6. Prematüre Yenidoğanı Zamanında Doğan Yenidoğandan Ayıran Özellikler

Prematüre yenidoğanların ciltleri matür doğan bebeklere göre daha ince ve saydamdır. Cilt altındaki damarlar rahatlıkla fark edilebilir. Özellikle çok küçük prematüre bebeklerde lanugo hiç bulunmaz ama 28. gestasyon haftasından itibaren bollaşmaya başlar. 28-36

gestasyon haftalık prematürelere ciltleri bol lanugo ile kaplıdır. Prematürelere ayak tabanında kırışıklık yoktur. Meme başları ve areola belirgin değildir. Meme dokuları yoktur. Çok küçük prematürelere göz kapakları kapalıdır. Kulak kepçesi kıkırdağı gelişmemiştir ve kulak kepçesi yumuşaktır. Öne doğru bükülünce açık konumuna kolayca geri dönemez. Erkeklerde skrotum az gelişmiştir. Testisler skrotum içine inmemiştir. Kızlarda labiaminora gelişmemiştir, labiamajora açık ve klitoris çok belirgindir (31).

Prematüre yenidoğanlar çevresel uyarılara zamanında doğmuş olan yenidoğanlara göre daha az yanıt verirler. Gestasyon yaşı küçüldükçe yanıt verme yeteneği azalır. 25-30. gestasyon haftası arasında doğmuş olan prematürelere sürekli uyku durumunda iken 31-32. gestasyon haftasından itibaren anlamlı sürelerde uyanıklık gözlenir. Gestasyon haftası arttıkça uyanıklık süresi ve görsel, işitsel ve taktil uyarılara yanıt kapasitesi artar. Prematüre yenidoğanlarda kafa çifti sinirlerinin bir kısmının uyarana yanıtı yetersizdir (31).

Işık refleksi, 29.-30. haftadan önce alınmaz, 32. haftadan sonra belirgin alınmayabazlar. 28. haftada kendilerine ışık yönlendirildiğinde gözlerini kuvvetlice kapayabilmelerine rağmen ışıktan yüzlerini çeviremezler. Büyük bir nesne kullanılırsa, görsel fiksasyon ve kuvvetli ışıktan gözleri kaçırma 32. gestasyon haftasından sonragörülen cevaplardır (29). Okulosefalik refleks 24-25. haftadan sonra alınır. Buna karşın okulovestibüler refleks 28-30. haftalara dek yetersizdir. Kornea ve öğürme refleksi ile nazal uyarılara yüz buruşturma yanıtı çok küçük prematürelere bile alınır (31).

Prematüre yenidoğanlar ayrıca hipotoniktir. Gestasyon yaşına bağlı vücut postürü ve kas tonusu da değişiklik göstermekte olup Dubowitz skorlama sisteminde önemli bir parametre olarak yer alır (32). 26-28. gestasyonel haftada infant ileri derecede hipotoniktir. İnfant vertikal pozisyonda gövdesini avucuna aldığında baş, gövde ve omurgada ekstansiyon, ekstremelerde fleksiyon saptanmaz. Prematür hipotonisinin matür infantın fleksiyon postürüne geçişi, ilk bacaklarda kendini gösterir; sonra kollar ve başta matür postür oluşur. Örneğin 34. gestasyon haftasında bebek supin pozisyonda yatarken bacaklar fleksiyona gelip kurbağa yatış pozisyonu alır, üst ekstremitelerdeki hipotoni ise devam eder. Tonus değerlendirilirken ekstremitelerden de faydalanılabilir. Tremor, hatta klonik hareketler küçük prematür infantlarda olabilir, fakat 32. gestasyon haftasından sonra beklenmez (29).

Arama ve emme refleksi 34. haftadan itibaren belirginleşir. Moro refleksi 24. haftada görülmeye başlar, 28. haftada iyice gelişmiştir ancak adduksiyon fazı olmaksızın sadece

ekstansiyon fazı vardır, 38. haftadan sonra ise term infant yanıtı alınmaya başlar. Yakalama refleksi 28. haftada parmaklarda belirginleşirken 36. haftada avuç içinde görülür. Adımlama refleksi 32-34. haftadan sonra alınmaya başlar. Prematürler ayakparmak uçları ile adımlarken, matürler topuk-ayak parmak ucu düzeniyle adımlar (29).

### **2.1.7. Prematüre Yenidoğan Muayenesinin Özellikleri**

Prematür infantın özellikle nörolojik muayenesi matür infanta göre değişiklikler içermesi ve infantın gestasyon haftasına bağlı değişmesi nedeniyle klinisyen açısından oldukça zordur.

Yenidoğan prematürenin doğum salonundaki ilk muayenesi kısa süre içerisinde yapılmalıdır. Bebeğin sadece vital bulguları, cinsiyeti, ölçümleri ve inspeksiyonla gözlenebilen bir anomalisinin olup olmadığı kontrol edilmelidir. İlk muayenenin uzun tutulması prematüre yenidoğanlarda hipotermi, hipoglisemi ve solunum sıkıntısı riskini artırır. İlk iki saat içinde yapılan ayrıntılı rutin muayenenin doğum sonrası uyum fizyolojisinin doğal seyrini, anne-bebek bağlanmasını ve emzirmeyi bozduğu gösterilmiştir (31).

Prematüre yenidoğanların ilk muayeneleri sonrası rutin muayeneleri zamanında doğan bebeklerden farklı olarak, çoğu zaman küvöz içinde ya da radyant ısıtıcılı açık yatakta yapılır. Muayene sırasında ısı kaybını önlemek çok önemlidir. Bebeğe cilt ısı probu takılarak, izin verilen ısı aralığı 36,5-37 derece arasına ayarlanır. Muayene edenin elleri, steteskop, tartı ve mezür soğuk olmamalıdır (31).

Muayene öncesi bebeğin beslenmiş olması, enteral yoldan beslenemeyecek durumdaysa intravenöz dekstroz içeren sıvısının takılmış olması hipoglisemi riskini ortadan kaldırır (31).

Tüm yenidoğan bebekler enfeksiyona yatkındır. Ancak gestasyon yaşı küçüldükçe bu yatkınlık daha da artar. Bu nedenle muayene ortamının, muayene edenin el ve önkol temizliğine özellikle dikkat edilmelidir (31).

### **2.1.8. Prematürelerde Santral Sinir Sistemi Matürasyonu**

#### **2.1.8.1 Santral Sinir Sisteminin Gelişimi**

Fetusun santral sinir sisteminin gelişimi, bellibir sıra ile gerçekleşir (Tablo 4) (33,34).

**Tablo 4 Santral sinir sistemi gelişiminin başlıca evreleri**

Nöroektoderm induksiyonu	3. gebelik haftası
Nörülasyon	3-4. gebelik haftası
Prozensefalik ve hemisferik formasyon	5-10. gebelik haftası
Nöronal proliferasyon	10-20. gebelik haftası
Nöronal migrasyon	12-24. gebelik haftası
Programlanmış hücre ölümü	28-41. gebelik haftası
Nörogenez	15-20. gebelik haftasından postnatal dönemde devam eder
Sinaptogenez	20. gebelik haftasından puberte dönemine kadar
Gliyogenez	20-24. gebelik haftasından postnatal dönemde devam eder
Miyelinizasyon	36-38. gebelik haftasından postnatal dönemde devam eder
Anjiyogenez	5-10. gebelik haftasından postnatal dönemde devam eder

Beyin gelişimi ve matürasyonundaki bu farklı basamaklar, genler ve çevresel etmenlerin etkileşimi ile kontrol edilmektedir. Beyin gelişimi ile ilgili çok sayıda gen tanımlanmış olup, bu genlerin uygun biçimde eksprese olabilmeleri için uygun bir çevreye ihtiyaç vardır. İntrauterin (anne, plasentave amniyotik sıvıya ait) faktörler ile birlikte postnatalçevresel faktörlerin(nörotransmitterler, tropik faktörler, hormonlar) etkileşimi ilgili genlerinfonksiyon görmesinde kritik öneme sahiptir (34).

Gastrula evresinin erkendönemlerinde organizasyon merkezlerinden salınan uyarıcı bazı moleküllerin etkisiyle nöral doku farklılaşmaya başlar (35). Nöroektodermal hücrelerinnöraltüpe farklılaşmasına nörolasyon adı verilir. Nöral tüp başlangıçta düz bir yapı olup,anterior kısmı üç farklı kesecik halini alır. Bunlarprozensefalon, mezensefalon ve rombensefalon olarak adlandırılır.Prozensefalik dönem ve hemisferlerinşekillenmesi gebeliğin 5-10. haftalarıarasında olur (34,35).

Yetişkin bir insanda 3-100 milyar nöron bulunduğu tahmin edilmektedir. Germinatifnöroepiteldeki prekürsörlerden nöronların üretildiğidönem olan nörogenez yaklaşık 10. haftada başlayıp 10 hafta sürmektedir. Santral sinir sisteminin bazı kısımlarında ise (olfaktörbulbus, dentatgirüs) nöron üretimi ömür boyu devam etmektedir (34).

Primitif nöroepitelden köken alan kortikal nöronlar 12-24 gebelik haftaları arasında uygun serebral bölgelere göç eder (nöronal migrasyon) (36). Nöronlar göç ettikleri yerlere ulaşmak üzereyken, akson ve dendrit uzantıları oluşarak çevredeki beyin dokusu ile

bağlantı kurar. Bu süreçte beyin hacmi ikikartına çıkar ve gri cevher miktarı yaklaşık dört katına çıkar (37). Bu artış nöronal farklılaşmaya bağlıdır. Kortikal yüzey de kıvrımlanarak girintili çıkıntılı bir hal alır. Sinapsların oluşumu tam olarak anlaşılabilen mekanizmalarla meydana gelmektedir. Her beyin bölgesinde farklı olmak üzere başlangıçta oluşmuş olan nöronların %15-50 kadarı programlanmış hücre ölümü olarak bilinen “apoptozis” ile ortadan kaldırılır. Bu fizyolojik sürecin %70’i bu dönemde olmaktadır (38).

Glial doku ise astrositler, oligodendrositler ve mikroglia olmak üzere üç farklı hücre tipinden oluşmaktadır. Astrositlerin yapımı gebeliğin 24. haftasında başlar ve 26-28. haftalarda en üst düzeye ulaşır. Astrosit üretiminin ne zamana kadar devam ettiği tam olarak bilinmemektedir. Ancak astrositlerin hayat boyu bölünebilme potansiyeli olduğu bilinmektedir. Prematüre bebekler açısından 26-28. haftalardaki yoğun üretim önemlidir. Çünkü astrositler beyin gelişim esnasında çok önemli fonksiyonlara sahiptir (33,34).

Oligodendrositler ise 4 evrede olgunlaşmaktadır. Progenitor hücreler gebeliğin son aylarında ve erken postnatal dönemde üretilmeye başlar. Bu hücreler beyaz cevherdeki migrasyon esnasında preoligodendrositlere farklılaşır. İmmatür oligodendrositler multipolar hücreler olup, bunlardan da miyelin üreten oligodendrositler oluşur. Oligodendrositlerin matürasyonunda pek çok büyüme faktörü ve hormon rol oynamaktadır (34). Oligodendrositlerin yarısından fazlası gelişim esnasında apoptoza uğramaktadır (39). Farklı beyin alanlarında farklı zamanlarda miyelinizasyon gerçekleşmektedir. Serebral hemisferlerde miyelinizasyon doğuma yakın zamanda başlayıp büyük oranda 3 yaşına kadar tamamlanmaktadır (34).

Beyin hücrelerinin %5-15’i mikroglial hücrelerdir. Mikroglial hücrelerin kemik iliğinden köken alan dolaşımdaki prekürsor hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Beyinde makrofaj görevi olan hücrelerdir (40).

Nöral tüpün oluştuğu dönemde primitif nöroepitel içerisine kan damarları yerleşmeye başlamaktadır. Kan damarlarının muskuler katmanlarının oluşumu gebeliğin son haftalarında kadar tamamlanamamaktadır. Hem damar duvar yapısının hassas oluşu, hem de vazomotorotoregülasyondaki immatür ve prematüre bebeklerde intraventriküler/intrakraniyal kanamaya eğilim ile ilişkili olabilir (41).

### 2.1.8.2. Prematürelere Santral Sinir Sistemi Gelişimi

Nörolojik gelişim premature bebeklerde uterus dışı ortama zamansız ve hazırlıksız çıkılması nedeniyle kesintiye uğramakta ve normal seyirinin dışında ilerlemekte, içinde bulunulan çevreye göre adaptasyon mekanizmaları devreye girmektedir. Bu nedenle premature bebeklerin nörolojik gelişimlerinin yakın takibi oldukça önemlidir. Büyüme, nörolojik gelişim, psikomotor ve kognitif gelişim, görme ve işitme fonksiyonlarında oluşabilecek anormallikler yakından takip edilmelidir (42).

Amniyotik sıvı ve amniyotik kesenin baş, gövde ve ekstremitelerin gelişimi üzerinde çok etkili olduğu bilinmektedir. İşitme, tatma ve duyma gibi primer duyuların hazırlanması ve bilinçliliğin gelişimi için maternal diurnal ritme ihtiyaç duyulmaktadır. Anne karnındaki duysal ve fiziksel temasın ortadan kalkması erken doğan bebeği ve ailesini etkilemektedir. Tıbbi açıdan sorunu olmayan prematüre bebeklerde bile gelişim bozuklukları daha fazla görülmektedir. Gebelik kesesi yerine dış dünyada gelişimin devam etme zorunluluğu prematüre bebeğin gelişim basamaklarının farklı ve hatalı bir şekilde gelişmesine neden olur. Bu bebeklerin hayatlarının ileri dönemlerinde davranışsal ve nörolojik bozukluklara sahip olması da büyük olasılıkla mümkündür (43). Ayrıca prematüre bebeklerde nörolojik gelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler Tablo 5’de görülmektedir.

**Tablo 5 Prematüre bebeklerde nörogelişimi olumsuz yönde etkileyen faktörler**

Doğum ağırlığı	<750 gram, gebelik yaşı <25 hafta
Periventriküler kanama (grade III, IV) veya infarkt ve intraventriküler kanama	
Periventriküler lökomalazi	
Persistan ventriküler dilatasyon	
Neonatal konvulziyonlar	
Kronik akciğer hastalığı	
Bas çevresinin normalden düşük olması	
Ebeveynlerin ilaç kullanımı	
Eşlik eden konjenital anomali	



Santral sinir sisteminin normal gelişimi prematüre bebekte beklenmeyen bir zamanda uterus dışı ortamlarla karşılaşma ve uterin dönemde yaşanması gereken gelişim basamaklarının kesintiye uğraması nedeniyle daha farklı bir yönde gelişmektedir. Çevresel etmenler fetal beynin gelişimini farklı duyu (görsel, işitsel, taktil, somastatik, kinestetik, koku, tat duyu) aracılığı ile etkilemektedir (34). Uterus dışındaki duyu çevre fetal beyin için hiç beklenmedik ve bilinmeyen uyarılar içermekte olup, bu durum beyin gelişiminin etkilenmesine ve sonuç olarak nörodavranışsal fonksiyon bozukluğuna neden olur. Beyin korteksi yaklaşık altıncı gebelik haftasında gelişmeye başlar ki, bu esnada embriyonun uzunluğu 1.5 cm'den dahasıdır. Önce primitif kortisipetal lifler oluşur, daha sonra superfisiyal primordiyal pleksiform tabaka meydana gelir. Bu pleksiform tabakanın bir bölümü olan 1. kortikal katman, nöronların migrasyonunu kontrol ederek serebral korteksin yapısal olarak organize olmasında çok önemli rol oynar (44).

Serebral kortekste kimilyonlarca nöron hücresinin her biri ventriküllerdeki germinal tabakadan köken almaktadır. İlgili korteks alanında yeterli kalınlıkta hücre tabakası oluşuncaya kadar germinal matrikste gelişen kortikal nöronlar kortekse göç eder. Dalgalar şeklinde olan nöron göçü ovulasyon sonrası 8. haftada başlayıp 24. gebelik haftası civarında azalır. Prematüre bebeklerde nöron maturasyon ve organizasyonun önemli bir kısmı intrauterin çevreden ziyade ekstrauterin çevre ile olan ilişkiler neticesinde gerçekleşmektedir. İlk sinaps ilişkisi en erken 7. haftada oluşur, 40. haftaya kadar azalan bir hız ile yeni kortikal hücreler oluşur ve yaklaşık 5 yaşına kadar sinapslar oluşmaya devam eder. Sinapsların şekillenmesi, azalmakla birlikte en azından 18 yaşına kadar devam etmektedir. Son bilgiler ışığında sinaps oluşumunun ömür boyu devam eden bir süreç olduğu düşünülmektedir. Hücreler büyüdükçe ve yeni bağlantılar oluşturdukça daha fazla sulcus ve girus oluşur ve farklı beyin bölgeleri farklı fonksiyonlar görmek üzere spesifikleşir. İkinci trimester sonunda girus sayısı belirgin olarak artar, bununla birlikte kafanın oval şekli de değişerek her iki pariyetal bölgeden çıkıntılar oluşur. Bu dönem fetus davranışlarının da kompleks hale geldiği bir dönemdir; el ve ayak parmakları ile emme, yakalama, ekstansiyon-fleksiyon hareketleri artar; uyku uyanıklık periyodları belirginleşir ve sese karşı reaksiyon belirgin hale gelir (34).

Aksonların etrafında miyelin denilen bir kılıf oluşarak uyarıların daha hızlı ve peş peşe iletilmesi sağlanır. Miyelinizasyon en hızlı term doğum zamanında olur ve belirgin olarak 9 yaşına kadar devam eder. Ancak daha az oranda 40'lı yaşlara kadar sürmektedir. Hücresel değişim, miyelinizasyon ve nörodavranışsal gelişim ile eş zamanlı olarak nörokimyasal gelişim de oluşmaktadır. Uyarı veya mesajların hücreler arasında iletimi

kimyasal nörotransmitterler aracılığıyla olmaktadır. Bu nörotransmitterler en azından 4 veya 5 farklı düzenleyici sistemin kontrolü altında salınmaktadır. Yirmiden fazla nörotransmitter tanımlanmış olup, hiç şüphe yok ki henüz tanımlanmamış çok daha fazlası vardır. Beynin her bölgesinde farklı yoğunluk ve duyarlılıkta nörotransmitter reseptörleri bulunmaktadır. Yaşanılan tecrübeler reseptör gelişimini etkilemektedir. Beyin ve duyu organları, yapısal ve fonksiyonel gelişim açısından birbirleriyle bağlantılıdır (33).

