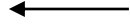


Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak



Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**ÇOCUK SAĞLIĞI İZLEMİNDE
MİKROSEFALİ TANISI ALMIŞ
ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

GONCA KESKİNDEMİRCİ

DANIŞMAN

PROF. DR. EMİNE GÜLBİN GÖKÇAY

SOSYAL PEDIATRİ ANABİLİM DALI

SOSYAL PEDIATRİ DOKTORA PROGRAMI

İSTANBUL-2021

TEŞEKKÜR

Önce öğrencisi olduğum, sonra birlikte çalışma fırsatı bulduğum, çalışma disiplinini, mesleğe bakış açısını, bilimsel duruşunu, İstanbul Tıp Fakültesi sevgisini kendime örnek aldığım, birlikte çalıştığım her an öğrenmeye devam ettiğim, hayatım boyunca güven içerisinde desteğini hissetmekten mutlu olacağım Değerli Hocam Prof. Dr Gülbin Gökçay’a,

Sevgili çalışma arkadaşım, günün herhangi bir saatinde desteğine başvurabildiğim dostum, tez yazım sürecinde ilgisini ve desteğini esirgemeyen Uz. Dr. Öykü Özbörü Aşkan’a,

Çalışmamda desteğini sağlayan Uz. Dr. Burak Selver’e,

Birlikte omuz omuza çalıştığım, birlikte çalışmaktan kendimi şanslı hissettiğim değerli çalışma arkadaşlarım Hemşire Perihan Sencer ve Hemşire Gamze Güzel ile Sosyal Pediatri Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinin tüm çalışanlarına,

Beni yetiştiren, sevgisini ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, başarılarımla gurur duyan sevgili anneme ve babama,

Desteğini hissetmenin yanı sıra bilimsel çalışmalarına destek veren sevgili kardeşime ve ailesine,

Hayatı birlikte paylaştığım, sevgi ve ilgileri ile sürekli beni kucaklayan, çalışmalarımda ihtiyacım olan anlarda arkamda, ihtiyacım olan anlarda yanımda olan sevgili eşim Yılmaz Keskindemirci, sevgili kızım Gökçe ve sevgili oğlum Ege ’ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA	49
SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR	62
FORMLAR	76
ETİK KURUL KARARI	78
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	79
ÖZGEÇMİŞ	80

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Primer mikrosefali etiyojisi

Tablo 2-2: Sekonder mikrosefali etiyojisi

Tablo 4-1-1: Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

Tablo 4-1-2: Primer ve sekonder vakaların sosyodemografik özellikleri

Tablo 4-2-1: Primer mikrosefalide büyüme eğrilerinin uyum değerlendirilmesi

Tablo 4-2-2: Vaka ve kontrol gruplarının doğum özellikleri

Tablo 4-2-3: Primer ve sekonder vakaların doğum özellikleri

Tablo 4-3-1: Vaka ve kontrol gruplarındaki annelerin prenatal ve perinatal özellikleri-1

Tablo 4-3-2: Vaka ve kontrol gruplarındaki annelerin prenatal ve perinatal özellikleri-2

Tablo 4-3-3: Primer ve sekonder vakalardaki annelerinin prenatal ve perinatal özellikleri-1

Tablo 4-3-4: Primer ve sekonder vakalardaki annelerinin prenatal ve perinatal özellikleri-2

Tablo 4-4-1: Vaka ve kontrol gruplarının postnatal patolojik bulguları

Tablo 4-4-2: Primer ve sekonder vakaların postnatal patolojik bulguları

Tablo 4-5-1: Vaka ve kontrol gruplarının motor gelişim özellikleri

Tablo 4-5-2: Primer ve sekonder vakaların postnatal motor gelişim özellikleri

Tablo 4-7-1: Hafif ve şiddetli mikrosefali sosyodemografik özellikleri

Tablo 4-7-2: Hafif ve şiddetli mikrosefali doğum özellikleri

Tablo 4-7-3: Hafif ve şiddetli mikrosefali prenatal ve postnatal özellikleri

Tablo 4-7-4: Hafif ve şiddetli mikrosefali postnatal patolojik bulguları

Tablo 4-7-5: Hafif ve şiddetli mikrosefali motor gelişim özellikleri

Tablo 4-8-1: Düzelen ve düzelmeyen mikrosefali vakalarının özellikleri

Tablo 4-8-2: Düzelen ve düzelmeyen vakalarda motor becerileri

Tablo 4-9-1: Mikrosefali varlığını etkileyen faktörler



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Çocuklarda mikrosefaliye tanısal yaklaşım