Hayvan deneyleri beyin gelişiminin duyarlı dönemlerinde çevresel uyaranların normal kortikal ontogenez (gelişim) için gerekli olduğunu göstermektedir. Primer kortikal alandan diğer korteks alanlarına olan mesajiletiminin yoğun bakımdaki prematüre bebekte uterus içinde fetusa oranla çok daha farklı olduğu düşünülmektedir. Beyin kendini beklenmedik bir çevrede bulduğunda (örneğin zamanından önceuterin hayat son bulursa) bir modifikasyon olmakta ve normalde elimine olması gereken hücreler var olmaya devam etmekte ve var olması gereken bazı hücreler ise elimine olmaktadır. Prematüre maymunlar üzerinde yapılan çalışmalarda görsel korteks hücrelerinin zamanında doğmuş maymunlara göre daha farklı boyut, tip ve yerleşimde olduğu ve farklı kortikal sinaps formasyonlarının oluştuğu gösterilmiştir (45). Bu farklılık derecesinin prematüre ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Duyusal uyaranlardaki farklılıklar, kortiko-kortikal bağlantı değişiklikleri gibi pek çok faktör, nöronal migrasyon üzerinde etkili olmaktadır ve sonuçta her birey için benzersiz bir hücresel ve kimyasal yapıya sahip serebral korteks meydana gelmektedir. Prematüre bebeklerin nörofonksiyonel performansları da bu beyin yapısına göre farklılıklar göstermektedir. Kortikal ileti yollarının erkenden aktivasyonu, ileri farklılaşmayı engellemekte ve uygun gelişimi kesintiye uğratmakta, kompleks mental fonksiyonları etkilenmektedir. Yapılan bir araştırmada preterm doğan bebeklerde okul çağına geldiklerinde korpus kallozum farklılıkları tespit edilmiştir (46).

Zamanında doğan bir çocukta aksonal ve dendritik proliferasyon ve dış tabakadaki kortikal hücrelerin büyüme ve farklılaşması beyindeki girus ve sulcusların çokluğu ile ilişkilidir. Bu durum çevresel tehlikelere karşı annenin koruması altında bulunan bir ortamda meydana gelmektedir. Devamlı bir besin kaynağı, ısı kontrolü ve pek çok düzenleyici mekanizma intrauterin ortamda iken aktif olarak sağlanmaktadır. Yeni doğan yoğun bakım ünitesi dışındaki ortamlarda uyarının mevcut olduğu bir çevre olup, gelişmekte olan santral sinir sisteminin beklentilerine çok da uygun değildir. Uzamış uyku durumu, gözetimsiz ağlama, supin pozisyon, fiziksel temas, gürültü, emme fırsatının olmaması, yetersiz ilgi gibi pek çok sebep henüz matür olmayan beyin dokusunu ve bunun gelişimini olumsuz yönde

etkilemektedir. İntrauterindönemdeamniyotik sıvı içerisindeoluşturulan dengeli ortamdan zamansızayrılarak yoğun bakımdaki ekstrauterin çevreye hazırlıksız geçiş yapanyenidoğanın sinir sisteminin olumsuz etkileneceğini tahmin etmek zor değildir(34).

İntrauterin ve ekstrauterin çevre, beyin gelişimini farklı şekillerde etkilemektedir. Yirmi dördüncü gebelik haftasından terme kadar geçenperinataldönemdenöronların yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaştığı beyinkorteksi, hasarlanmalara karşı oldukça duyarlıdır. Bu kompleksorganizasyonunoluşabilmesi için serebral korteksin ciddi bir gelişimgöstermesi gerekir. Gelişim evrelerindeki duraksama ve hasarlar korteksin anatomik ve nörokimyasal yapılanmasını bozarak gelişmekte olan serebralkorteksin normal gelişimini etkilemektedir. Premature bebeklerde gözlenen nörofonksiyonel farklılıklar, kortikal gelişimdeki lokaletkilenmelere karşı geliştirilensekonder modifikasyon ve uyum mekanizmalarının sonucudur(34).

Serebral korteksin her bölgesiningelişimi farklı olup, gelişimdekiduraklama ve değişiklikler de ilgili alanların fonksiyonlarına göre farklı sorunlara neden olmaktadır. Korteks içerisinde frontal lob oldukça özel bir bölüm olup, en son gelişimini tamamlayan, en kompleks biçimde organizeolan, karmaşık ilişkiler açısından en kritik öneme sahip olan korteks yapısıdır. İnsanların en nadide organlarından olan beyin korteksi, önemli olduğu kadar hasarlanmaya açık ve kırılabilir bir organdır. Prematurite durumunda olduğu gibi beklenmeyen koşullarda korteksin korunması ve geliştirilmesi özel bir dikkat gerektirir. Medikal teknolojiadaki ilerlemeler ileri düzeyde immatur sinir sisteminin bile uterus dışarısında gelişiminin devam etmesine fırsat tanımaktadır (34).

Prematür infantın 28. haftadan önce belirgin uyanıklığı nadirdir. Yine de bir miktar ışığa, ısıya ve beslenmeye yanıtı vardır. 25-30. haftalar arası uyanıklık periyodu oldukça kısa iken 31. haftadan sonra uyanıklık periyodları daha rahat saptanabilir. 32. haftada dışarıya gerek kalmaksızın uyanıklık fark edilir. SSS maturasyonu ile beraber cevaplılık da artar. 37. haftada uyanırken genellikle ağlar. 40. haftada ise uyku ve uyanıklık periyodları rahatlıkla fark edilir, görsel, işitsel, taktil uyarılara belirgin yanıt alınır (29).

### **2.1.9. Prematürelere Nörolojik Sorunlar**

Prematüre bebekte erken dönemde görülebilecek sorunlar daha çok doğum sürecinden kaynaklanan sorunlardır. Özellikle doğum travmaları bu bebeklerde sıklıkla

görülebilmektedir. Sefal hematoma ve kaput süksadeneum gibi iyi huylu travmalar yanında intrakranial kanamalarda görülebilir. Brakial pleksus paralizisi de prematüre doğumlarında sıklıkla oluşabilmektedir.

Doğum ağırlığı ve gebelik haftası azaldıkça, nörolojik anormallik oranı da artmaktadır (47). Bu nedenle 32. gebelik haftasından önce doğan veya doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan yenidoğanlar mutlaka düzenli takip edilmelidir (42).

Prematüre bebeklerden nörolojik gelişimsel bozukluklara sık rastlanmaktadır. Özellikle çok düşük doğum ağırlığına sahip birçok prematüre çocuğun minör sensorimotor nörolojik anormalliklere sahip oldukları ve bu sorunların ilkokul ya da sonrasında belirgin hale gelebileceği belirtilmektedir (48). Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre çocuklarda minör nörolojik bozulma sıklığı %15-25 iken buna %10-20 majör bozukluk eşlik ettiğinde %35-45'inde gelişimsel ve davranışsal bozukluklar görülmektedir (48). Koordinasyon ve denge bozuklukları, görsel algılama problemleri, dikkat eksikliği, hiperaktivite, davranış problemleri, dil ve konuşma bozuklukları ve öğrenme problemleri minör nörolojik bozuklukların bazılarıdır (50). Bu sorunlar okul başarısızlıklarına, akademik ve sosyal gelişim bozukluklarına yolaçmaktadır. En sık görülen sorunlardan biri konuşmanın gecikmesidir.

Prematürenin majör nörolojik sorunları; prematüre retinopatisine bağlı körlük, sağırılık, posthemorajik hidrosefali ve periventriküler lökomalazi, mental retardasyon ve serebral palsidir.

Prematüre retinopatisi (ROP), prematürenin olgunlaşmamış retinal damarlarının anormal çoğalmasıyla giden ve ciddi formlarında retinal ayrışma ve körlükle sonuçlanan bir göz hastalığıdır. Prematüre retinopatisi etyolojisinde en sık etken, prematüre doğum ve düşük doğum ağırlığıdır. Ayrıca oksijen, hiperkapni, hipoksi, asidoz, sepsis, kan transfüzyonları, vitamin E eksikliği, intra ve periventriküler kanama, bronkopulmoner displazi, anemi, maternal komplikasyonlar ve parlak ışık retinopati riskini artırır. Prematüre retinopatisinin komplikasyonları; strabismus, ampliopi, miyopi, glokom, katarakt ve körlüktür. Prematüre retinopatisinde erken tarama, erken tanı ve tedavi açısından çok önemlidir (51).

Yedi günden uzun ototoksik ilaç uygulanması, merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, hipoksi-iskemi, yüksek bilirübin düzeyleri ile giden sarılık, oksijen uygulanması, hipoglisemi, intrakranial kanama gibi sorunlar prematürelere işitme bozukluğuna neden olan risk faktörleridir (48).

Prematüre bebeklerde intraventricüler kanama (İVK) jelatinöz subependimal germinal matrikste meydana gelir. Germinal matriksin yapısı primitif damarlardan zengin olup zedelenmeye eğilimlidir. Prematürde, respiratuar distres sendromu, beyin kan akımının artması ya da azalması, pnömotoraks, hipertansiyon, hipervolemi gibi durumlar germinal matriks damarlarının yırtılmasını kolaylaştırır ve prematüre bebekte İVK riskini artırır. İntraventricüler kanama geçiren prematüre bebeklerin %10-15'inde posthemorajik hidrosefali görülür. Evre 1 ve 2 İVK'lar genellikle rezolüsyona uğrar ve belirgin morbidite gelişmez. Evre 3 İVK geçiren bebeklerin %35'ine, evre 4 İVK geçiren bebeklerin %90'ına nörolojik sekel eşlik eder. Evre 1-2 İVK geçiren bebeklerin bilişsel fonksiyonları, normal prematürelere göre geri olduğu bulunmuştur (52).

Periventricüler lökomalazi (PVL) periventricüler beyaz maddede fokal nekrotik lezyonlar ile karakterizedir. Prematüre bebeklerde %4 ile %15 arasında değişen sıklıkta görülmektedir. Patogenezinde intrauterin ve postnatal olaylar yer almaktadır. İVK geçiren ya da ventrikülomegalisi olan prematürelere PVL gelişme riski yüksektir. Periventricüler lökomalazi, prematüre bebeklerde kötü nörolojik gelişimin büyük bir kısmından sorumludur. PVL sıklıkla asemptomatik olup geç bebeklik döneminde spastik motor defisit gibi beyaz madde hasarının nörolojik sekelleri ortaya çıktığında anlaşılır. Özellikle kistik PVL sonrası serebral palsi gelişme sıklığı %62 ile %100 arasında değişen oranlarda görülmektedir (53).

Spastik diparezili çocukların %33'ünde hafif veya orta derecede zeka geriliği bildirilmiştir (54). 26. gestasyonel haftanın altında doğan prematürelere mental retardasyon %13-20, sınırda zeka geriliği %11-31 oranında rapor edilmiştir (50). Serebral palsi gelişimini sürdüren beyinde progresif olmayan bir hasara bağlı oluşan, hareket ve postür bozukluğudur (55). Beynin erken gelişim dönemi ilk 18 ay olmakla birlikte 6 yaşa kadar oluşan ve ilerleyici olmayan beyin lezyonlarının tümü serebral palsi olarak adlandırılır (56). Anormal kas tonusu, derin tendon reflekslerinde, primitif reflekslerde ve postural reaksiyonlarda değişiklikler, nörolojik gelişim basamaklarında gerilik gibi klinik semptomları içerir. Ana ögesi motor fonksiyon bozukluğu olmasına rağmen sıklıkla tabloya mental retardasyon, epileptik nöbetler, işitme ve görme bozuklukları, davranış bozuklukları, öğrenme bozukluğu, konuşma ve dil bozuklukları gibi çeşitli bozukluklar da eklenir (55).

Serebral palsi, doğum öncesinde, doğum sırasında ve doğum sonrası erken dönemde oluşan beyin lezyonlarında görülür. Etyolojisinde gelişimsel, genetik, metabolik, iskemik, infeksiyöz ve kazanılmış nörolojik problemler vardır. Ayrıca PVL ve İVK'dan dolayı prematüre bebeklerde serebral palsi prevalansı yüksektir. Serebral palsi,

çocukluk döneminde başlayan kronik motor bozukluk olup 2/1000sıklıkta görülür. Genel populasyonda prevalansı % 0.1-0.3'tür. Mental retardasyonile beraber serebral palsy prevalansı %2-3'tür (57).

Serebral palsy beynin etkilenen bölgesine göre piramidal (spastik) ve ekstrapiramidal (nonspastik) olmak üzere iki büyük gruba ayrılır. Piramidal tutulumlu serebral palside beynin kortikospinal yolağı etkilenmiştir. Tüm serebral palsilerin yaklaşık %70-80'i bugruptadır ve %30'u kognitif bozulmayla birlikte dir. Artmış kas tonusu önemli özelliğiolup, hiperrefleksi, pozitif babinski ve klonus yanıtı, primitif reflekslerin devamlılığığörülür (55). Tutulan ekstremitelere göre spastik monopleji, dipleji, hemipleji, tripleji ve quadripaleji gibi gruplara ayrılır (55,56). Spastik dipleji en sık prematürelere görülen tip tir (50,55). Spastik serebral palsiler içinde %30-40 oranında görülüp %50'sini prematürelere oluşturur. Zemininde periventriküler lökomalazi olup sıklıkla alt ekstremitelerde spastisite ile birlikte strabismus, nöbetler, öğrenme ve dikkat bozuklukları eşlik eder. Ekstrapiramidal tutulumlu serebral palsilerin diskinetik tipinde bazal ganglionlar etkilenmiş olup atetoid, distonik, kore gibi alt gruplara ayrılır. Ataksik olan tipinde serebellum hasarı vardır. Ekstrapiramidal serebral palsiler %15-20 oranında görülüp diskinetik tipi %10-15, ataksik tipi %5 sıklıkta görülür (55).

## **2.2. AMPLİTÜD ENTEGRE ELEKTROENSEFALOGRAFİ**

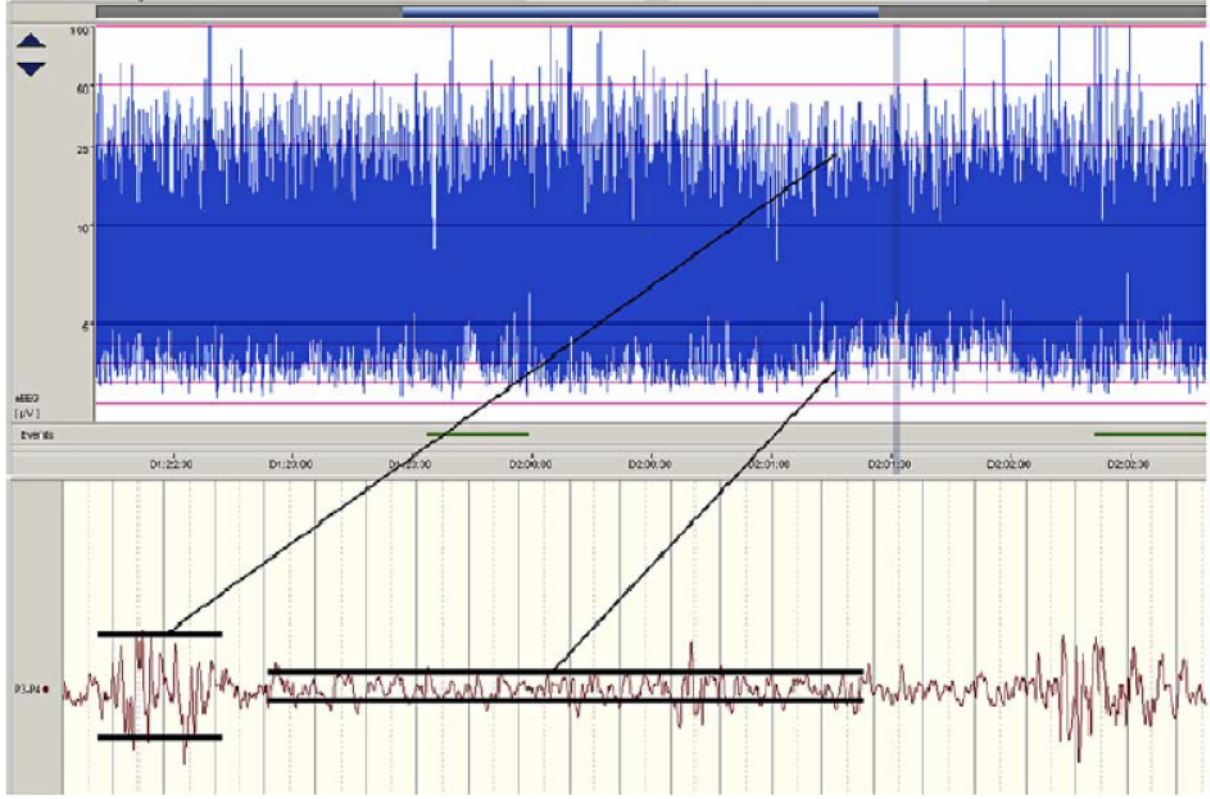
Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yenidoğan bebek izleminde esas amaç beyin fonksiyonlarının korunması ve uygun nörolojik ve davranışsal yetilerin sağlanmasıdır. Ancak, yenidoğanlarda beyin aktivitesinin izlemi geleneksel olarak kardiyopulmoner monitörizasyonla sağlanmaya çalışılmaktadır. Yenidoğanın elektrofizyolojik beyin aktivitesi EEG ile izlenebilmektedir. EEG, anlık beyin aktivitesi, beynin metabolik durumu ve nöbet aktivitesi hakkında bilgi sağlamaktadır. Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde intermitant multikanal konvansiyonel EEG çekimleri yapılmaktadır. Ancak beynin aktivitesi hakkında

yeterli bilgiye ulaşabilmek için elektrokortikal aktivite monitörizasyonun daha az sayıda elektrodla devamlı ve kolay kurulabilir özellikte olmalıdır(58).

Serebral fonksiyon monitörü (SFM) Maynard tarafından 1960'larda dizayn edilmiş, Prior tarafından erişkin yoğun bakımda kullanılmaya uyarlanmıştır (59). Başlangıçta anestezi, kalp cerrahisi, kardiyak arrest sonrasında ve status epileptikus sırasında erişkin hastaların izleminde; 1970'lerin sonlarına doğru yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde gittikçe artan sayıda kullanılmaya başlanmıştır (60). Cihazın elektrotları 10/20 uluslararası EEG kodlama sistemine göre P3 ve P4 olarak belirtilen iki simetrik paryetal bölgeye bağlanır. Bu elektrotlar aracılığı ile alınan EEG sinyalleri önce büyütülür, sonrada çeşitli filtrelerden geçirilerek, kas hareketlerinin veya çevredeki elektronik aletlerin yol açtığı artefaktlardan temizlenip düzeltilerek, saatte 6 cm hızında kaydedilir (9).

Matür bebeklerde hipoksik-iskemik ensefalopati (HİE) ve konvülsiyonun tanı ve prognozunun belirlenmesinde daha çok kullanılan SFM'nin, prematüre bebeklerde kullanımı da gittikçe yaygınlaşmaktadır (13). Prematüre bebeklerin serebral uzun süreli prognozlarını belirleyebilmesi, ayrıca göstermiş oldukları atipik hareketlerin konvülsiyon olup olmadığını kolaylıkla gösterebilmesi, yoğun bakım ünitesinde çalışan hekim ve hemşireler tarafından uygulanabilmesi ve değerlendirilebilmesi önemli avantajlarıdır (61,62). Çocuklarda uzun süreli nörolojik bir sekel olan serebral palsinin bilenen en sık nedenlerinden birisi perinatal dönemde ortaya çıkan hipoksik-iskemik beyin zedelenmesidir. Serebral fonksiyon monitörleri özellikle perinatal dönemde asfiksi ile karşılaşmış bebeklerin izlenmesinde kullanılmıştır. Bu bebeklerin prognozunun belirlenmesi ve uygulanan tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde oldukça yararlıdır (63,64).

Kural olarak, aEEG tekniği alfa bandındaki aktiviteyi esas almaktadır. aEEG'nin çalışma metodunun temeli; düşük frekansların daha da güçlendirilip, 2 Hz altında ve 15 Hz üzerindeki aktivitelerin süpresyonu ile filtrelenen EEG zirve amplitüdlerinin kısa zamanlı (6cm/saat) ve semilogaritmik (lineer 0–10 mV, logaritmik 10–100 mV) bir şekilde ekrana yansıtılmasıdır. Bu yaklaşım terleme, kas aktivitesi, hareket ve çevreden kaynaklı parazitlerin neden olduğu artefaktların azaltılmasını sağlamaktadır. Özellikle preterm yenidoğanın aEEG'si aralıklı burst (aniden yükselen) yüksek voltaj dalgaları ile iç içe girmiş düşük voltaj dalgalarının devamlı aktivitesinden oluşmaktadır (Şekil 3). aEEG dalgalarının band genişliği EEG amplitüdlerinin minimum ve maksimum değişimlerini yansıtır. Semialgoritmik kayıt,

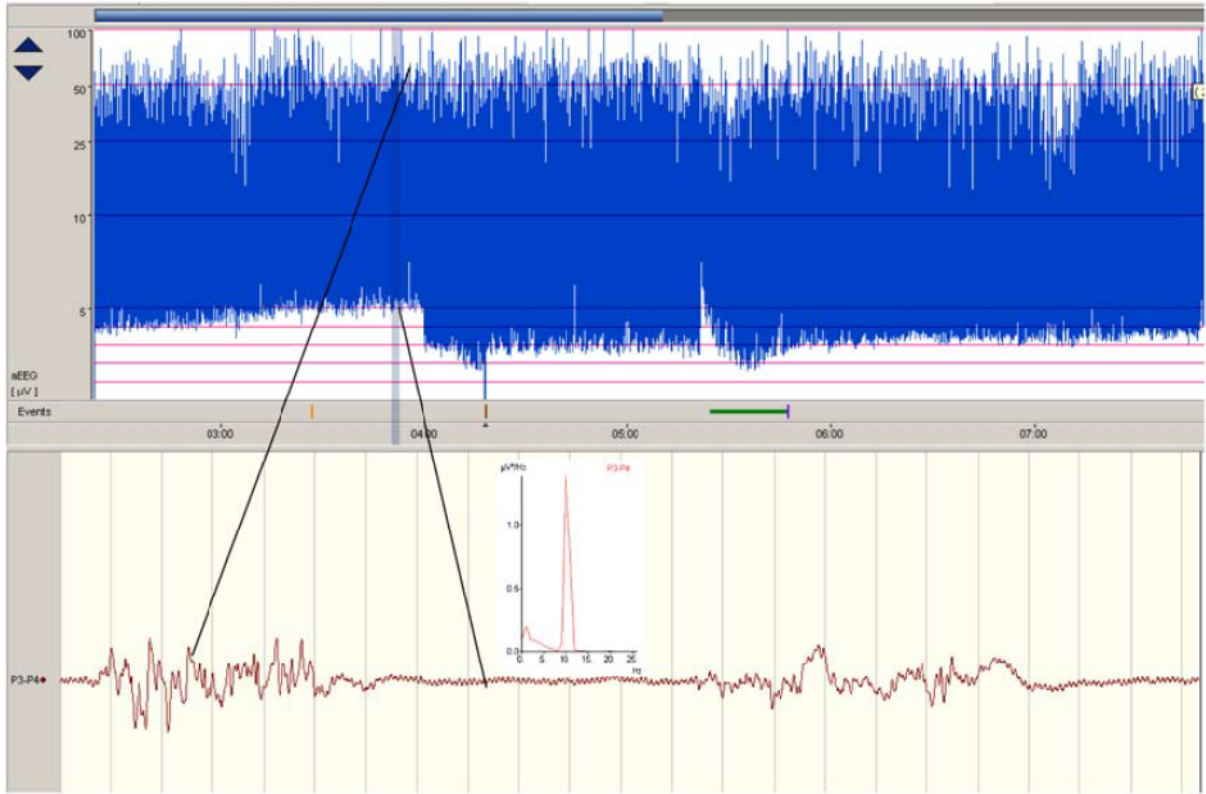


**Şekil 3** Anlık EEG'nin orginal EEG ve aEEG kayıtları. EEG'nin burst zirve amplitüdüleri aEEG trasesinin en yüksek sınırını, burstler arası EEG zirve amplitüdüleri ise aEEG trasesinin en düşük sınırını tanımlar.



(67). Gestasyonel yaşın artması ile burstler arasındaki intervaller kademeli olarak azalır. Burstler arasındaki EEG aktivitesinin devamlılığı gestasyonel yaş ile thalamo-kortikal ve kortiko-kortikal bağlantıların gelişimi ile beraber kademeli olarak artar (58).

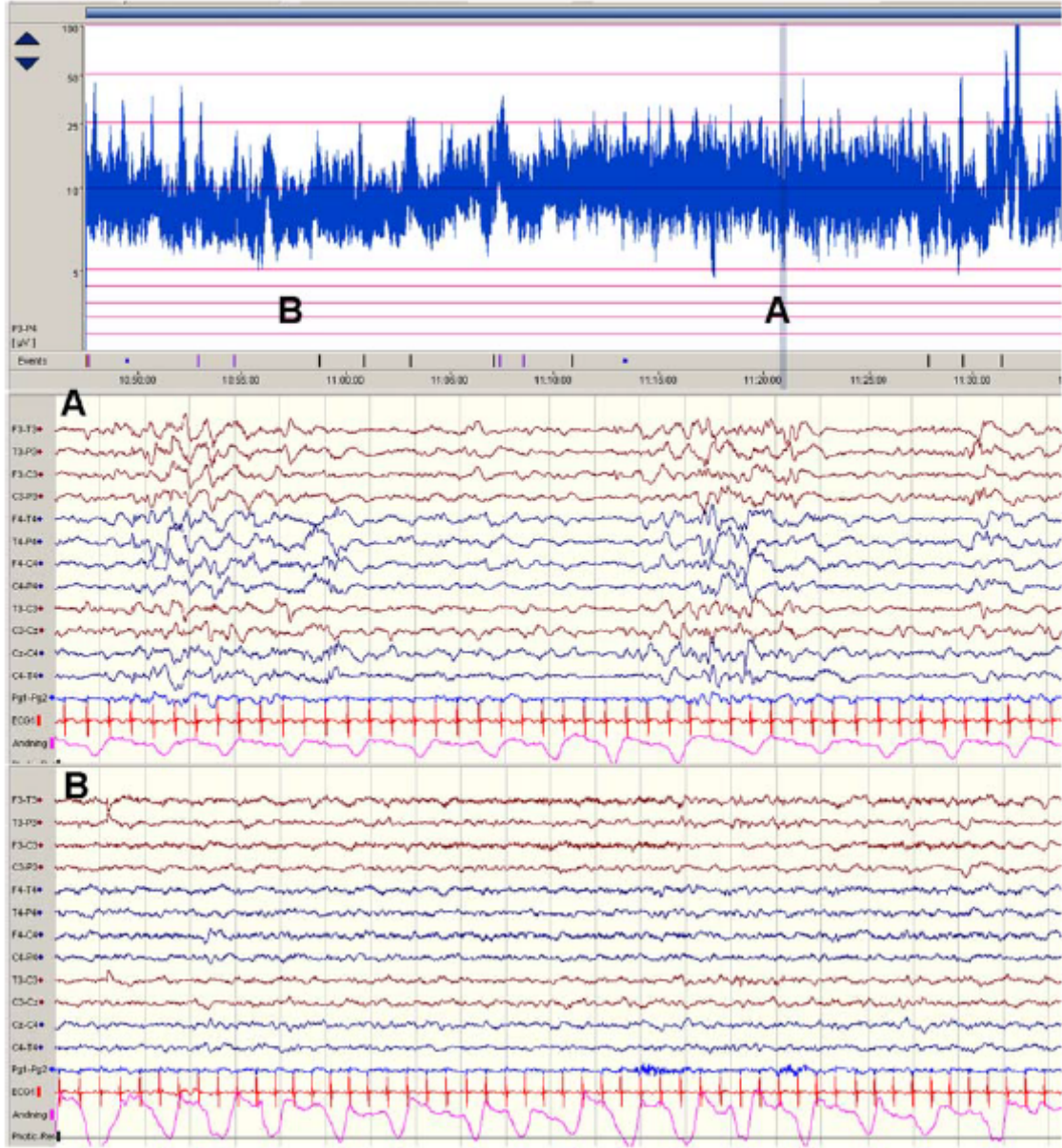
Normal aEEG paterni gestasyonel yaşın artması ile beraber değişir. Pretermlerde aEEG genel olarak devamlılık göstermeyen trase özelliğindedir (DCT). Gestasyonel yaşın artışı ile beraber kademeli olarak daha devamlı trase (CT) hale gelmektedir (68). Preterm infantlarda normalde gözlenen düşük amplitüdü burstler arasında DCT, anormal inaktif (isoelektrik) burst supresyon paterni ile karıştırılmamalıdır (69). Bu farklı iki durum aEEG trasesinde sıklıkla karıştırılabilir. Düşük amplitüdü DCT'nin (tracé discontinue patern) en düşük amplitüd sınırı burst supresyon paterninin en düşük amplitüd sınırına göre daha fazla değişkenlik gösterir (70,71) (şekil 4).



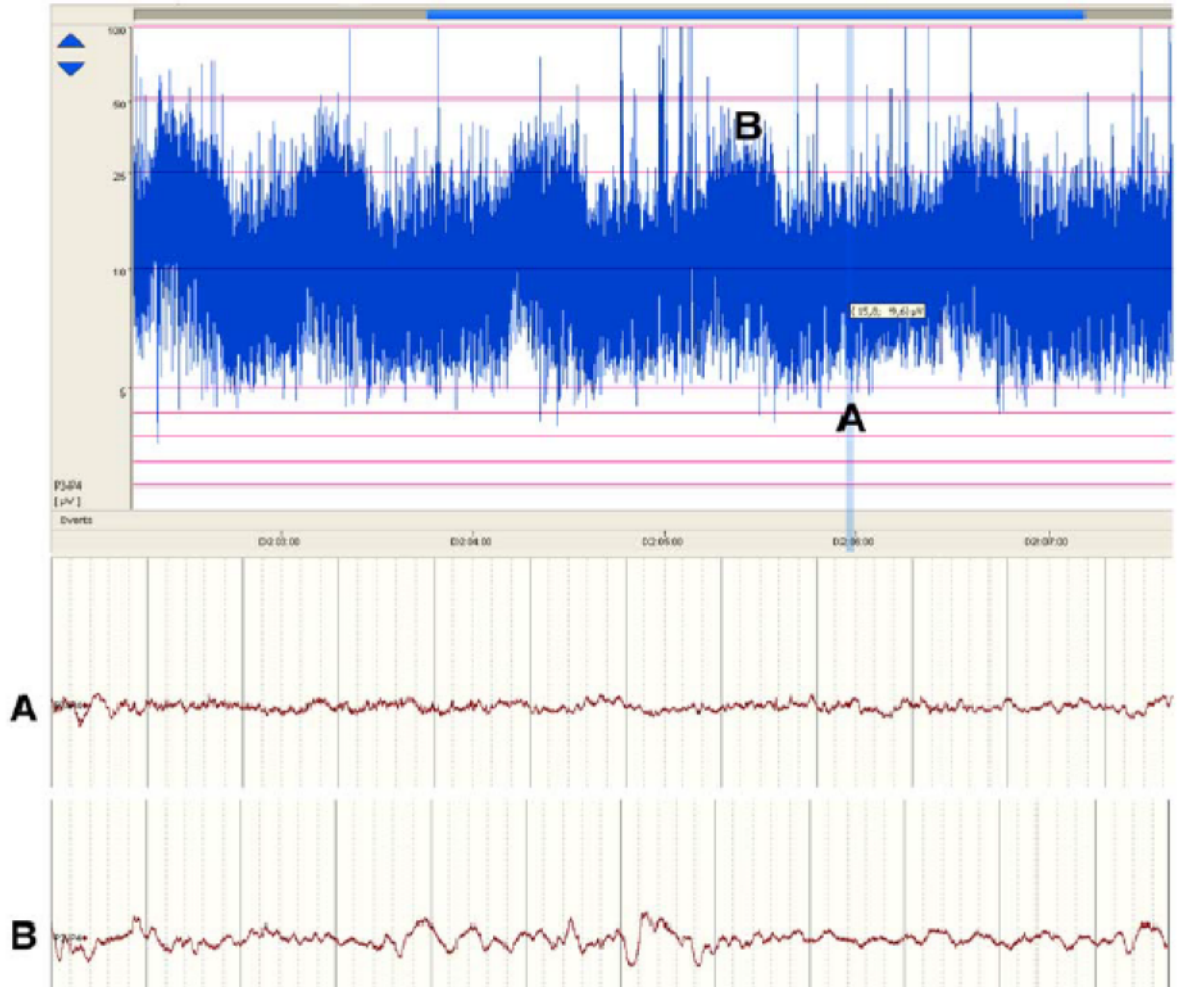
**şekil 4** Burst supresyon paternin orijinal EEG ve aEEG kayıtları. Yüksek frekanslı ventilatörün neden olduğu artefakta bağlı olarak burst supresyon paterninin en düşük sınırında amplitüd yükselmesine neden olduğu görülmektedir.

Term ve preterm infantların uyanıklık durumlarındaki periyodik değişimleri iyi bilinen bir konudur. Bu periyodik değişiklikler ayrıca aEEG kayıtlarında da gözlenmektedir (70,72).

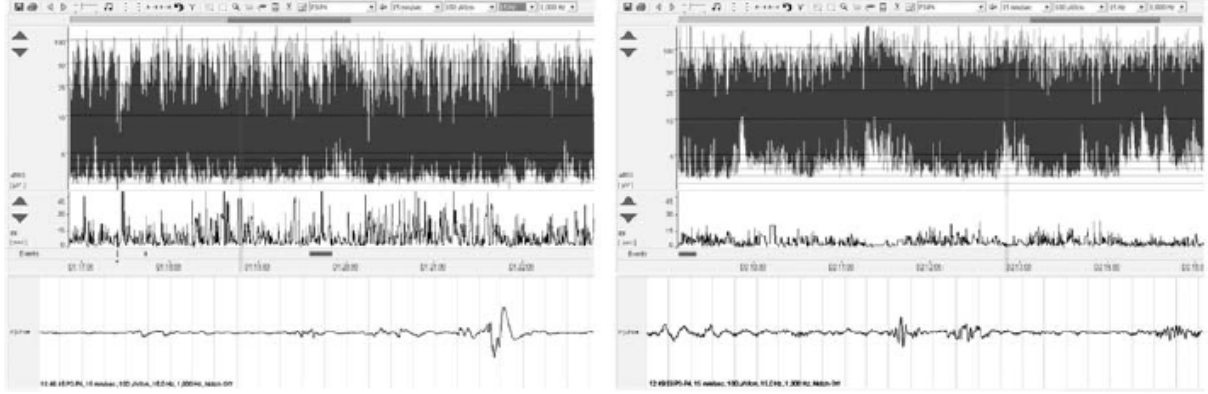
Bu durum yüksek olasılıkla uyanıklık ya da aktif uyku ile derin uyku dönemlerinin periodik değişimlerinin aEEG zeminine yansımalarıdır. Bu değişimler en iyi 26-27. gestasyonel haftalar civarında gözlenir (73). Uyku-uyanıklık döngüsü (sleep-wake cycling-SWC) matürasyonun gelişimi ile ortaya çıkmakta ve 31-32 gestasyonel haftalarda aEEG traselerinde belirgin derin uyku periyodları açıkça gözlenebilmektedir (74). Term yenidoğanda bu periodlar EEG'deki 'trace alternan' paterni işaret etmektedir (Şekil 5 ve 6) (58).



**Şekil 5** Sağlıklı term yenidoğanın tüm uyku döngüsündeki EEG kaydı. 'Trace alternan' paterni (B) ve uyanıklık dönemindeki EEG kaydı (A). aEEG'de artan amplitüdü band genişliği derin uyku periodunu işaret eder.



**Şekil 6** Ardışık beş uyku-uyanıklık siklusunun aEEG kaydı.aEEG’de uyku-uyanıklık periodu tekrarlayan artmış amplitüd değişimleri olarak gözlenmektedir. A, derin uyku; B, uyanıklık

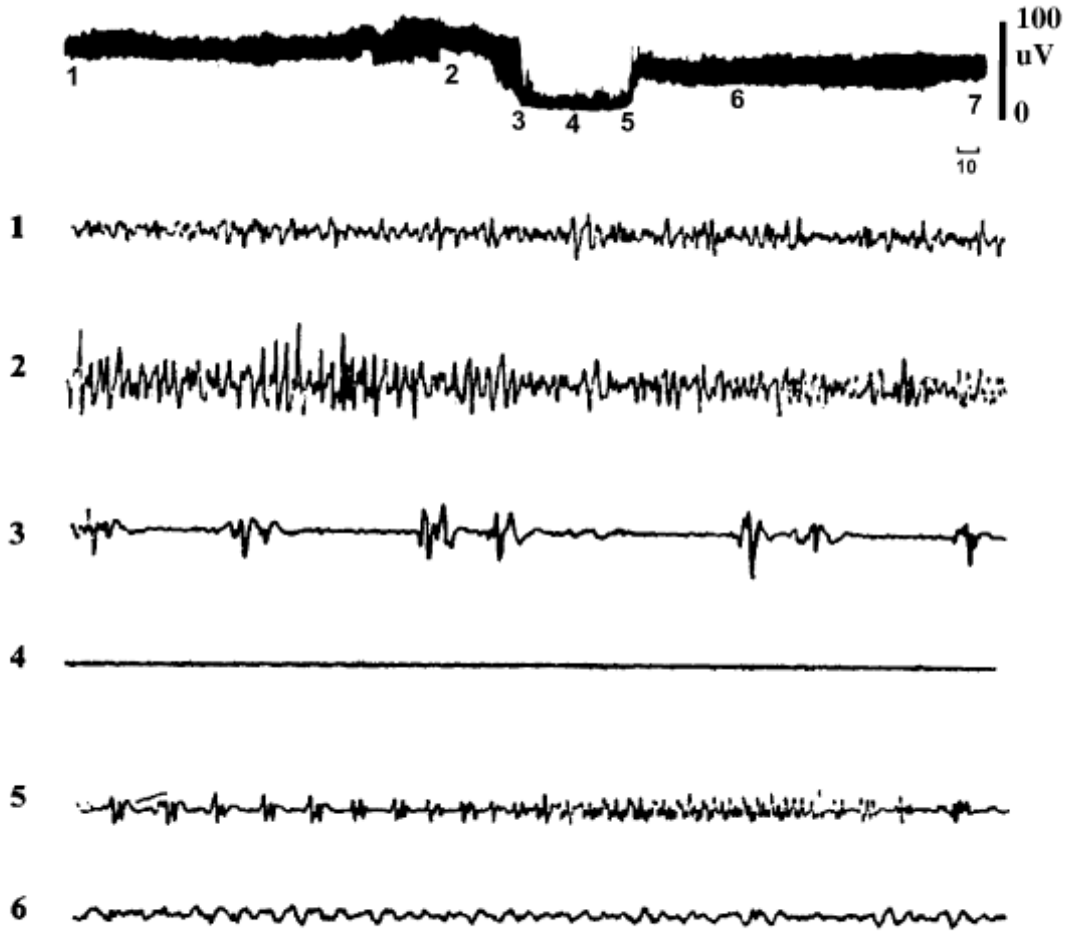


**Şekil 7 Klinik olarak stabil iki prematüre infantın 6 saatlik aEEG kaydı.** Soldaki 23. gestasyon haftasında, sağdaki 28. gestasyon haftasında olan infantlara ait. aEEG’de gri vertikal alana uyan eş zamanlı 25 saniyelik EEG kaydı da aşağıda yer almaktadır. aEEG’de devamlı olmayan DCT ve maturasyon artıkça da daha fazla değişkenlik ve daha kısa interburst aralıklar görülmektedir.