Şekil 3-1: Vaka seçimi akış şeması

Şekil 4-1-1: Mikrosefali vakalarının dağılımı

Şekil 4-5-1: Vaka ve kontrol gruplarının motor gelişim özellikleri



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ART	Antiretroviral tedaviler
ASD	Atriyal septal defekt
BAT	Büyük arter transpozisyonu
Bç	Baş çevresi
BT	Bilgisayarlı tomografi
C/S	Sezeryan doğum
CdLS	Cornelia de Lange Sendromu
CMV	Sitomegalovirus
ÇSİP	Çocuk Sağlığı İzlem polikliniği
DA	Doğum ağırlığı
DB	Doğum boyu
DBç	Doğum baş çevresi
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EEG	Elektroensefalografi
EKO	Ekokardiyografi
EMR	Erken membran rüptürü
EUROCAT	Avrupa Konjenital Anomali Surveyansı (European surveillance of Congenital Anomalies)
FAS	Fetal alkol sendromu
FASB	Fetal alkol spectrum bozukluğu,
FKU	Fenilketonüri
GDM	Gestasyonel diyabetes mellitus
GH	Gestasyon haftası
HCG	İnsan koryonik gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin)
HİE	Hipoksik iskemik ensefalopati
HIV	İnsan İmmün Yetersizlik Virüsü (Human Immun Deficiency Virus)

HKÖM	Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
HPV	Human Papilloma Virüs
HT	Hipertansiyon
INTERGROWTH-21	International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century
IUGG	İntrauterin gelişme geriliği
İOA	İdrarda organik asit
IVF	İn vitro fertilizasyon
KAAs	Kan amino asitleri
KGH	Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Comparative Genomic Hybridization)
KGH-array	Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon-array
KKH	Konjenital kalp hastalığı
KRE	Konjenital rubella enfeksiyonu
KSE	Konjenital suçiçeği enfeksiyonu
KZV	Konjenital Zika Virüs
MCPH	Micro Cephal Primary Hereditary
M-CHAT	Otizm için Modifiye Kontrol Listesi (Modifiye Modified Checklist for Autism in Toddlers)
MGRS	Çok Merkezli Büyüme Referans Çalışması (Multicentre Growth Reference Study)
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NSD	Normal spontan doğum
PAPP-A	Gebeliğe özgü plazma proteini-A (Pregnancy associated plasma protein-A)
PS	Pulmoner stenoz
SDS	Standart sapma skoru (Standart deviyasyon skoru)
SIATT	Sosyal İletişim Alan Tarama Testi
SGA	Gestasyon yaşına göre küçük bebek (Small for gestational age)
TANDEM MS	Ardışık kütle spektrofotometrisi (Tandem mass spectrophotometry)

TFU	Transfontanel ultrasonografi
TORCH	Toksoplazmosis, Other (diğer: Sifiliz, Varisella Zoster, Parvovirus B19) Rubella, Sitomegalovirus (CMV) ve Herpes virus)
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
USG	Ultrasonografi
VSD	Ventriküler septal defekt
VZV	Varisella Zoster Virus
WHS	Wolf Hirschhorn Sendromu
WS	Williams Sendromu
ZV	Zika virüs

ÖZET

Keskindemirci, Gonca. Çocuk Sağlığı İzleminde Mikrosefalinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sosyal Pediatri ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2021

Mikrosefali, beyin gelişiminde yetersizlik veya duraklama sonucu gelişmektedir. Bu çalışmada mikrosefali saptanan çocuklarda risk faktörleri ile mikrosefalinin gelişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada bir Üniversite Hastanesi Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniği'nde 2002-2020 tarihleri arasında izlemleri yapılan 49'u mikrosefali olan ve 98'i baş çevresi yaşa göre normal sınırlarda olan toplam 147 çocuğun kişisel sağlık dosyaları değerlendirildi. Doğumda veya doğum sonrası herhangi bir izlemde ölçülen baş çevresi SDS değeri -2 ve altında olması mikrosefali olarak tanımlandı.