EEG’de normal maturasyona bağlı değişikliklerle ilgili yayınlar uyku ve uyanıklık döneminde devamlılık derecesini ve serebral hemisferlerdeki yayılımsal ve topografik aktiviteyi içermektedir. (75-78).

### **2.2.2. Akut Metabolik Yetmezlik ve Amplitüd-Entegre Elektroensefalogram**

EEG’deki spontan ya da uyarılmış beyin aktivitesi enerji metabolizması veya beyin perfüzyonunun kritik düzeyin altına inmesi durumunda kolaylıkla etkilenir (71). Hipoglisemi gibi giderek kötüleşen durumlarda EEG sinyallerinin sıklığı değişerek öncelikle devamlı olmayan supresyon-burst paternleri gözlenir (79) (Şekil 8).

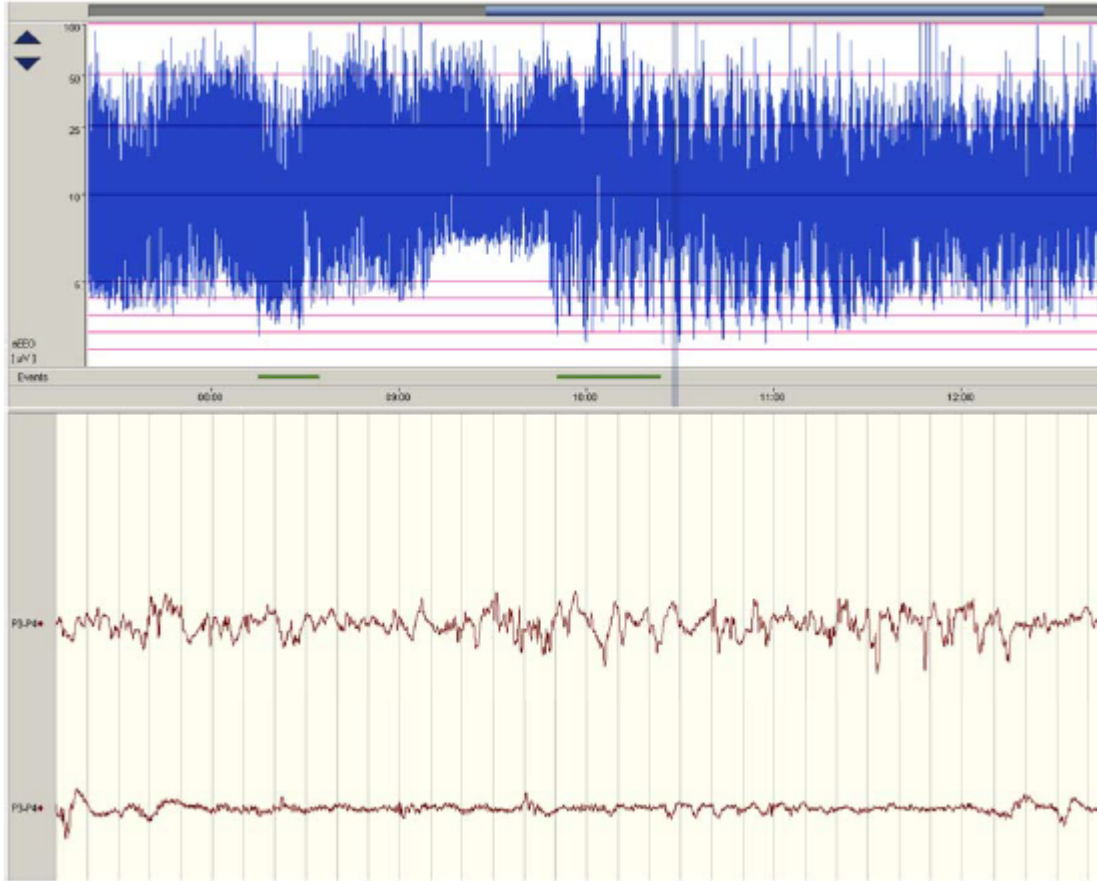


**Şekil 8** Deneysel fareye intraperitoneal insülin verilerek oluşturulan ciddi hipoglisemi sürecinde aEEG kaydı ile orijinal EEG kayıt örneklerinin karşılaştırılması. (1) Normal EEG paterni (2) Artmış amplitüd ve azalmış ortalama frekans(3) Burst supresyon patern (4) Elektrokortikal inaktivite (5) Kısa süreli elektrografiksel nöbet (6) Düşük amplitüdü devamlı EEG (7) Normale yakın EEG paterni

Resüstasyonda,bozulmuş EEG paterninin normal paterne ne kadar döndüğü ve ne sürede döndüğü nöronal hasarın ölçüsü ile bağlantılıdır (80-82). Bu deneysel bulgu asfiktik yenidoğanlarda ve kardiyak arrest gelişmiş ya da hipotermiye girmiş erişkinlerde yapılan birçok aEEG çalışmalarında da yeteri kadar ispatlanmıştır (83,84).

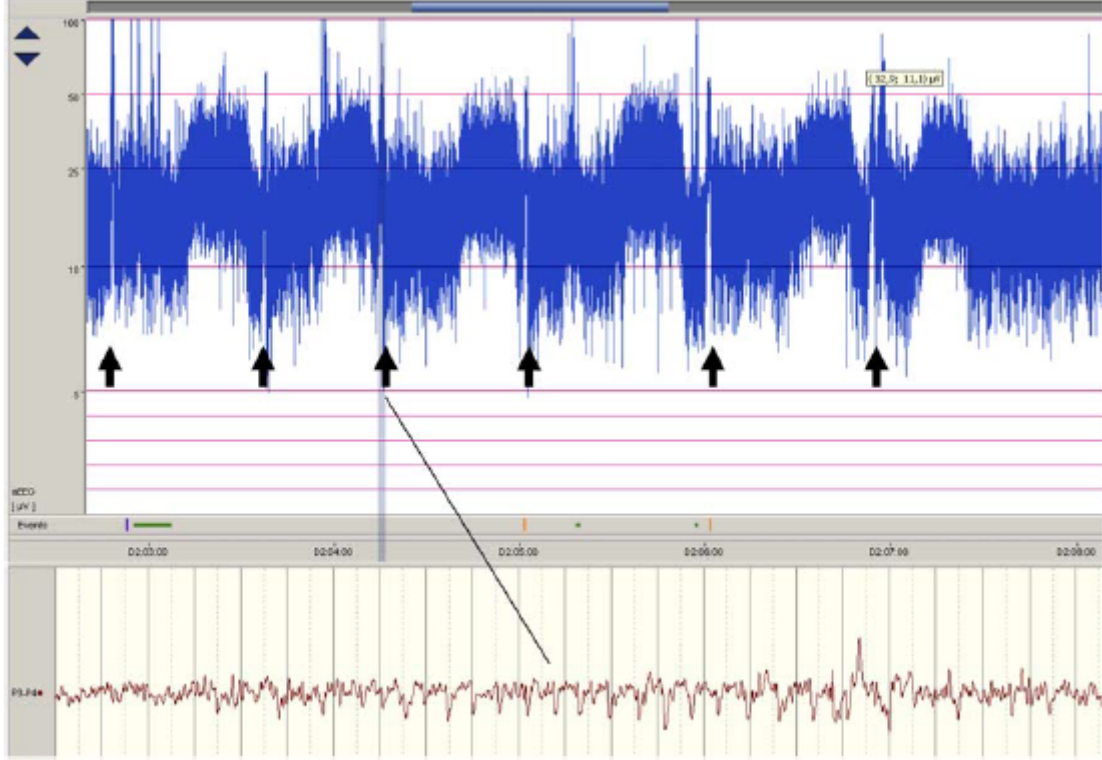
### 2.2.3. Amplitüd-İntegre Elektroensefalogramda Nöbet Paterni

Nöbet aktivitesi aEEG'deki genellikle hem maksimum hem de minimum amplitüdüde bazen de yalnızca minimum amplitüdüde ani yükselme ile gözlenmektedir. Genellikle de bu aktiviteyi geçici postiktal amplitüd depresyonu izler. Tek bir nöbetin aEEG trasesinde fark edilmesi ve harekete bağlı artefaktlardan ayrılması oldukça zordur. Klinik şüphe varlığında anlık EEG kaydının dikkatle gözden geçirilmesi gerekir. Tekrarlayan nöbetlerde ise aEEG trasesindeki tekrarlayan pikler 'testere dişi' şeklinde tanımlanmaktadır. aEEG'de testere dişi manzarası EEG 'de saptanması güç olan nöbet aktivitesinin tanınmasını kolaylaştırır (58) (Şekil 9).



**Şekil 9** Testere dişi görünümü şeklinde tanımlanan tekrarlayan nöbet aktivitesinin 1,5 saatlik epizodunun aEEG ve orijinal EEG kaydı. Nöbet aktivitesinin saptanmasında orijinal EEG kaydında çok belli olmamasına rağmen aEEG paterni önemli derecede yarar sağlamaktadır.

Arka plandaki EEG aktivitesi nöbet paterninin aEEG’de saptanma olasılığını etkilemektedir. Büyük ölçüde anormal zemin ya da sürekli olmayan zemin aktivitesinde normal sürekli EEG zemin aktivitesine göre nöbetin saptanması daha kolaydır (65). Devamlı ani voltaj yükselmeleri aEEG trasesinde herhangi bir anormal değişikliğe neden olmamaktadır. Bunun sonucunda orijinal EEG traselerine dikkat edilmedikçe aEEG traselerinde bu aktiviteler fark edilememektedir (85) (Şekil 10).



**Şekil 10** Yenidoğanda derin uyku periodundan uyanma döneminde kısa süreli nöbet aktivitesinin aEEG ve orijinal EEG kaydı. aEEG trasesinde nöbetler minimum amplitüd seviyesinde ani yükselmeler şeklinde görülmektedir. Epileptik durum orijinal EEG kaydında da gözlenmektedir.

Yapılan çalışmalarda 30 saniyeden uzun süren tüm nöbetlerin beş kanallı EEG’de kaydedilmesi ile beraber ayrıca tek kanallı bipariyetal aEEG’lerde de tanımlanabildiği bildirilmiştir (85). Her ne kadar çoğu yenidoğan nöbetleri fokal karakterde olmasına rağmen beyin elektriksel dağılım özelliğisonucunda fokal elektriksel değişiklikler tüm kafatasına genişçe yayılım göstermektedir. Bu nedenle söz konusu bu elektriksel alan elektrodlar arasındaki mesafe korunması koşulu ile elektriksel kaynaktan uzakta yerleştirilmiş elektrodlardan da saptanabilmektedir (58).

Bazı fokal, düşük amplitüdü ve kısa nöbetler özellikle beraberinde eş zamanlı orijinal EEG izleminin olmadığı sadece aEEG traselerinde gözden kaçabilmektedir. Ancak bu durum çok önemli klinik bir sorun oluşturmamaktadır (58).

#### **2.2.4. Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram Kaydının Tanımı ve Sınıflandırılması**

aEEG traseleri normal ya da anormal özellikte olması ve term ya da preterm olmasına göre tanımlanmış ve sınıflandırılmıştır (58).

##### **2.2.4.1.Sağlıklı İnfantlarda Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram**

aEEG paternlerinin sınıflandırılması açısından birçok model önerilmiştir. Bazı sınıflamalar sadece bir grup yenidoğan yoğun bakım hastaları için uygundur. (örn, asfiksik term ya da normal preterm infantlar) Başlangıçta Verma ve arkadaşlarının ve Viniker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda aEEG'nin özelliği sağlıklı infantlarda maturasyonla ilişkili olarak derin uyku trasesinde düşük amplitüd ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (60,86). Thornberg ve Thiringer neonatal dönemde sorun yaşamamış ve takipte nörolojik gelişimi normal olan term ve preterm vakaların normal aEEG'lerini çalışmışlar. Böylelikle uyku ve uyanıklıkta minimum ve maksimum amplitüdü normal değerlerini saptamışlar (74). Burdjalov ve arkadaşları gestasyonel haftası 24 ila 39 hafta olan otuz infant ile çalışmış ve devamlılığı, siklik değişiklikleri, düşük amplitüd sınırını ve band genişliğini içeren 0-13 arasında değer alan skorlama sistemi tanımlamışlardır (87). Bu skorlama sisteminde anormal paternler olan burst supresyon ya da nöbet paterni bulunmamaktadır. Toplam skor gestasyonel yaş ve postkonsepsiyonel yaş ile koreledir. Olischar ve arkadaşları 23-29 haftalar arasında doğan ve anormal serebral ultrason bulgusu olmayan pretermeleri incelemiş ve nicel olarak üç farklı patern tariflemiştir. Bunlar devamlılığı olmayan düşük voltaj patern, devamlılığı olmayan yüksek voltaj patern ve devamlı patern (7). Daha sonrasında Sisman ve arkadaşları nörolojik sorunu olmayan 25 ile 32 haftalar arasındaki pretermeleri inceleyerek Thornberg ve Thiringer'in verilerinin doğruğunu göstermiş ve uyku-uyanıklık sikluslarının 29. haftadan itibaren görüldüğünü saptamıştır (13).



#### **2.2.4.2. İnfantlarda Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram ile Uyuşan Beyin Fonksiyonları**

Birkaç çalışmada anormal aEEG kayıtları tarif edilmiştir. İlk çalışmalardan birinde Bjerre ve arkadaşları zemin paternini devamlı patern ve devamlı olmayan patern olarak ikiye ayırmıştır (88). İnfant aEEG kayıtları asfiktik olguları içermekteydi. Bu olgularda serebral iyileşmenin hiposik-iskemik olaydan sonraki 1-2 gün içinde aEEG'deki zemin aktivitesinin devamlı olmayan aktiviteden devamlı aktiviteye dönmesi ile ilişkili olduğu gözlemlendi. Hellstrom-Westas ve arkadaşları asfiktik term infantlarda aEEG paternlerinin devamlı normal voltaj, burst supresyon, devamlı aşırı düşük voltaj ve düz aktivite olarak gruplandırmıştır (89). Toet ve arkadaşları da bu dört sınıflandırma kriterine devamlı olmayan normal voltaj aktivitesini de katmışlardır (83). Bu iki sınıflandırma sonuçla yüksek ilişkilidir. Yaşamın ilk altı saatinde devamlı normal voltaj ve devamlı olmayan normal voltaj aktivitesi sekelsiz sağ kalım ile ilişkili iken, burst supresyon, devamlı düşük voltaj ya da düz trase ölüm ya da ciddi sekeller ile ilişkilidir (58). Al Naqeeb ve arkadaşları term infantlarda normal ve anormal aEEG için üç kategori içeren sınıflandırma yöntemi kullanmışlardır. Bu yöntem aEEG trasesinde en geniş bandın üst ve alt sınır ortalamalarını temel almaktadır (90).

#### **2.2.4.3. Preterm ve Term İnfantlarda Amplitüd-İntegre Elektroensefalogram Sınıflandırılması**

aEEG paternlerinin sınıflandırılması açısından birçok model önerilmiştir. Bazı sınıflamalar sadece bir grup yenidoğan yoğun bakım hastaları için uygundur (örn, asfiksik term ya da normal preterm infantlar). Hellstrom-Westas ve Rosen daha önceki bazı sınıflandırmaları kullanıp değiştirerek tüm yenidoğanları içeren bir sınıflandırma yapmıştır (91) (Tablo 6). Bu sınıflama aEEG'deki zemin aktivitesi ve amplitüdün gestasyonel yaşa göre normallerini değerlendirmemektedir. Birçok EEG terimi aEEG ile ilgili değildir ve aEEG ekranında izlenemez. aEEG'de de temel EEG yorumuna benzer şekilde patern tanımlama gerekmektedir (58).

**Tablo 6 Term ve preterm infantlarda amplitüd-integre elektroensefalogram paternlerinin önerilen sınıflandırılması**

**aEEG trasesinde zemin paterni esas olan elektrokortikal aktiviteyi gösterir.**

- **Devamlı trase** : trase devamlılık gösteriyorken minimum amplitüd (5)-7-10  $\mu V$  civarında ve maksimum amplitüd 10-25-(50)  $\mu V$ .
- **Devamlı olmayan trase** :devamlılık göstermeyen trase ile beraber minimum amplitüd değişken fakat 5 $\mu V$ 'un altında ve maksimum amplitüd 10  $\mu V$ 'un üzerinde.
- **Düşük voltajlı devamlı trase** :düşük voltaj (5  $\mu V$ 'un altı) ile beraber devamlılık gösteren zemin paterni.
- **Burst supresyon (BS)**:devamlılık göstermeyen zemin paterninde minimum amplitüd 0-1(2)  $\mu V$  ve 25  $\mu V$ 'dan daha fazla olan burstler.
- **İnaktif** : genelde inaktif, izoelektrik trase ve zemin amplitüdü 5  $\mu V$ 'un altı

**BS (+)**burst yoğunluğu  $\geq 100$  burst/saat      **BS (-)**burst yoğunluğu  $< 100$  burst/saat

#### **Uyku-uyanıklık döngüsü**

aEEG'de özellikle minimum amplitütte olan düzgün sinüsoidal değişimler ile karakterizedir. Derin uyku sırasında daha geniş bant genişliğinde ve devamlı olmayan zemin aktivitesi gözlenirken uyanıklık/aktif uyku döneminde daha dar bant genişliği ancak daha devamlılık gösteren zemin aktivitesi yer almaktadır.

#### **Nöbetler**

aEEG'de epileptik nöbet aktivitesi genellikle minimum amplitütte beklenmedik yükselme şeklinde ortaya çıkmaktadır. Çoğu zaman maksimum amplitütte yükselme ile beraberdir. Aynı anda canlı EEG'de en az 5-10 saniye süren sıklık ve amplitütte kademeli olarak artma ve sonrasında azalma, keskin dalgalar, tekrarlayan ani voltaj yükselmeleri gözlenmelidir.

Elektrokortikal aktivitenin amplitüdü önemlidir. Ancak, voltaj değerlendirilirken skalp ödemi ve elektrodlar arası mesafe gibi amplitüdü etkileyebilecek nedenler göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Bu nedenle, devamlı olmayan sinyalleri yorumlarken elektrokardiyogram ve yüksek frekanslı ventilasyon gibi beyin dışı nedenlerin de akılda tutulması gerekmektedir. Özellikle gestasyonel hafta ile artış gösteren derin uyku periodundaki minimum amplitüd değeri önemlidir. Minimum amplitütteki kısa süreli değişiklik devamlı olmayan EEG'nin burst supresyon paterninden ayırımında bir işarettir (58).

### III. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Çalışmanın Tasarımı ve Prematüre Seçimi

Bu çalışma Haziran 2010 – Aralık 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde gerçekleştirildi ve araştırmaya otuz yedinci gestasyonel haftanın altında doğan 30 prematüre bebekdahil edildi. İnfantların prematürite dereceleri annenin son adet tarihi ve/veya antenatal ultrasonografi ile belirlendi. Emin olunamayan çoğu vakaya Ballard testi uygulandı. Dahil edilen prematüre infantların gestasyonel haftaları 28 hafta ile 35 hafta arasındaydı. Bu infantların üçünde IUGR da mevcuttu. Otuz haftanın altında olan üç prematüre bebek izlemde sepsis ve multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedildi.

Annede prematür erken membran rüptürü (PEMR), preeklampsi, gebelik sırasında idrar yolu enfeksiyonu, düşük tehditi, plasenta anomalileri, kan uyuşmazlığı, kanama gibi perinatal problemler olup olmadığı öğrenildi. Doğum şekilleri, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri, APGAR skorları, doğum sırasında ventilasyon ve entübasyon ihtiyaçları kaydedildi. Hastaların servise yatışı sırasındaki fizik muayeneleri yapıldı, hastanede yatışları boyunca klinik seyirleri izlendi. Entübasyon ve sulfaktan ihtiyacı olup olmadığı, kalp ve böbrek problemleri gibi sistemik sorunları olup olmadığı, hiperbilirubinemi varlığı, yatış süreleri kaydedildi.

İntraventriküler hemoraji ve diğer major intrakranial patolojilerin dışlanması açısından infantlara postnatal ilk haftalarında ve birinci aylarını tamamladıktan sonraki ilk haftalarında olmak üzere iki kez transfontanel ultrasonografi çekildi. Asfiktik infantların saptanması açısından infantların postnatal ilk haftalarında ve birinci aylarını tamamladıktan sonraki ilk haftalarında olmak üzere transkranyal doppler ultrasonografileri çekildi. Çekilen tüm transfontanel ultrasonografiler ve transkranyal doppler ultrasonografiler normal olarak değerlendirildi.

#### 3.2. Çalışmaya Dahil Edilen Prematürelerin Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 27 prematüre infantın %44,4'ü kız (n:12) ve %55,6'sı erkek (n:15) cinsiyetteydi. 19 prematüre infantın antenatal dönemde sorunu yokken 5 infanta preeklampsi, 2 infanta gestasyonel diyabet ve 1 infantta da oligohidroamnios öyküsü mevcuttu. 4 infantın antenatal öyküsünde IVF gebelik mevcuttu. İnfantların %81,4'ü sezeryan

ile (n:22) dünyaya gelirken %18,6'sı normal spontan vaginal doğum ile (n:5) dünyaya geldi. İnfantların 2'sinde üçüz 4'ünde ikiz gebelik öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan prematüre infantların belirlenebilen erken doğum nedenleri olarak 4'ünde fetal distres, 1'inde ablasyo plenta ve 1'inde de erken membran rüptürü saptandı. Bu infantların 4'ünde antenatal dönemde steroid uygulaması yapıldı. Ancak bu prematürelerin %33,3'nün (n:9) doğum sonrası sulfaktan ihtiyacı oldu.

### **3.3. Dahil Edilen Prematürelerin aEEG Çekimi**

aEEG çekimlerinde Olympic CFM 6000 (Olympic Medical, Seattle, Wash, USA)serebral fonksiyon monitör cihazı kullanıldı. aEEG elektrotları yerleştirilirken düşük impedans iğne elektrotlar yerine hidrojel elektrotlar kullanıldığından dolayı frontal yerleşim tercih edildi. İnfantın frontal bölgesinin temizliği %70'lik alkol solüsyonu ve steril gazlı bez kullanılarak yapıldı. Kurulama işleminin ardından hidrojel elektrotların yerleştirileceği alanlara NuPrep krem ile peeling yapıldı. Prematüre bebeklerin her birine postnatal ilk haftaları ve birinci aylarını tamamladıktan sonraki ilk haftaları içinde olmak üzere iki kez aEEG çekimi planlandı. Tüm aEEG kayıtlarının süresi en az 24 saat olarak belirlendi. Her bir aEEG kaydı,infantın gestasyonel haftasına göre değil; postmenstrüel yaşına (antenatal hafta+postnatal hafta) göre değerlendirildi.

Prematüre infantların tümünün ilk aEEG kayıtları yapılırken, yedi infantın ikinci aEEG kayıtları yapılamadı. Bu yedi infant ilk ayları içinde taburcu olduğundan dolayı sonrasında ulaşamadı ve ikinci kayıtları yapılamadı. Bunun sonucunda çalışmada toplamda 47 aEEG kaydı elde edildi.aEEG kaydı elde edilen infantların hiçbirinin konvülzyonu ya da konvülzyon şüphesi olmadı. Prematürelerin hiçbirinin aEEG kaydı süresince santral sinir sistemine belirgin etkisi olduğu bilinen medikasyon alımı olmadı. Tüm aEEG kayıtları uzman bir pediatrik nörolog tarafından yorumlandı. 24 saatlik kayıtlarınçekim sırasında ya da öncesinde saptanabilir asfiksisi ya da sistemik hastalığı mevcut olanlar veya santral sinir sistemini etkileyebileceği düşünülen ilaç kullanımı (sedatif, analjezik, antiepileptik ve aminofilin) olanlar dışlandı. Bunun sonucunda değerlendirilebilir otuz üç aEEG kaydı toplam yirmi yedi infanttan elde edildi ve çalışmaya dahil edildi.

### 3.4. Çalışmada İncelenen Matürasyonla İlişkili Patern Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen aEEG kayıtlarının matürasyonla ilişkili olduğu düşünülen patern özellikleri Lee ve ark. çalışmalarında tanımladığı metod kullanılarak incelendi (92). Lee ve ark. çalışmasında tanımlanan bu metod Burdjalov ve ark. ile Olischar ve ark. çalışmalarında tanımlanan metodlardan modifiye edilerek elde edilmişti (7,87).

- 1) **En düşük amplitüd sınırı:** aEEG alt sınırının büyüklüğü ölçüldü ve kayıt süresinceki en alt amplitüd sınırının ortalaması alındı.
- 2) **Devamlı patern yüzdesi:** minimum amplitüd  $>5\mu\text{V}$  ve maksimum amplitüd 20-40  $\mu\text{V}$  arasında, düzenli band genişliği varken amplitüd varyasyonlarının az olduğu patern yüzdesi hesaplandı.
- 3) **Devamlı olmayan yüksek voltaj patern yüzdesi:** minimal amplitüd 3-5 arasında ve maksimum amplitüd 20-40  $\mu\text{V}$  arasında, düzensiz band genişliği ve varyasyonların olduğu patern yüzdesi hesaplandı.
- 4) **Devamlı olmayan düşük voltaj patern yüzdesi:** minimum amplitüd  $<3\ \mu\text{V}$  ve maksimum amplitüd 15-30  $\mu\text{V}$  arasında, düzensiz band genişliği ve varyasyonların olduğu patern yüzdesi hesaplandı.
- 5) **Uyku-uyanıklık döngüsü:** özellikle minimum amplitüde düzgün sinüzoidal varyasyonlarla karakterize en 20 dakika süren, derin uyku anında daha geniş dalgalı devamlı olmayan ve uyanıklık döneminde daha dar dalgalı daha devamlılık gösteren aktivite matür uyku-uyanıklık döngüsü olarak değerlendirildi. Bunun dışındaki arada kalan sinüzoidal varyasyonlar immatür uyku-uyanıklık döngüsü olarak tanımlandı.

### 3.5. aEEG Kayıtlarının Matürasyon Açısından Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen aEEG kayıtlarının matürasyonla ilişkili olduğu düşünülen patern özellikleri ile postmenstrüel haftalar arasında korelasyon ilişkisi bakıldı. Ayrıca, her bir aEEG kaydı devamlı patern yüzdesi, en düşük amplitüd alt sınırı ve uyku-uyanıklık döngüsünün özelliğine göre onluk puanlama sistemi ile değerlendirildi. Yine Lee ve ark.'nın çalışmasında kullanılan skorlama sistemi bu çalışmada kullanıldı (92) (Tablo 7). Elde edilen değer total skorlarla postmenstrüel hafta arasında korelasyon ilişkisi bakıldı.

**Tablo 7 Çalışmada matürasyonla ilişkili patern özellikleri kullanılarak belirlenen skortlama sistemi**

skor	devamlı patern yüzdesi (%)	uyku-uyanıklık siklusu	en düşük amplitüd alt sınırı ( $\mu\text{V}$ )
1	0	yok	$\leq 1$
2	<20	immatür	2
3	20-50	matür	3
4	50-80		4
5	>80		$\geq 5$

Çalışmaya alınan otuz üç değerlendirilebilir aEEG kaydı postmenstrüel yaşa göre üç gruba ayrıldı; **1)** 28-31 postmenstrüel hafta, **2)** 31-34 postmenstrüel hafta, **3)** 35 ve üzeri postmenstrüel hafta. Her bir grupta on bir aEEG kaydı mevcuttu. Matürasyonla ilişkili tanımlanan aEEG patern özellikleri ve hesaplanan total skorlara göre bu gruplar arasında fark olup olmadığı araştırıldı.

### **3.6. İstatistiksel Veri Analizi**

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 17.0 (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar paket programından yararlanıldı. aEEG’de matürasyonla ilişkili olduğu düşünülen patern özellikleri ile postmenstrüel haftalar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile analiz edildi.

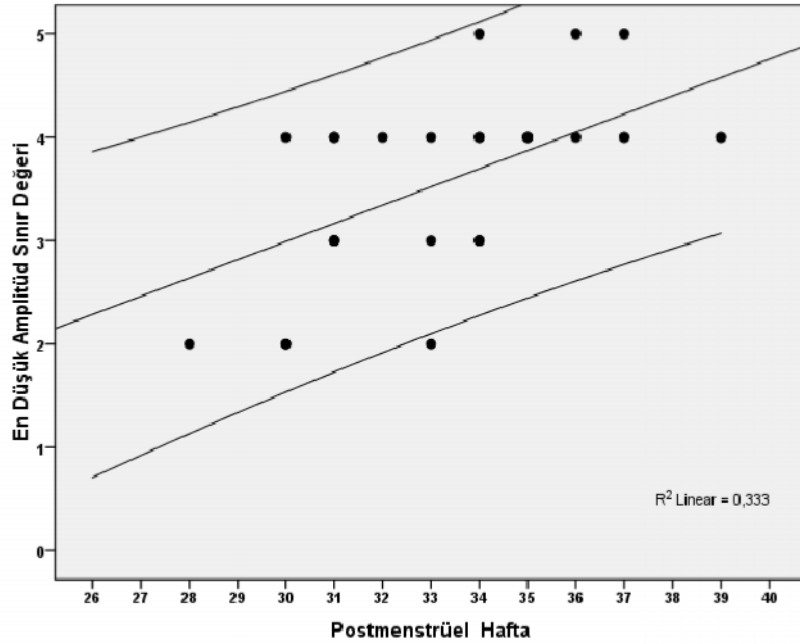
Matürasyonla ilişkili olduğu düşünülen aEEG patern özellikleri açısından postmenstrüel haftalara göre belirlenen gruplar arasında fark olup olmadığı verilerin homojen dağılım göstermemesi nedeni ile Kruskal Wallis H Testi ve ardından Mann Whitney U Testi ile analiz edildi. Grupların homojen dağılım gösterip göstermediği Levene testi ile değerlendirildi. Uyku-uyanıklık siklus matürasyonun postmenstrüel haftalara göre belirlenen gruplar arasında fark olup olmadığı Ki-Kare Testi ile analiz edildi.

#### IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 27 prematüre infanttın elde edilen 33 aEEG kaydının matürasyonla ilişkili olduğu düşünülen patern özelliklerinin postmenstrüel yaşla olan ilişkisi aşağıda verilmiştir. Ayrıca 33 aEEG kaydı postmenstrüel yaşlara göre üç gruba ayrılmış ve aEEG’de matürasyonla ilişkili patern özelliklerinin gruplar arasındaki karşılaştırmalı sonuçları aşağıda verilmiştir.

##### 4.1. En Düşük Amplitüd Sınır Değerleri

aEEG kayıtlarının en düşük amplitüd sınır değerlerinin postmenstrüel hafta ile olan korelasyon değerlendirildiğinde pozitif lineer bir ilişki olduğu görüldü. ( $r = 0,59$ ) (Şekil 11)



Şekil 11 En düşük amplitüd sınır değerinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi.

En düşük amplitüd sınır değerlerinin ortalamaları 28-31 postmenstrüel hafta grubunda  $3,09 \pm 0,83$  (2-4)  $\mu V$ , 32-34 postmenstrüel hafta grubunda  $3,54 \pm 0,82$  (2-5)  $\mu V$ , 35 ve üzeri postmenstrüel hafta grubunda  $4,18 \pm 0,4$  (4-5)  $\mu V$  saptandı. Prematüre infantların aEEG paternlerindeki en düşük amplitüd sınır değerleri açısından postmenstrüel yaşa göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür ( $\chi^2=10,21$ ,  $p =0,006$ ). 28-31 postmenstrüel haftadaki en düşük amplitüd sınır değerleri ile 32-34 postmenstrüel haftadaki değerler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. ( $U=43,5$ ,  $p =0,23$ ) Ancak

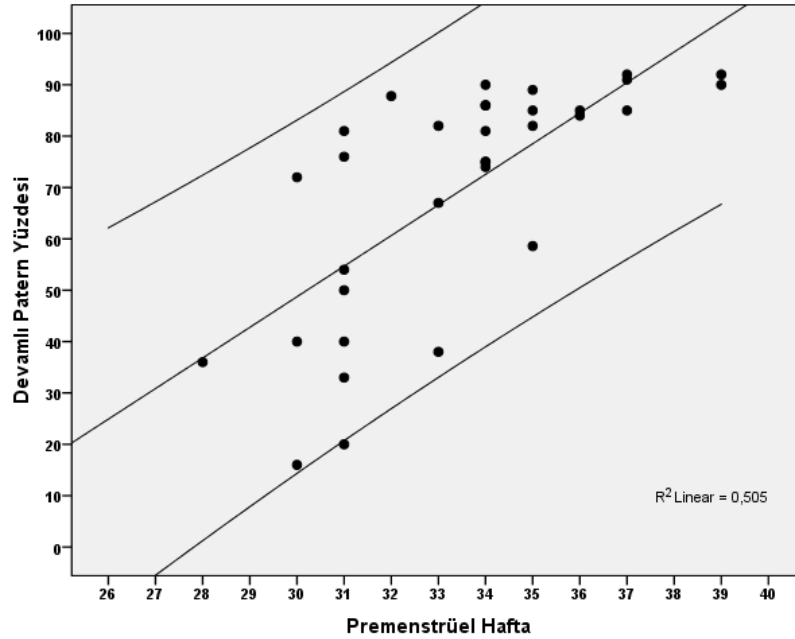
32-34 postmenstrüel haftadaki en düşük amplitüd sınır değerleri ile 35 ve üzeri postmenstrüel haftadaki değerler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. (U=32.5, p =0,03) (Tablo 8)

<b>Tablo 8 En düşük amplitüd sınır değerlerine göre grupların karşılaştırılması</b>						
<b>Postmenstruel Haftalara Göre Gruplar</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama±SD, <math>\mu</math>V</b>	<b>Minimum, <math>\mu</math>V</b>	<b>Maksimum, <math>\mu</math>V</b>	<b>p U</b>	<b>p <math>\chi^2</math></b>
<b>28-31 hafta</b>	11	3,09±0,8	2	4	,23	
<b>32-34 hafta</b>	11	3,54±0,8	2	5	43.5	,00*
<b>32-34 hafta</b>	11	3,54±0,8	2	5	,03*	10.2
<b>35 hafta ve üzeri</b>	11	4,18±0,4	4	5	32.5	

\* p<0,05

#### 4.2. Devamlı Patern Yüzdesi

aEEG devamlı patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak pozitif lineer bir ilişki olduğu görüldü. (r = 0,77)(Şekil 12)



**Şekil 12 Devamlı patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi.**



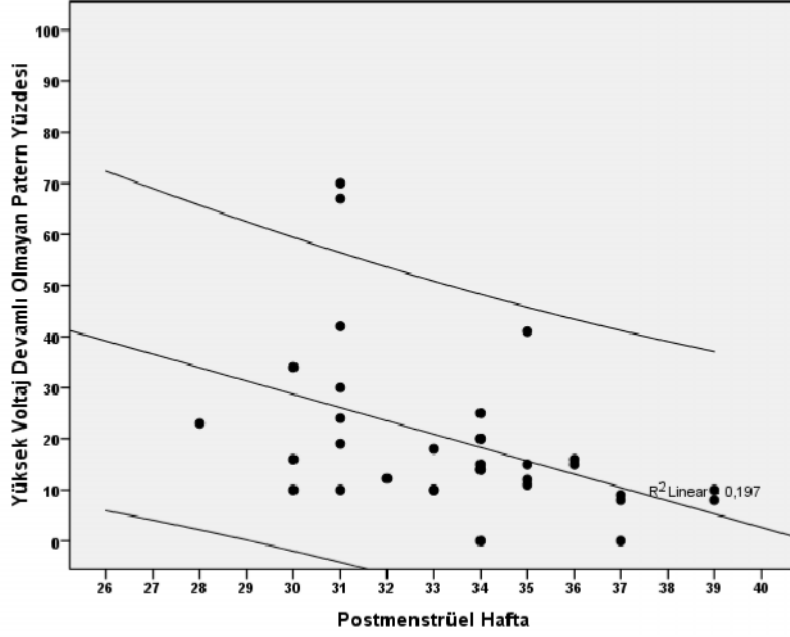
Devamlı patern yüzdesinin ortalamaları 28-31 postmenstrüelhafta grubunda  $47,09 \pm 21,8$  (16-81), 32-34 postmenstrüel hafta grubunda  $76,5 \pm 14,5$  (38-90), 35 ve üzeri postmenstrüel hafta grubunda  $84,8 \pm 9,3$  (58,6-92) saptanmıştır. Prematüre infantların aEEG paternlerinin devamlı patern sürelerinde postmenstrüel yaşa göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. ( $\chi^2=17.4$ ,  $p =0,000$ ) 28-31 postmenstrüel haftadaki devamlı patern yüzdeleri ile 32-34 postmenstrüel haftadaki yüzdeler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. ( $U=16.5$ ,  $p =0,004$ ) Bununla beraber 32-34 postmenstrüel haftadaki devamlı patern yüzdeleri ile 35 ve üzeri postmenstrüel haftadaki yüzdeler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. ( $U=32.0$ ,  $p =0,061$ ) (Tablo 9)

**Tablo 9 Devamlı patern yüzdesine göre grupların karşılaştırılması**

Postmenstruel Haftalara Göre Gruplar	n	Ortalama $\pm$ SD, %	Minimum, %	Maksimum, %	p U	p $\chi^2$
28-31 hafta	11	47,0 $\pm$ 21,8	16	81	,00*	
32-34 hafta	11	76,5 $\pm$ 14,5	38	90	16.5	,00*
32-34 hafta	11	76,5 $\pm$ 14,5	38	90	,06	17.4
35 hafta ve üzeri	11	84,8 $\pm$ 9,3	58,6	92	32.0	
* $p<0,05$						

#### 4.3. Yüksek Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesi

aEEG'de yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdelerinin postmenstrüel hafta ile olan korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksek olarak negatif lineer bir ilişki olduğu görüldü. ( $r = -0,51$ ) (Şekil 13)