Retrospektif vaka kontrol çalışmasında mikrosefalisi olan çocuklarda anne ve baba yaşı daha küçük, gestasyon haftası, doğum ağırlığı ve doğum boyu daha düşüktü. Gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığında (SGA) doğum öyküsü, fetal ultrasonografide sorun ve annede preeklampsi varlığı mikrosefalisi olan çocuklarda daha fazlaydı. Mikrosefalisi olmayanlarda anne ve baba eğitim düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Mikrosefali vakalarında nörolojik sorun, konjenital kalp hastalığı ve dismorfik bulgu varlığı daha fazla ve desteksiz oturma beceri kazanma yaşları daha geçti. SGA varlığı (OR 17,162, 95% CI 6,297-46,772) ve nörolojik sorun varlığı (OR 9,65, 95% CI 1,190-78,303) mikrosefali için risk faktörü olarak belirlendi.

Mikrosefali prognozunu belirleyebilmek, gerekli durumlarda genetik danışmanlık vermek, eşlik eden hastalıkları belirlemek için etiyoloji ve risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Ayrıca çalışmamız baba yaşının mikrosefali vakalarında etken olabileceğini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Baş çevresi, mikrosefali, gebelik, risk faktörleri, kaba motor gelişim

ABSTRACT

Keskindemirci, Gonca. Evaluation of Microcephaly in Well-Child Health Follow-up. İstanbul Üniversitesi Institute of Health Science, Department of Social Pediatrics PhD Thesis. İstanbul. 2021

Microcephaly develops as a result of insufficiency or pause in brain development. The aim of this study was to evaluate the risk factors and the effects of microcephaly on development in children with microcephaly.

Personal health records of 147 children who were followed up in a university hospital's Well Child Outpatient Clinic between 2002 and 2020 were evaluated. Forty nine of 147 diagnosed with microcephaly and 98 of 147 had head circumference within the normal range for age. Head circumference SDS value as -2 SDS or below at birth or at any postnatal follow-up was defined as microcephaly.

In this retrospective case-control study, children with microcephaly had lower maternal and paternal age, lower gestational week, birth weight and birth length. Being born small for gestational age (SGA), problem in fetal ultrasonography, and maternal preeclampsia were also higher in microcephalic children. The education levels of parents were higher in those without microcephaly. In microcephaly cases, the presence of neurological problems, congenital heart disease and dysmorphic findings was higher, and the ages of sitting unsupported were later. Being born SGA (OR 17,162, 95% CI 6,297-46,772) and presence of neurological problems (OR 9.65, 95% CI 1,190-78,303) were determined as risk factors for microcephaly.

It is important to determine the etiology and risk factors in order to determine the prognosis of microcephaly, to provide genetic counseling when necessary, and to determine accompanying diseases. Additionally our study is the first to show that paternal age may be an ethiological factor in cases of microcephaly.

Key Words: Head circumference, microcephaly, pregnancy, risk factors, gross motor development

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mikrosefali, baş çevresinin yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre 3. persantil veya - 2 standart sapmanın altında olması olarak tanımlanmaktadır. Mikrosefali bir tanı değil klinik bir bulgudur. İntrauterin dönemde ya da doğumda saptanan mikrosefaliler primer mikrosefali olarak sınıflandırılırken normal baş çevresi ile doğup takip sürecinde baş çevresinde azalma ile olan mikrosefaliler ise sekonder olarak tanımlanmaktadır.

Mikrosefalinin sıklığı tüm dünyada net bilinmemektedir. Bunun başlıca nedenleri klinisyenler tarafından farklı tanımlamaların kullanılmasıdır. Genetik, çevresel nedenler mikrosefaliye neden olabilmektedir. Mikrosefali ile birlikte diğer sistem anormallikleri de görülebileceği akılda tutulmalıdır. Çocuk sağlığı izlemlerinde mikrosefali vakalarının yönetimi, büyümenin yanında çocukların gelişimlerinin desteklenmesi, gerekirse özel eğitimlere yönlendirilmeleri morbidite üzerine etkili olacaktır.