**Şekil 13** Yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi.

Yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinin ortalamaları 28-31 postmenstrüelhafta grubunda %  $31,3 \pm 20,7$  (10-70) , 32-34 postmenstrüel hafta grubunda %  $14,3 \pm 6,6$  (0-25) , 35 ve üzeri postmenstrüel hafta grubunda %  $13,1 \pm 10,2$  (0-41) saptanmıştır. Prematüre infantlarda, aEEG’de yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinde postmenstrüel yaşa göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. ( $\chi^2= 9.05$ ,  $p =0,011$ ) 28-31 postmenstrüel haftadaki yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdesi ile 32-34 postmenstrüel haftadaki yüzde arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. ( $U=27.0$ ,  $p =0,02$ ) Fakat 32-34 postmenstrüel haftadaki yüksek voltaj devamlı olmayan patern yüzdesi ile 35 ve üzeri postmenstrüel haftadaki yüzde arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ( $U=42.5$ ,  $p =0,23$ ) (Tablo 10)

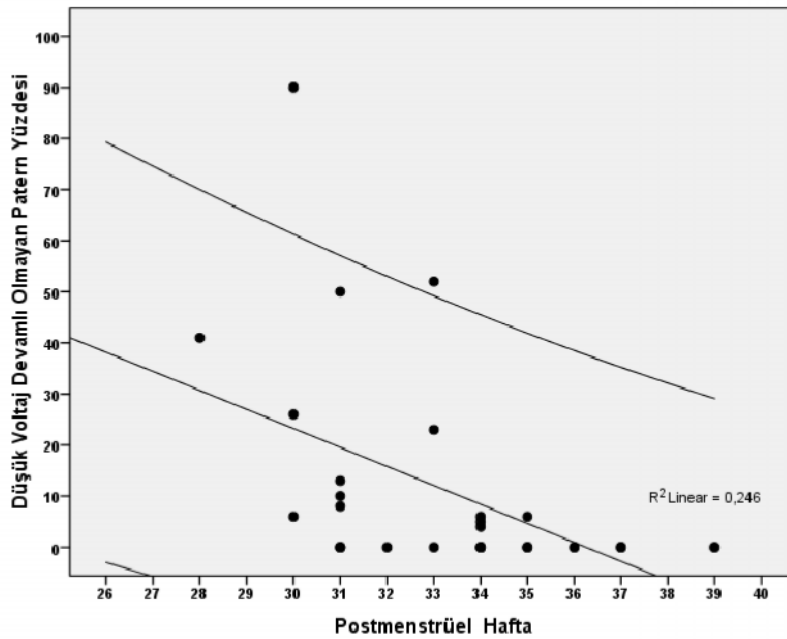
**Tablo 10 Yüksek Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması**

Postmenstruel Haftalara Göre Gruplar	n	Ortalama±SD, %	Minimum, %	Maksimum, %	p	U	p	$\chi^2$
28-31 hafta	11	31,3±20,7	10	70	,02*			
32-34 hafta	11	14,3±6,6	0	25	27.0		,01*	
32-34 hafta	11	14,3±6,6	0	25	,23			9.05
35 hafta ve üzeri	11	13,1±10,2	0	41	42.5			

\* p<0,05

#### 4.4. Düşük Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesi

aEEG’de düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdelерinin postmenstrüel hafta ile olan korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksek olarak negatif lineer bir ilişki olduğu görüldü. ( $r = -0,62$ ) (Şekil 14)



Şekil 14 Düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi.

Düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdelерinin ortalamaları 28-31 postmenstrüel hafta grubunda % 22,1 ± 28,1 (0-90) , 32-34 postmenstrüel hafta grubunda % 8,1 ± 16 (0-52) , 35 ve üzeri postmenstrüel hafta grubunda % 0,5 ± 1,8 (0-6) saptanmıştır. Prematüre infantlarda, aEEG'de düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdesinde postmenstrüel yaşa göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. ( $\chi^2=10.33$ ,  $p=0,006$ ) Buna rağmen, 28-31 postmenstrüel haftadaki düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdesi ile 32-34 postmenstrüel haftadaki yüzde arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. ( $U=35.0$ ,  $p =0,08$ ) Beraberinde 32-34 postmenstrüel haftadaki düşük voltaj devamlı olmayan patern yüzdesi ile 35 ve üzeri postmenstrüel haftadaki yüzde arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ( $U=38.5$ ,  $p =0,06$ ) (Tablo 11)

<b>Tablo 11 Düşük Voltaj Devamlı Olmayan Patern Yüzdesine Göre Grupların Karşılaştırılması</b>								
<b>Postmenstrüel Haftalara Göre Gruplar</b>	<b>n</b>	<b>Ortalama±SD, %</b>	<b>Minimum, %</b>	<b>Maksimum, %</b>	<b>p</b>	<b>U</b>	<b>p</b>	<b><math>\chi^2</math></b>
<b>28-31 hafta</b>	11	22,1±28,1	0	90	,08			
<b>32-34 hafta</b>	11	8,1±16	0	52	35		,00*	
<b>32-34 hafta</b>	11	8,1±16	0	52	,06			10.33
<b>35 hafta ve üzeri</b>	11	0,5±1,8	0	6	38.5			
* $p<0,05$								

#### 4.5. Uyku-Uyanıklık Siklus Maturasyonu

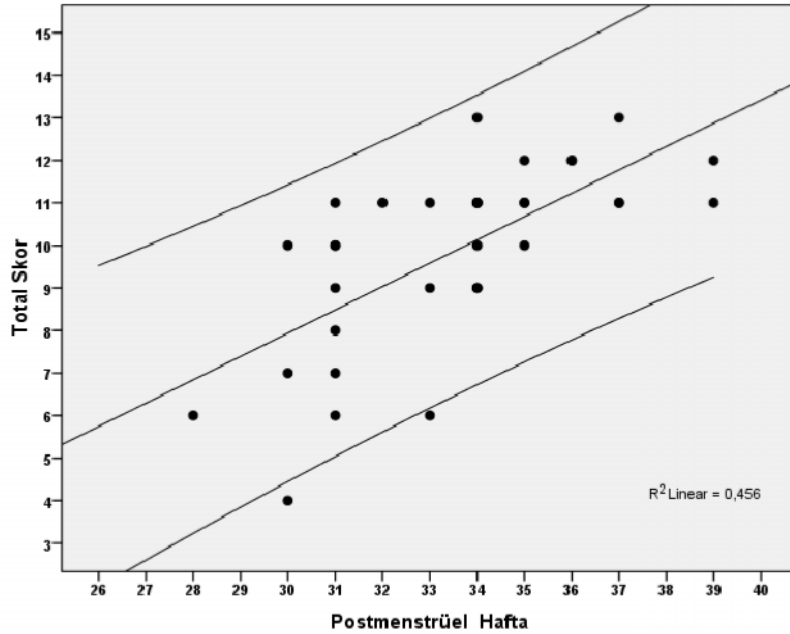
aEEG'de uyku-uyanıklık siklus matürasyonunun postmenstrüel hafta ile olan korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak pozitif lineer bir ilişki olduğu görüldü. ( $r = 0.5$ ) Ancak postmenstrüel yaşa göre belirlenen gruplar arasında ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. ( $\chi^2=8.08$ ,  $p=0,08$ ) (Tablo 12)

**Tablo 12 Uyku-Uyanıklık Siklusları Matürasyonuna Göre Grupların Karşılaştırılması**

Postmenstrüel Haftalara Göre Gruplar	Maturasyon Yok	İmmatür	Matür	p	$\chi^2$
28-31 hafta	4	7	0	,08	8.08
32-34 hafta	1	8	2		
35 hafta ve üzeri	0	8	3		
* p<0,05					

#### 4.6. aEEG Paterni Total Skorlarına Göre Grupların Karşılaştırılması

aEEG total skorlarının postmenstrüel hafta ile olan korelasyonu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak pozitif lineer ilişki olduğu görüldü. ( $r = 0,72$ ) (Şekil 15)



**Şekil 15 aEEG paterni total skorunun postmenstrüel hafta ile olan ilişkisi.**

aEEG paterni total skorlarının ortalamaları 28-31 postmenstrüel hafta grubunda  $8 \pm 2,1$  (4-11), 32-34 postmenstrüel hafta grubunda  $10 \pm 1,8$  (6-13), 35 ve üzeri postmenstrüel hafta grubunda  $11,4 \pm 0,8$  (10-13) saptanmıştır. Prematüre infantların aEEG paternlerinin total

skorlarında postmenstrüel yaşa göre belirlenen gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmüştür. ( $\chi^2=15.76$ ,  $p =0,000$ ) 28-31 postmenstrüel haftadaki total skorlar ile 32-34 postmenstrüel haftadaki skorlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur. ( $U=27.5$ ,  $p=0,02$ ) Ayrıca 32-34 postmenstrüel haftadaki total skorlar ile 35 ve üzeri postmenstrüel haftadaki skorlar arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. ( $U=28,5$ ,  $p =0,02$ ) (Tablo 13)

**Tablo 13a EEG Paterni Total Skorlarına Göre Grupların Karşılaştırılması**

Postmenstruel Haftalara Göre Gruplar	n	Ortalama±SD	Minimum	Maksimum	p	U	p	$\chi^2$
<b>28-31 hafta</b>	11	8±2,1	4	11	,02*			
<b>32-34 hafta</b>	11	10±1,8	6	13	27.5		,00*	
<b>32-34 hafta</b>	11	10±1,8	6	13	,02*			15.7
<b>35 hafta ve üzeri</b>	11	11,4±0,8	10	13	28.5			
* $p<0,05$								

## V. TARTIŞMA

İnfanlarda beyin gelişimi morfolojik, histokimyasal ve biyokimyasal olarak hücrel farklılaşmayı ve büyümeyi içerir (93-96). Beynin matürasyonunda genetik, prenatal, natal, postnatal faktörler ve beslenme gibi birçok faktör önemli rol oynar. Serebral kortekse nöronal migrasyon 20-24. haftalar arasında tamamlanmaktadır (97). Serebral matürasyonda önemli bir gösterge olan serebral gri cevher artışı esas olarak serebral kortekstedir ve bu artışı sağlayan temel durum nöronların sayıca artışıdır. Postkonsepsiyonel yaşı 36 haftanın altında olan pretermelerde beyin dokusunun en önemli kısmını miyelinize olmamış beyaz cevher oluşturmaktadır. Miyelinize olan beyaz cevher volümü 35-36 haftalık iken hafifçe artış gösterir ve bu artış 36. haftadan sonra hızlanarak devam eder (37). İlk olarak 8. haftada görülen serebral korteksteki immatür sinaps oluşumları postnatal 6-24 ay arasında morfolojik olarak matür hale gelirler. Üç yaşında ise nöronal ve glial yapı tamamlanmış, miyelinizasyon ise yetişkinlerin yaklaşık %90'ına ulaşmıştır (98).

Term bebeklerle postkonsepsiyonel 40. haftaya ulaşan preterm bebekler arasında beyinde yapısal ve fonksiyonel çok az bir farklılığın olduğu düşünülmüştü (99). Preterm bebeklerde postkonsepsiyonel yaş artıka serebral gri-beyaz cevher farklılaşması ve miyelinizasyonun da artığı, ancak postkonsepsiyonel 40. haftada preterm bebeklerde term bebeklere göre geriliğin devam ettiği gösterilmiştir (100).

İntrauterin dönem ve postnatal ilk üç ay beyin gelişiminin en hızlı olduğu dönemdir. İnfantlarda sözü edilen bu serebral matürasyon doğum sonrasında çeşitli yöntemlerle gösterilebilir. Otopsi çalışmaları, klinik değerlendirme yöntemleri, manyetik rezonans görüntüleme ve elektroensefalografi bu tekniklerden bazılarıdır. Beynin yapısal ve biyokimyasal matürasyonunun, fonksiyonel matürasyon ile beraber geliştiği nörolojik değerlendirme testleri ile gösterilmiştir (100). Beynin elektriksel aktivitesi 24. haftadan sonra EEG ile saptanabilmektedir. Bu elektriksel aktivite ile beyin matürasyonu arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (101). Beyin matürasyonunun EEG ile değerlendirildiği birçok çalışmada sağlıklı infantların beyin dalgalarındaki matürasyona bağlı değişikliklerin postnatal yaşla beraber artığı gözlemlenmiştir (102). Bu nedenle prematüre infantın EEG'si postmenstrüel yaşına uygun özellikler göstermiyorsa bu infantın ileri dönemdeki yaşamında beyin disfonksiyonuna bağlı klinik sekeller göstermesi yüksek ihtimaldir.

İnfant beyin aktivitesinin monitörizasyonunu sağlayan, anlık metabolik durum hakkında fikir edinmeyi kolaylaştıran ve şüpheli nöbet aktivitesinin erken dönemde tanınmasını sağlayan serebral fonksiyon monitörleri artık prematüre bebeklerde de giderek yaygınlaşarak kullanılmaktadır. Özellikle yaşamın ilk günlerinde hastalığın şiddeti ile orantılı olarak serebral kan akımının oto-regülasyonu bozulmaktadır (103,104). Bu durum elektro-serebral aktiviteyi negatif olarak etkilenmekte ve aEEG'ye yansımaktadır (105).

Perinatal asfiksili term infantlarda kısa dönem ve uzun dönem sağkalımda aEEG sonuçlarının prediktif özellikte olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (106). Hellström-Westas ve ark. 64 prematüre infantla yaptığı çalışma ile yaşamın ilk günlerinde yapılan serebral monitörizasyonun grade 3-4 intraventriküler hemarajili prematürelere prediktif özellikte olduğu saptanmıştır (107). Aynı şekilde Wikström ve ark.'nın 24-28 hafta arasındaki prematürelere yaptığı çalışmada da ilk 72 saatte beyin hasarı olan infantlarda olmayanlara göre aEEG'de interburst intervallerin uzadığı, hem minimum hem de maksimum amplitüd değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (108). Ayrıca yapılan çalışmalarda aEEG'de sağlam uyku-uyanıklık döngülerinin varlığı ve derin uykuda minimum amplitüdün artış göstermesi iyi prognostik değerler olarak vurgulanmıştır (91). Bowen ve ark.'ı 29. gestasyonel haftanın altındaki 65 prematüre infantla yaptığı çalışma ile kantitatif değerlendirmede  $10\mu\text{V}$  altındaki EEG devamlılığını ve görsel değerlendirmede de uyku-uyanıklık döngülerinin olmamasını sensitif ve prediktif özellikler olarak göstermişlerdir (109). Prematürelere aEEG'nin kısa dönemde kötü prognoz açısından prediktif özellikte olduğunu gösterir daha birçok çalışma mevcuttur (110-114). Bununla beraber aEEG'nin intrakranial kanamalı yüksek riskli prematüre infantlarda etkilenen serebral aktivitenin izlenmesinde, antikonvülzan tedavinin zamanında uygulanmasında ve etkinliğinin değerlendirilmesinde de yarar sağladığı bildirilmiştir (115).

Prematüre infantlarda aEEG patern özellikleri matür infantlara göre belirgin farklılık göstermektedir. İleri derecede prematüre infantlarda yaşamın ilk günlerinde aEEG'nin değerlendirilmesi zordur. Matür infantlarda patolojik olarak değerlendirilebilen çoğu aEEG özelliği bu yaş grubu için normal kabul edilmektedir (109). Hekimlerin prematürelere aEEG'yi doğru değerlendirilebilmeleri için patern tanımlama ve yorumlama dışında serebral monitörizasyonun doğru uygulanması hakkında da ara ara tekrarlanan ve pratiği de içeren kapsamlı bir eğitilmemiş olmaları ve böylelikle yeterli tecrübeye sahip olmaları gerekmektedir (116).



aEEG paterninin karakteristik özellikleri gestasyonel yaşın artması ile matürasyona bağlı değişiklikler göstermektedir. Matürasyonla beraber aEEG paterni daha fazla devamlılık göstermekte, amplitüd aktivitesi yükselmekte ve burst intervallerin süresi artarken interburst aralıkları kısalmaktadır(76). Değişik gestasyonel ve postmenstrüel haftadaki preterm infantların aEEG'lerini ve matürasyonunu inceleyen literatürde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (86,87). Bu çalışmada; postmenstrüel 28 hafta üzerindeki geç preterm infantlarda aEEG paternindeki matürasyona bağlı değişikliklerin postmenstrüel hafta ile olan ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada saptanan sonuçlar daha önceki çalışmalardan elde edilen verilerle paralellik göstermektedir (117-120). Ancak diğer birçok matürasyon çalışmasından farklı olarak bu çalışmaya geç prematüre dönemde saptanabilir herhangi bir beyin hasarı ve sedatif, narkotik ilaç kullanımı olmayan infantlar dahil edilmiştir. Ayrıca bu çalışmadaki diğer bir farklılık da aEEG kayıt süresinin en az 24 saat kadar uzun bir süre olarak belirlenmiş olmasıdır. Böylece infantların serebral aktivitelerinin kısa süreli değişimleri değil uzun süreli major aktivitelerinin değerlendirilebilmesi sağlanmıştır.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, geç prematüre infantlarda postmenstrüel yaşın artması ile aEEG kayıtlarında en düşük amplitüd alt sınırı ve devamlı patern yüzdesinde matürasyonla ilişkili olarak istatistiksel anlamlı artış olduğu görülmektedir. 2003 yılında Burdjalov ve ark. term ve preterm infantlarda aEEG patern değişikliklerinin değerlendirilebilmesi için gestasyonel haftaya ve postnatal haftaya göre belirlenen bir skorlama sistemi geliştirdi. Bu skorlama sistemi aEEG paternindeki devamlılığı, uyku-uyanıklık döngülerini, en düşük amplitüd değerini ve band genişliğini içermekteydi. Postkonsepsiyonel haftanın artması ile aEEG aktivitesindeki devamlılığın ve en düşük amplitüd değerinin arttığı bu çalışmada da gösterilmişti. Ancak aynı çalışmada prematüre grupları arasındaki fark incelendiğinde devamlı patern yüzdesinin daha ileri postmenstrüel yaşta anlamlı fark gösterdiği, en düşük amplitüd sınırının ise daha düşük postmenstrüel yaşta anlamlı fark gösterdiği saptanmıştı (87). Bu çalışmada ise geç prematüre infant döneminde de devamlı patern yüzdesindeki matürasyonun en düşük amplitüd sınır değerine göre daha yüksek bir istatistiksel değere sahip olduğu görülmektedir. Zhang ve ark.'nın 30-55 postmenstrüel hafta arasındaki 274 sağlıklı prematüre infantla yaptığı bir çalışmada en düşük ve en yüksek amplitüd değeri ile band genişliği postmenstrüel haftalarla karşılaştırılmış, derin uyku döneminde en düşük amplitüd değerlerinde matürasyona bağlı oldukça anlamlı bir artış saptanmıştır. Aynı

çalışmada en düşük amplitüd değerinin minimum beyin aktivitesini ve dolayısıyla EEG'deki devamlılığı yansıttığı belirtilmiştir. Bu nedenle aEEG'de matürasyonun özellikle kalitatif değerlendirmesinde oldukça yararlı bir indeks olduğu vurgulanmıştır (121).

Bu çalışmada postmenstrüel yaşın artması ile beraber hem yüksek voltaj hem de düşük voltaj devamlı olmayan aEEG aktivitesinde matürasyonla ilişkili olarak anlamlı bir azalma söz konusudur. Ancak gruplar arasındaki fark incelendiğinde yüksek voltaj devamlı olmayan aktivitede düşük postmenstrüel yaşta anlamlı fark gözlenirken daha ileri postmenstrüel haftada anlamlı fark saptanamamıştır. Düşük voltaj devamlı olmayan aktivitede ise hem erken hem de ileri postmenstrüel yaşta anlamlı fark bulunamamıştır. 2004 yılında Olischar ve ark.'ın aEEG aktivitesinin matürasyonu ile ilgili yaptığı çalışmalarında devamlı olmayan aktiviteyi benzer şekilde yüksek voltaj ve düşük voltaj olarak iki ayrı şekilde değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında bu çalışma ile benzer şekilde düşük voltaj devamlı olmayan aktivitenin (24-25. gestasyonel hafta) yüksek voltaj devamlı olmayan aktiviteye göre (26-27. gestasyonel hafta) daha erken dönemde pik yaptığı vurgulanmıştır (7). Geç prematüre infantlarda yapılan bu çalışmada devamlı olmayan aktivitede matürasyon gözlenmesine rağmen gruplar arasında farkın karşılaştırılabileceği istatistiksel bir sonuç elde edilememiştir.

aEEG'de uyku uyanıklık döngüsü değişen devamlılık ve band genişliği ile beliren sinüsoidal patern şeklinde gözlenir. Derin uyku sırasında daha geniş bant genişliği ve devamlı olmayan zemin aktivitesi gözlenirken uyanıklık/aktif uyku döneminde daha dar bant genişliği ancak daha devamlılık gösteren zemin aktivitesi yer almaktadır (122). Preterm infantlarda uyku-uyanıklık döngüsünün varlığı iyi prognozla ilişkilidir ve intraventriküler hemorajili çoğu pretermde bu döngülerin olmadığı saptanmıştır (107). Kidokoro ve ark.'nın 27-32. gestasyonel hafta arasındaki 12 prematüre ile yaptığı bir çalışmada postnatal ilk 24 saatte aEEG'de uyku-uyanıklık siklusunun gözlenmediği 4 infantın 3'ünde postnatal 12. ayda anormal nörogelişimin olduğu gözlenmiştir (123). Uyku-uyanıklık döngüsü prematürelde yaklaşık olarak 30. gestasyonel haftadan itibaren gözlenmektedir (124). Ancak Curzi-Dascalov ve ark.'nın nörolojik olarak sağlıklı 34 haftanın altındaki prematürelde yaptığı çalışmada matür uyku-uyanıklık döngülerindeki 'uyanıklık-aktif uyku-derin uyku' dönemlerinin konvensiyonel EEG'de 27. haftadan itibaren ayırt edilebildiğini göstermişlerdir (125). Burdjalov ve ark.'nın yaptığı çalışmada aEEG'de uyku-uyanıklık ile ilişkili döngülerde gözlenen matürasyonun devamlılık ve band genişliğinde gözlenen matürasyondan daha

yüksek bir istatistiksel sonuçla matürasyon gösterdiği vurgulanmıştır(87). Bizim çalışmamızda isepostmenstrüel hafta ile uyku-uyanıklık döngülerinin ortaya çıkması ve matürasyonu arasında istatistiksel olarak diğer patern özelliklerine göre daha düşük de olsa ilişki olduğu görülmüştür. Ancak postmenstrüel haftalara göre belirlenen gruplar arasında fark saptanamamıştır. Bu ilişkinin görece düşük olması ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanamamasının nedeni olarak çalışmaya alınan aEEG kayıtlarının 28. haftadan sonraki geç prematüre infantlara ait olması düşünülmektedir. Geç prematürelerin çoğunda uyku-uyanıklık siklusları immatür de olsa görülmektedir. Bu nedenle geç prematüre infantların aEEG kayıtlarındaki uyku-uyanıklık sikluslarının matürasyonu değerlendirilirken bu çalışmada da olduğu gibi devamlılık ve en düşük amplitüd sınır değeri gibi diğer matürasyon parametreleri ile beraber bir skorlama sistemi şeklinde değerlendirilmesinin daha anlamlı olacağı düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda hem gestasyon haftanın hem de postnatal yaşamın EEG'deki belirli maturasyon parametrelerinde anlamlı etki gösterdiği belirtilmiştir (126). Prematürelde aEEG zemin aktivitesinde matürasyonun gelişmesi gestasyonel haftaya kıyasla postnatal yaşla daha ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda vurgulanmıştır (13,127). Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada aynı postmenstrüel yaşta olan prematürelere arasında gestasyonel haftası küçük ancak postnatal yaşı büyük olanların gestasyonel haftası büyük ancak postnatal yaşı küçük olan prematürelere göre daha fazla devamlılık gösteren aEEG aktivitesine sahip olduğu görülmüştür (92). Bu nedenle prematürelerin beyin aktivitelerinin devamlılığında gözlenen bu matürasyonun postnatal yaşamda görsel, duysal ve taktıl uyarılarla belirgin derecede etkilendiği ve hızlandığı vurgulanmaktadır (128). Bu çalışmada incelenen prematüre bebekler postmenstrüel haftalarına göre değerlendirildiğinden postnatal dönemde ki bu etki şüphesiz ki çalışma sonuçlarına yansımıştır. Ancak prematüre bebeklerin aEEG çekimi sırasındaki postnatal yaşları ve gestasyon haftaları ayrı ayrı değerlendirilmediğinden postnatal yaşamın matürasyon üzerindeki etkisinin ne kadar olduğunu kestirebilmek ve bu açıdan kıyaslayabilmek mümkün olmamıştır. Bu durum çalışmanın kısıtlılığından birini oluşturmaktadır.

Ancak yapılan matürasyonla ilgili EEG çalışmalarında postnatal dönemde oluşabilecek matürasyon gecikmesinin kuvvetli nedeni olarak prematüre bebeklerde klinik durumunun stabil olmaması üzerinde durulmuştur (128,129). Ayrıca postnatal dönemde kullanılan sedatif ilaçların devamlı olmayan serebral aktiviteyi arttırdığı çeşitli çalışmalarda

belirtilmiştir (130,131). Bununla beraber prematürelere sık görülen bir sorun olan apnelerin tedavisinde sıklıkla kullanılan ksantinlerin de beyin aktivitesini etkilediği gösterilmiştir (92). Postnatal dönemdeki sulfaktan kullanımı da zemin aktivitesinde geçici depresyona neden olabilmektedir (132). Bu çalışmada da prematüre infantların %37,5'inin sulfaktan ihtiyacı olmuştur. Sepsise bağlı matürasyon gecikmesinin incelendiği bir çalışma sepsisin akut beyin hasarına bağlı burst supresyon sıklığını artırdığını göstermişken aEEG'de serebral matürasyonda gecikmeye neden olduğu ise gösterilememiştir. Bunun nedeni olarak sepsise bağlı akut hasarın persistankarakterde olmadığından bahsedilmiştir (133). Bu çalışmada da prematürelerin aEEG çekimi öncesinde ve sırasında klinik olarak stabil olmasından dolayı matürasyona belirgin etkisi olmadığı düşünülmektedir. Bununla beraber infantların santral sinir sistemine etkisi olabilecek sedatif ilaç kullanılmaları ve kısa süreli entübasyon ile umbilikal kateterizasyon dışında ciddi invazif girişim yapılmamış olması nedeniyle postnatal yaşamın matürasyon üzerindeki negatif etkisinin oldukça az olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığı da çalışmaya dahil edilen prematürelere aEEG kaydını etkileyebilecek çevresel etkenleri azaltacak ayrıcalıklı uygulamalarda bulunulmamıştır. Örneğin, aEEG kaydı alınan prematüre bebeğe kayıt sırasında ışık ve sese karşı ayrıcalıklı bir izolasyon uygulanmamıştır. Bu infantların bakımı, beslenmesi ve kanguru pozisyonun uygulanması, fleksiyon postürünün sağlanması açısından bir standardizasyon sağlanmamıştır. Ayrıca diğer bir kısıtlılık da aEEG elektrodlarının hidrojel özellikte olması ve bu nedenle de elektrod yerleşiminde sıklıkla bifrontal yerleşiminin tercih edilmesidir. Bifrontal yerleşimde alın bölgesi ve göz çevresindeki kas hareketlerine bağlı artefaktların daha fazla olduğu ve bipariyetal yerleşime göre daha az miktarda beyin aktivitesinin kaydının sağlandığı bilinmektedir (133). Ancak çalışmada değerlendirilen aEEG kayıtlarının süresinin en az 24 saat ve daha fazla olmasının çalışmanın sayılan bu olumsuz yanlarını azaltan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Bununla beraber başka bir çalışmada hidrojel elektrodların uygulanacağı bölge derisinin uygun şekilde temizliği yapıldığında iğne elektrodla yakın güvenilir sonuçlar alınabileceği belirtilmiştir (134).

Bu çalışma ile elde edilen veriler neonataloglara ve hatta prematüre yoğun bakımda çalışan çocuk doktorlarına 28. postmenstrüel hafta sonrasındaki geç prematürelerin aEEG kayıtlarının yorumlanmasında yarar sağlayacaktır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar incelendiğinde geç prematüre bebeklerde aEEG'de beyin matürasyonunun değerlendirilmesinde devamlılığın ve en düşük amplitüd sınır değerinin oldukça anlamlı değişimler gösterdiği, buna

rağmen özellikle uyku-uyanıklık sikluslarında ve devamlı olmayan patern yüzdelerinde her ne kadar matürasyon gözlensede daha erken haftalardaki kadar belirgin olmadığı ortaya çıkmaktadır. Geç prematürelere özellikle devamlılık ve en düşük amplitüd sınır değerinin içinde bulunduğu skorlama sistemlerinde de matürasyona bağlı anlamlı değişimlerin izlenmesi bu çalışmadan çıkabilecek diğer önemli bir sonuçtur.

Hasta başında serebral monitörizasyon uygulanan prematüre infantlarda tanımlanan haftalarına uygun aEEG patern gelişiminin gözlenmemesi ya da gecikmesi bu infantlarda klinik bozulmanın gelişebileceğini akla getirmelidir. Serebral ontogenez spesifik gelişim basamaklarını takip etmekte ve bu nedenle yaşamın erken döneminde yaşanan gecikme ileride kognitif fonksiyonları etkilemektedir (135). Sonuçta anormal klinik durumun önceden saptanması ve önlem alınması ile bu infantların prognozuna pozitif katkı sağlanacaktır. Prematürelere serebral matürasyonun gösterilmesinde şüphesizki amplitüd-integre EEG konvansiyonel EEG kadar doğru ve kesin bilgi sağlamamaktadır (136). Ancak amplitüd-integre EEG'nin hasta başında kolay uygulanabilir ve pratik olması ve konvansiyonel EEG kadar karmaşık yorumlama gerektirmemesi nedeniyle serebral monitörizasyonda öncelikle tercih edilmesinin daha uygun olduğu düşünülmektedir.

Prematüre infantlarda prediktif değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için geç prematürelere amplitüd-integre elektroensefalografideki beyin matürasyonunun referans değerlerinin başka çalışmalarla da incelenmesi ve belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların postnatal yaşam süresinin, kullanılan medikasyonların ve girişimsel işlemlerin standardizasyonun sağlandığı daha fazla prematüre vaka sayılı prospektif çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır. Bu gibi çalışmaların sayısının ve kapsamının artması ile son yıllarda giderek artan sayıda yaşatılabilinen prematürelere ileri dönemlerde de kognitif ve motor fonksiyon kayıplarının engellenebileceği umulmaktadır.

## VI. SONUÇLAR

Bu çalışmada da önceki çalışmalarla paralel şekilde matürasyonla beraber aEEG paterni daha fazla devamlılık göstermekte, amplitüd aktivitesi yükselmekte ve uyku-uyanıklık sikluslarında matürasyon gözlenmektedir.

Geç prematüre infantlarda postmenstrüel yaşın artması ile en düşük amplitüd alt sınırı ve devamlı patern yüzdesinde matürasyonla ilişkili olarak anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Ancak devamlı patern yüzdesinde en düşük amplitüd sınır değerine göre daha yüksek bir istatistiksel değersaptanmıştır. Postmenstrüel yaşın artması ile beraber hem yüksek voltaj hem de düşük voltaj devamlı olmayan aEEG aktivitesinde matürasyonla ilişkili olarak anlamlı bir azalma saptanmasına rağmen gruplar arasında fark gösterilememiştir. Ayrıca postmenstrüel hafta ile uyku-uyanıklık döngülerinin ortaya çıkması ve matürasyonu arasında ilişki olduğu da görülmüş ancak istatistiksel sonuç diğer matürasyon özelliklerine göre düşük çıkmıştır.

Bu bulgular eşliğinde;

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde prematüre infantların beyin aktivitelerinin izleminde serebral fonksiyon monitörleri uygun, kolay kullanılabilir ve yorumlanabilir cihazlardır. Serebral disfonksiyon düşünülen pretermelerde altın standard tanı yöntemi kesinlikle konvensiyonel EEG iken vakaların seçiminde serebral fonksiyon monitörleri çok değerli bilgiler sağlamaktadır. Geç prematüre infant döneminde devamlı patern yüzdesindeki matürasyonun diğer patern özelliklerindeki matürasyonlara göre daha belirgin olduğu bu çalışmada gözlenmiştir. Ayrıca hem düşük voltaj devamlı olmayan aktivitede hem de yüksek voltaj devamlı olmayan aktivitede matürasyona bağlı istatistiksel anlamlı değişiklikler gözlenmesine rağmen postmenstrüel haftalara göre belirlenen gruplar arasında anlamlı fark saptanamamıştır. Uyku uyanıklık döngüsü ile matürasyon ilişkisinin geç prematüre infantlarda diğer patern özelliklerine göre düşük bulunması ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmaması nedeniyle devamlılık ve en düşük amplitüd sınır değeri gibi diğer matürasyon parametrelerini içeren skorlama sistemleri ile birlikte değerlendirilmesinin daha uygun olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçların postnatal yaşam süresinin, kullanılan medikasyonların ve girişimsel işlemlerin standardizasyonunun sağlandığı daha fazla prematüre vaka sayılı prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## VII. KAYNAKLAR

1. Kalyoncu Ö. Geç prematüre bebeklerdeki neonatal morbidite ve mortalitenin term bebeklerle karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi Samsun, 2008.
2. Raju TNK, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the NICHD. *Pediatrics* 2006;118:1207-14.
3. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among ‘‘healthy’’ late preterm newborns. *Semin Perinatol* 2006;30:54-60.
4. Jenkins AW. Near-term but still a preemie. *AWHONN Lifelines* 2005;9(4):295-7.
5. Gray RF, Indurkha A, McCormick MC. Prevalence, stability, and predictors of clinically significant behavior problems in low birth weight children at 3, 5, and 8 years of age. *Pediatrics* 2004;114:736-743.
6. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: effects on neurodevelopment. *J Pediatr* 2006; 149: 169–73.
7. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, et al. Reference values for amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks’ gestational age. *Pediatrics* 2004;113:e61–6.
8. West, C. R., Harding, J.E., Williams, C.E., Gunning, M.I., Battin, M.R. Quantitative electroencephalographic patterns in normal preterm infants over the first week after birth. *Early Human Development* 2006; 82:43—51
9. Vries L, Hellström-Westas L. Role of cerebral function monitoring in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F201-F207.
10. Hellström-Westas, L. Continuous Electroencephalography. Monitoring of the Preterm Infant. *Clin Perinatol* 2006; 33:633–647
11. Sivaslı E, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit Ş, Tekinalp G. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde serebral fonksiyon monitörü kullanımı: ülkemizde ilk deneyim. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 101-106.
12. Rennie J, Chorley G, Boylan G, Presler R, Nguyen Y, Hooper R. Non-expert use of cerebral function monitör for neonatal seizure detection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004; 89: F37-F40.

13. Sisman J, Campbell DE, Brion LP. Amplitude-integrated EEG in preterm infants: maturation of background pattern and amplitude voltage with postmenstrual age and gestational age. *J Perinatol* 2005; 25: 391-396.
14. Neyzi O, Ertuğrul T, Pediatri 1. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi, 2002:326-343.
15. Levene M, Tudehope D, Thearle M.J. Essentials of Neonatal Medicine (3rd ed): Blackwell Science Ltd Oxford 2000:76-89.
16. Goldenberg R.L., Culhane J.F., D Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
17. Lubchenco L.O., Hansmann C., Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37:403-408.
18. Battaglia F.C., Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age *J Pediatr* 1967; 71:159-163
19. Çağlar A.U. Hastanemizde doğan prematüre bebek doğum oranı ve annelerindeki risk faktörleri. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Uzmanlık Tezi İstanbul, 2006
20. Stoll B.J., Kliegman R.M. The high-risk infant. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson, H.B. (eds) *Nelson Textbook of pediatrics* (17th ed), WB Saunders, Philadelphia, 547-559, 2004.
21. Ounsted M., Moar V.A., Scott A. Risk factors associated with small for and large for dates infants. *British Journal of obstetrics and gynaecology* 1995;92:226-232.
22. Woznicki K. Slight improvements in preterm birth rates. <http://www.emedicinehealth.com/script/main/art.asp?articlekey=122321>. Erişim tarihi: 03.04.2011
23. Beck S., Wojdyla D., Say L., et al. The worldwide incidence of preterm birth : a systemic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ* 2010;88:31-38.
24. Stoll B.J. Overview of mortality and morbidity. In: Behrman R.E., Kliegman R.M., Jenson, H.B. (eds) *Nelson Textbook of pediatrics* (17th ed), WB Saunders, Philadelphia, 671-675, 2004.
25. Yurdakök M., Erdem G., Türk Neonatoloji Derneği Neonatoloji; Prematürite 2004;119-124.
26. McParland P., Jones G., Taylor D. Preterm labour and prematurity. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2004; 14: 309–319.
27. Dubowitz LMS., Dubowitz V., Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr*. 1970;77:1-10.
28. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417.
29. Swaiman KF. Neurologic examination of the term and preterm infant. In: Swaiman KF, Ashwal Sed. *Pediatric Neurology*. 3rd ed. St Louis: Mosby, 1999: 39-53.



30. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: A prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics* 2009;124(3):866-874.
31. Lissauer T. Physical examination of the newborn. In Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Eds: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Mosby Elsevier, 2006; 513-528.
32. Dubowitz LM, Levene MI, Morante A et al. Neurologic signs in neonatal intraventricular hemorrhage : a correlation with real-time ultrasound. *J Pediatr* 1981; 99: 127-33.
33. Saldır M. Otuz ikinci gebelik haftasından önce doğan prematüre bebeklerde nörogelişimsel durumun ve nörogelişimsel anormalliğe etki eden faktörlerin değerlendirilmesi. Gühane askeri tıp akademisi askeri tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi Ankara, 2007.
34. Gressens, P., Huppi, P. S., Normal and abnormal brain development. In: Fanaroff, A. A., Martin, R. J., Walsh, M. C., (eds). Neonatal-Perinatal Medicine (8th ed), Mosby Elsevier, Philadelphia, 883-1034, 2006.
35. Smith, J. L., Schoenwolf, G. C., Notochordal induction of cell wedging in the chick neural plate and its role in neural tube formation., *J Exp Zool.*,250, 49-62, 1989.
36. Sidman, R. L., Rakic, P., Neuronal migration with special reference to developing human brain: a review., *Brain Res.*, 62, 1-35, 1973.
37. Huppi, P. S., Warfield, S., Kikinis, R., Barnes, P. D., Zientara, G. P., Jolesz, F. A., Tsuji, M. K., Volpe, J. J., Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns., *Ann Neurol.*, 43, 224-235, 1998.
38. Bhutta, A. T., Anand, K. J., Abnormal cognition and behavior in preterm neonates linked to smaller brain volumes., *Trends Neurosci.*, 24, 129-130,2001.
39. Volpe, J. J., Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant., *Pediatr Res.*, 50, 553-562, 2001.
40. Ling, E. A., Wong, W. C., The origin and nature of ramified and amoeboid microglia: a historical review and current concepts., *Glia.*, 7, 9-18, 1993.
41. Kuban, K., Teele, R. L., Rationale for grading intracranial hemorrhage in premature infants., *Pediatrics.*, 74, 358-363, 1984.
42. Deanne, E., Wilson-Costello, M., Follow-up for high risk neonates, Fanaroff, A. A., Martin, R. J., Walsh, M. C., (eds) Neonatal-Perinatal Medicine (8th ed), Mosby Elsevier, Philadelphia, 1035-1043, 2006.
43. Als, H., Butler, S., Neurobehavioral development of the preterm infant. Fanaroff, A. A., Martin, R. J., Walsh, M. C., (eds). Neonatal-Perinatal Medicine (8th ed), Mosby Elsevier, Philadelphia, 1051-1068, 2006.