Nedene bağlı olarak mikrosefali vakalarının ağırlığı ve buna bağlı morbidite değişkenliği görülebilir. Bu hipotez ile çalışmamızda çocuk sağlığı izlemi sırasında mikrosefali saptanan çocuklarda risk faktörlerinin ve mikrosefalinin gelişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin Gelişimi

İnsan beyni, embriyonik dönemden bebeklik dönemine kadar olan hızlı yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle birlikte gelişim gösterir (1). Gebeliğin 3. haftasında önce embriyonik ektodermden nöral tabaka oluşmaya başlar (2). Embriyonun bu özel tabakasından tüm sinir sisteminin gelişmesiyle sonuçlanan süreçte nöronlar oluşur (nörogenez), göç eder (migrasyon), farklılaşır, nöronal ağlar oluşur ve daha sonraki aşamada miyelinizasyon gerçekleşerek olgunlaşmaya, gelişmeye devam eder. Gelişme aşamalarında duyuşal, dil, sosyal biliş gibi üst düzey bilişsel işlevler ortaya çıkar. Nöronlardaki dendritik ve aksonal büyümenin ardından sinaps oluşumu ve aksonların miyelinizasyonu, sinir sisteminin fonksiyonel olgunlaşması ile ilişkili temel hücreşel özelliklerdir. Beyin gelişimi kişinin hayatının geri kalanı için biliş, davranış ve duyuların çerçevesini belirleyen oldukça karmaşık ve düzenli bir süreçtir (3).

İnsan sinir sistemi son derece karmaşık şekilde düzenlenmiş moleküler ve hücreşel süreçler yoluyla yavaş yavaş olgun organizasyonel özellikler kazanır. İnsan beyni özellikle serebral neokorteksin ilişkili alanları diğer canlılara göre daha yavaş gelişir. Beynin farklı bölgeleri farklı zamanlarda oluşur. En erken beyin sapı daha sonra serebral hemisferler ve en sonda serebellum oluşmaktadır (1).

Beynin normal gelişimi için plasenta ve umblikal kord ile sağlanan oksijen ve glukoz, aminoasit ve mikrobelerinleri içeren besin öğeleri, steril çevrenin olması gerekir. Bu gereksinimlerden herhangi birinde eksiklik veya bozulma dokuların zarar görmesine neden olabilmektedir (4).

Beyin gelişiminde nörogenez aşamasında oluşan problemler nedeniyle nöronlarda azalma veya dendritik yapı veya sinaptik bağlantılarda azalma olması sonucu mikrosefali görülebilmektedir (5).

2.2. Mikrosefali

2.2.1. Tanımı ve Baş Çevresi Ölçümü

Mikrosefali, yaş ve cinsiyete göre baş çevresinin 3. persantil veya -2 standart sapmanın (Standart deviyasyon skoru, SDS) altında olması olarak tanımlanmaktadır (6-11). SDS değeri -3 ve altındaki değerler ise şiddetli/ağır mikrosefali olarak değerlendirilmektedir (9,11). Baş çevresi -2 SDS ile -3 SDS arasında olanların önemli bir kısmının “normal” olacağı öne sürülmektedir (12). Bu nedenle bazı uzmanlar baş çevresi -3 SDS ve altındaki değerlerin mikrosefali olarak tanımlanmasını önerse de bu konuda net bir uzlaş bulunmamaktadır (12-15) Mikrosefali, bir klinik bulgu olup bir hastalık tanımlaması değildir (12). Mikrosefali, beyin hacminde azalma ve çoğunlukla entelektüel ve/veya motor becerilerde sorunlarla birliktedir.

Baş çevresinin ölçümü, beyin gelişiminin en basit ve güvenilir göstergesi olup büyüme ve gelişimin izlenmesinde maliyetsiz bir metottur (16-20). Baş çevresi ilk 6 ayda belirgin büyüyerek erişkin boyutunun %75'ine ulaşır. Baş çevresi büyümesinin fiziksel büyüme yanında nörokognitif gelişimi de yansıttığı düşünülmektedir (16). Baş çevresindeki farklılığın çoğunlukla genetik faktörlerle belirlendiği bilinmektedir (21). Ayrıca baş çevresi, kilo ve boy ile de ilişkilidir. (16,18).