44. Marin-Padilla, M., Pathogenesis of late-acquired leptomeningeal heterotopias and secondary cortical alterations: A golgi study. In Galaburda, A. M., (ed): Dyslexia and Development., Mass, Harvard University Pres, Cambridge, 64, 1993.
45. Wilson-Costello, D. E., Hack, M., Follow-up for High-Risk Neonates. In: Fanaroff, A. A., Martin, R. J., Walsh, M. C., (eds). Neonatal–Perinatal Medicine (8th ed), Mosby Elsevier, Philedelphia, 1035-1044, 2006.
46. Vohr, B. R., Wright, L. L., Dusick, A. M., Mele, L., Verter, J., Steichen, J.J., Simon, N. P., Wilson, D. C., Broyles, S., Bauer, C. R., Delaney-Black, V., Yolton, K. A., Fleisher, B. E., Papile, L. A., Kaplan, M. D., Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994., Pediatrics., 105, 1216-1226, 2000.
47. Hack, M., Klein, N. K., Taylor, H. G., Long-term developmental outcomes of low birth weight infants., Future Child., 5, 176-196, 1995.
48. Erken aminoasit desteğinin çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerdeki nörolojik gelişim ve büyüme üzerine etkisi. Kocaeli Üniveritesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD. Uzmanlık Tezi Kocaeli, 2009.
49. Bennett FC. Developmental Outcome. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. Avery’s Neonatology Pathophysiology, Manegement of the Newborn, Philadelphia, USA, Lippincott William&Wilkins, 2005:3481-3518.
50. Allen MC. Risk Assesment and Neurodevelopmental Outcomes. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. Avery’s Diseases of the Newborn, Philadelphia, USA, Elsevier Saunders, 2005:1026-1042.
51. Madan A, Good WV. Disorders of the Eye. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. Avery’s Diseases of the Newborn, Philadelphia, USA, Elseviers Saunders, 2005:1539-1555.
52. Madan A, Hamrick SEG, Ferriero DM. Central Nervous System Injury and Neuroprotectin. In: Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, eds. Avery’s Diseases of the Newborn, Philadelphia, USA, Elseviers Saunders, 2005:965-992.
53. Papageorgiou A, Pelausa E, Kovacs L. The Extremely Low-Birth-Weight Infant. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, eds. Avery’s Neonatology Pathophysiology, Manegement of the Newborn, Philadelphia, USA, Lippincott William&Wilkins, 2005:978-1025.
54. Fazzi E, Brusi S. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants whith periventricular leukomalacia. Neuropediatrics 1993; 24(5):269-273.
55. Jones MW, Morgan E, Shelton JE. Cerebral palsy: introduction and diagnosis J Pediatr Health Care 2007; 21:146-152.
56. Dormans J, Susman M, Yalçın S, Özaras N. Serebral Palsi Tedavi ve Rehabilitasyon, İstanbul, Mas Matbağacılık. Mayıs 2000:15-22.
57. Johnston MV. Encephalopathies. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, Philadelphia, USA, Saunders Elsevier 2007:2494-2499.

58. Rosen I. The Physiological Basis for Continuous Electroencephalogram Monitoring in the Neonate. *Clin Perinatol* 33 (2006) 593–611.
59. Maynard D, Prior PF, Scott DF. Device for continuous monitoring of cerebral activity in resuscitated patients. *BMJ* 1969;4:545–6.
60. Viniker DA, Maynard DE, Scott DF. Cerebral function monitor studies in neonates. *Clin Electroencephalogr* 1984;15:185–92.
61. Elion S, Karplus M. Hipoksik iskemik ensefalopatili yenidoğan bebeklerde serebral fonksiyon monitörizasyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 67-74.
62. Toet MC, van der Meij W, Vries L, Uiterwaal C, Huffelen K. Comparison between simultaneously recorded amplitude integrated electroencephalogram (cerebral function monitor) and standard electroencephalogram in neonates. *Pediatrics* 2002; 109: 772-779.
63. Al Nequeeb N, Edwards D, Cowan F, Azzopardi D. Assessment of neonatal encephalopathy by aEEG *Pediatrics* 1999; 103: 1263-1271.
64. Shalak L, Corbett R, Lupton AR, Perlman JM. Amplitude-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003;111:351-357.
65. Hellström-Westas L, de Vries LS, Rose ´n I. An atlas of amplitude-integrated EEGs in the newborn. London: Parthenon Publishing; 2003.
66. Kostovic I, Jovanov-Milosevic N. The development of cerebral connections during the first 20–45 weeks’ gestation. *Semin Neonatol*, in press.
67. Vanhatalo S, Tallgren P, Andersson S, et al. DC-EEG discloses prominent, very slow wave activity patterns during sleep in preterm infants. *Clin Neurophysiol* 2002;113:1822–5.
68. Connell JA, Oozeer R, Dubowitz V. Continuous 4-channel EEG monitoring: a guide to interpretation, with normal values, in preterm infants. *Neuropediatrics* 1987;18:138–45.
69. Lombroso CT. Neonatal polygraphy in full-term and premature infants: a review of normal and abnormal findings. *J Clin Neurophysiol* 1985;2:105–55.
70. Lamblin MD, Andre M, Challamel MJ, et al. Electroencephalography of the premature and term newborn. Maturational aspects and glossary. *Neurophysiol Clin* 1999;29: 123–219.
71. Bunt JE, Gavilanes AW, Reulen JP, et al. The influence of acute hypoxemia and hypovolemic hypotension on neuronal brain activity measured by the cerebral function monitor in new-born piglets. *Neuropediatrics* 1996;27:260–4.
72. Blumberg MS, Lucas DE. A developmental and component analysis of active sleep. *Dev Psychobiol* 1996;29(1):1–22.
73. Hellström-Westas L, Rosen I, Svenningsen NW. Cerebral function monitoring during the first week of life in extremely small low birthweight (ESLBW) infants. *Neuropediatrics* 1991;22:27–32.

74. Thornberg E, Thiringer K. Normal patterns of cerebral function monitor traces in term and preterm neonates. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:20–5.
75. Selton D, Andre M, Hascoet JM. Normal EEG in very premature infants: reference criteria. *Clin Neurophysiol* 2000;111(12):2116–24.
76. Hayakawa M, Okumura A, Hayakawa F, et al. Background electroencephalographic (EEG) activities of very preterm infants born at less than 27 weeks gestation: a study on the degree of continuity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84(3):F163–7.
77. Vecchierini MF, d'Allest AM, Verpillat P. EEG patterns in 10 extreme premature neonates with normal neurological outcome: qualitative and quantitative data. *Brain Dev* 2003;25(5):330–7.
78. Victor S, Appleton RE, Beirne M, et al. Spectral analysis of electroencephalography in premature newborn infants: normal ranges. *Pediatr Res* 2005;57(3):336–41.
79. Agardh CD, Rose'n I. Neurophysiological recovery after hypoglycemic coma in the rat: correlation with cerebral metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 1983;3:78–85.
80. Hossmann KA, Kleihues P. Reversibility of ischemic brain damage. *Arch Neurol* 1973;29:375–82.
81. Rehncrona S, Rose'n I, Smith ML. Effect of different degrees of brain ischemia and tissue lactic acidosis on the short-term recovery of neurophysiological and metabolic variables. *Exp Neurol* 1985;87:458–73.
82. Rose'n I, Smith ML, Rehncrona S. Quantitative EEG and evoked potentials after experimental brain ischemia in the rat; correlation with cerebral metabolism and blood flow. *Prog Brain Res* 1984;63:175–83.
83. Toet MC, Hellström-Westas L, Groenendaal F, et al. Amplitude integrated EEG 3 and 6 hours after birth in full term neonates with hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F19–23.
84. Thorngren-Jerneck K, Hellström-Westas L, Ryding E, et al. Cerebral glucose metabolism and early EEG/aEEG in term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res* 2003;54:854–60.
85. Hellström-Westas L. Comparison between tape-recorded and amplitude-integrated EEG monitoring in sick newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1992;81:812–9.
86. Verma UL, Archbald F, Tejani N, et al. Cerebral function monitor in the neonate. I. Normal patterns. *Dev Med Child Neurol* 1984;26:154–61.
87. Burdjalov VF, Baumgart S, Spitzer AR. Cerebral function monitoring: a new scoring system for the evaluation of brain maturation in neonates. *Pediatrics* 2003;112:855–61.

88. Bjerre I, Hellström-Westas L, Rose'n I, et al. Monitoring of cerebral function after severe birth asphyxia in infancy. *Arch Dis Child* 1983;58:997–1002.
89. Hellström-Westas L, Rose'n I, Svenningsen NW. Predictive value of early continuous amplitude integrated EEG recordings on outcome after severe birth asphyxia in full term infants. *Arch Dis Child* 1995;72:F34–8.
90. Al Naqeeb N, Edwards AD, Cowan F, et al. Assessment of neonatal encephalopathy by amplitude integrated electroencephalography. *Pediatrics* 1999;103:1263–71.
91. Hellström-Westas L, Rose'n I, de Vries LS, et al. Amplitude integrated EEG: classification and interpretation in preterm and term infants. *Neoreviews* 2006;7:e76–87.
92. Lee HJ, Kim H, Kim S, Sim GH, Kim ES, Choi CW, Kim E, Kim B, Choi J. Effects of postnatal age and aminophylline on the maturation of amplitude-integrated electroencephalography activity in preterm infants. *Neonatology* 2010;98:245–253
93. Chi JG, Dooling EC, Gilles FH. Gyral development of the human brain. *Ann Neurol*. 1977;1:893.
94. Hüppi PS, Posse S, Lazeyras F, Burri R, Bossi E, Herschkowitz N. Magnetic resonance in preterm and term newborns: H-Spectroscopy in developing human brain. *Pediatr Res* 1991;30:574-578.
95. Hezchkowitz N. Brain development in the fetus, neonate and infant. *Biol Neonate* 1988;54:1-19.
96. Ruoss K, Lovblad K, Schroth G, Moessinger AC, Fusch C. Brain development (sulci and gyri) as assessed by early postnatal MR imaging in preterm and term newborn infants. *Neuropediatrics*. 2001;32(2):69-74.
97. Rakic P. Limits of neurogenesis in primates. *Science* 1985;227:1054-1056.
98. Thatcher RW, Walker RA, Giudice S. Human cerebral hemispheres develop at different rates and ages. *Science* 1987;236:1110-1113.
99. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd Ed. WB Saunders, Philadelphia, 1995 Chapt. 4,p 131-139.
100. Hüppi PS, Schuknecht B, Boesch C, Bossi E, Felblinger J, Fusch C, Herschkowitz N. Structural and neurobehavioral delay in postnatal brain development of preterm infants. *Pediatr Res* 1996;39:895-901.
101. Eeg-Olofsson O. Longitudinal development course of electrical activity of brain. *Brain Dev*. 1980;2(1):33-44.
102. Marosi E, Harmony T, Sanchez L, Becker J, Bernal J, Reyes A, Leon AED, Rodriquez M, Fernandez T. Maturation of the coherence of EEG activity in normal and learning-disabled children. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1992;83:350-357.
103. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev* 2005;81:423–8.
104. Jayasinghe D, Gill AB, Levene MI. CBF reactivity in hypotensive and normotensive preterm infants. *Pediatr Res* 2003;54:848–53.

105. ter Horst HJ, Jongbloed-Pereboom M, van Eykern LA, Bos AF. Amplitude-integrated electroencephalographic activity is suppressed in preterm infants with high scores on illness severity. *Early Hum Dev.* 2011;87(5):385-90.
106. Shalak LF, Laptook AR, Velaphi SC, Perlman JM. Amplitüd-integrated electroencephalography coupled with an early neurologic examination enhances prediction of term infants at risk for persistent encephalopathy. *Pediatrics* 2003;111:351-357.
107. Hellström-Westas L, Klette H, Thorngren-Jerneck K, Rosén I. Early prediction of outcome with aEEG in preterm infants with large intraventricular hemorrhages. *Neuropediatrics.* 2001 Dec;32(6):319-24.
108. Wikström, S., Ley, D., Hansen-Pupp, I., Rosen, I., Hellström-Westas, L. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF- $\alpha$  and brain injury in very preterm infants. *Acta Pædiatrica* 2008; 97:915–919.
109. Bowen J.R, Paradisis M, Shah D. Decreased aEEG continuity and baseline variability in the first 48 hours of life associated with poor short-term outcome in neonates born before 29 weeks gestation. *Pediatr Res* 2010; 67: 538–544.
110. Chalak L.F., Sikes N.C., Mason M.J., Kaiser J.R. Low-voltage aEEG as predictor of intracranial hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol.* 2011;44:364-9.
111. Olischar M, Klebermass K, Kuhle S, Hulek M, Messerschmidt A, Weninger M. Progressive posthemorrhagic hydrocephalus leads to changes of amplitude-integrated EEG activity in preterm infants. *Childs Nerv Syst* 2004;20:41-5.
112. El-Dib M, Massaro N. Glass P. Bulas D. Badrawi N. Orabi A. Aly H. Early amplitude integrated electroencephalography and outcome of very low birth weight infants. *Pediatrics International* 2011;53:315–321.
113. Klebermass K, Olischar M, Waldhoer T, Fuiko R, Pollak A, Weninger M. Amplitude-integrated EEG pattern predicts further outcome in preterm infants. *Pediatr Res.* 2011;70(1):102-8.
114. Soubasi V, Mitsakis K, Sarafidis K, Griva M, Nakas CT, Drossou V. Early abnormal amplitude-integrated electroencephalography (aEEG) is associated with adverse short-term outcome in premature infants. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012.
115. Kazanci E, Kolsal E, Ergenekon E, Vural O, Gucuyener K. Long-term monitoring of a critically ill preterm infant with two-channel amplitude integrated electroencephalography. *Neuropediatrics.* 2011;42(6):237-9.
116. Griesmaier E, Neubauer V, Ralser E, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, Keller M. Need for quality control for aEEG monitoring of the preterm infant: A two-year experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(8):1079-83.
117. Herbertz S, Pulzer F, Gebauer C, Panhofer M, Robel-Tillig E, Knupfer M. The effect of maturation and sedation on amplitude-integrated electroencephalogram of the preterm neonate: Results of a prospective study. *Acta Pædiatrica,* 2006; 95: 1394-1399.

118. Niemarkt H.J. Andriessen P. Peters C.H.L. Pasma J.W. Blanco C.E. Zimmermann L.J. Oetomo S.B. Quantitative analysis of amplitude-integrated electroencephalogram patterns in stable preterm infants, with normal neurological development at one year. *Neonatology* 2010;97:175–182.
119. Shi YY, Cheng GQ, Shao XM, Zhuang DY, Liu DL, Liu XZ, Wang JM, Yao MZ, Wang ZZ, Zhou WH. Amplitude integrated electroencephalography characteristics of normal preterm newborns: a multicenter clinical study. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2011;49(9):648-54.
120. Niemarkt HJ, Jennekens W, Maartens IA, Wassenberg T, van Aken M, Katgert T, Kramer BW, Gavilanes AW, Zimmermann LJ, Bambang Oetomo S, Andriessen P. Multi-channel amplitude-integrated EEG characteristics in preterm infants with a normal neurodevelopment at two years of corrected age. *Early Hum Dev*. 2012;88(4):209-16.
121. Zhang D, Liu Y, Hou X, Zhou C, Luo Y, Ye D, Ding H. Reference values for amplitude-integrated EEGs in infants from preterm to 3.5 months of age. *Pediatrics* 2011;127(5):1280-7.
122. Kuhle S, Klebermass K, Olischar M, et al. Sleep-wake cycles in preterm infants below 30 weeks of gestational age. Preliminary results of a prospective amplitude-integrated EEG study. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113:219–23.
123. Kidokoro H, Kubota T, Hayashi N, Hayakawa M, Takemoto K, Kato Y, Okumura A. Absent cyclicality on aEEG within the first 24 h is associated with brain damage in preterm infants. *Neuropediatrics*. 2010; 6: 241-5.
124. Kuint J, Turgeman A, Torjman A, Maayan-Metzger A. Characteristics of Amplitude-Integrated Electroencephalogram in Premature Infants. *J Child Neurol* 2007; 22; 277.
125. Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M, et al. Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age. *Pediatr Res*. 1993;34:624-628
126. Soubasi V, Mitsakis K, Nakas C.T, Petridou S, Sarafidis K, Griva M, Agakidou E, Drossou V. The influence of extrauterine life on the aEEG maturation in normal preterm infants. *Early Human Development* 2009;85:761–765.
127. Eeg-Olofsson O. Longitudinal developmental course of electrical activity of brain. *Brain Dev* 1980;2:33–44.
128. Klebermass K, Kuhle S, Olischar M, Rücklinger E, Pollak A, Weninger M. Intra- and extrauterine maturation of amplitude-integrated electroencephalographic activity in preterm infants younger than 30 weeks of gestation. *Biol Neonate* 2006;89:120–125.
129. Biagioni E, Bartalena L, Biver P, Pieri R, Cioni G. Electroencephalographic dysmaturity in preterm infants: a prognostic tool in the early postnatal period. *Neuropediatrics* 1996; 27:311–316.
130. Bell AH, Greisen G, Pryds O. Comparison of the effects of phenobarbitone and morphine administration on EEG activity in preterm babies. *Acta Paediatr* 1993; 82: 35–39.

131. ter Horst HJ, Brouwer OF, Bos AF: Burst suppression on amplitude-integrated electroencephalogram may be induced by midazolam: a report on three cases. *Acta Paediatr* 2004;93: 559–563.
132. Hellström-Westas L, Bell AH, Skov L, Greisen G, Svenningsen NW: Cerebroelectrical depression following surfactant treatment in preterm neonates. *Pediatrics* 1992; 89: 643–647.
133. Helderman J.B., Welch C.D., Leng X, O'Shea T.M. Sepsis-associated electroencephalographic changes in extremely low gestational age neonates. *Early Human Development* 2010;86: 509–513.
134. Foreman SW, Thorngate L, Burr RL, Thomas KA. Electrode challenges in amplitude-integrated electroencephalography (aEEG): research application of a novel noninvasive measure of brain function in preterm infants. *Biol Res Nurs.* 2011;13(3):251-9.
135. Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J. The discrepancy between maturation of visualeyoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics* 2000;105:385–91.
136. Kato T, Okumura A, Hayakawa F, Tsuji T, Natsume J, Watanabe K. Evaluation of brain maturation in pre-term infants using conventional and amplitude-integrated electroencephalograms. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(10):1967-72.