Baş çevresi için oksipital bölgede en çıkıntılı alan ile glabella arasındaki alan ölçülmektedir. Esnek olmayan mezura kullanılıp kulak kepçesinin ve kaşların üzerinden ölçüm yapılmalıdır. Mümkünse iki kişinin ölçüme katılması, bir kişi bebeği tutarken diğer kişinin baş çevresi ölçümünü yapması önerilmektedir. Çocuk sağlığı izlemlerinde baş çevresi ölçümleri 3 yaşına kadar her ziyarette yapılmalıdır (19,22). Doğru ölçüm kadar doğru yorum da önemlidir. Ölçülen baş çevresi büyüme eğrileri ile değerlendirilmektedir. Tüm ölçümlerde aynı eğrinin kullanılması çok önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), doğumdan beş yaşına kadar tüm çocuklarda fiziksel büyüme, beslenme durumu ve motor gelişimini değerlendirmek için 1997 yılında Brezilya, Gana, Hindistan, Norveç, Umman ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde sadece anne sütü alan, annesi sigara içmeyen 8000'den fazla çocuk ile Çok Merkezli Büyüme Referans Çalışması (Multicentre Growth Reference Study (MGRS)) yürütülmüştür. Oluşturulan standartlar 2006 yılında kullanıma sunulmuştur (23,24). DSÖ, 2009 yılında fetüs, yenidoğan ve preterm bebeklerin postnatal büyümelerini değerlendirmek ve standart oluşturmak için uluslararası “21. Yüzyıl Uluslararası Fetal

ve Yenidoğan Büyüme Konsorsiyomu (International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21) projesini gerçekleştirmiştir. Bu proje de Brezilya, İtalya, Umman, İngiltere, ABD, Çin, Hindistan ve Kenya'nın dahil olduğu 8 ülkede gerçekleştirilmiş ve 2014 yılında tamamlanıp elde edilen büyüme eğrileri erişime açılmıştır. DSÖ büyüme eğrileri term bebekler, Fenton eğrileri preterm bebekler, INTERGROWTH-21 eğrileri ise her ikisi için de kullanılabilir. DSÖ, gestasyon yaşının bilindiği takdirde INTERGROWTH-21 eğrilerinin kullanılmasını önermektedir (25).

Farklı etnik kökenlerden ve farklı kıtalardan gelen iyi beslenmiş sağlıklı çocukların boy ve kilolarındaki büyümenin, belirli çocukluk dönemine kadar oldukça benzer olduğu ileri sürülmektedir. Diğer yandan DSÖ'nün önerdiği büyüme eğrilerinin ilk yıllarda tüm toplumlarda geçerli olduğu düşünülse de farklı sonuçlar olabileceği de saptanabilmektedir. Gökçay ve ark'nın 5 yaş altı Türk çocuklarda büyüme standartlarının değerlendirildiği çalışmalarında prepubertal dönemde özellikle baş çevresi değerlerinde toplumlar arası fark olduğu belirtilmiştir (26). Tate ve ark'ı çalışmalarında etnik gruplar arasında ağırlıkta önemli farklılıklar bildirmişlerdir (27). Yaş büyüdükçe genetik özelliklere bağlı farklılıklar daha çarpıcı olmaktadır. Yaşam koşulları iyi, benzer coğrafi bölge ve sosyoekonomik seviyede olan toplumlar arasında dahi erişkin boy değerlerinde anlamlı farklılıklar bildirilmektedir (28). Hollanda'dan da benzer bulgular bildirilmiştir. Hollanda'da yaşayan Türk çocuklarının boyunun Almanya'daki Türk çocuklarının ve İstanbul'daki yüksek sosyo-ekonomik sınıftan çocukların boyuna benzediği ve Hollandalı çocuklarla karşılaştırıldığında, gelişim evrelerinin her iki cinsiyet için de 0,5-0,7 yıl sonra başladığı saptanmıştır (29). Kuzey Amerika'da bebeklerde ve yeni yürümeye başlayan çocuklarda büyüme değerlendirmesi üzerine yapılan bir çalışmada, farklı referans eğrileri kullanıldığında farklı sonuçlar elde edilmiştir (30). Ayrıca yapılan başka bir sistematik derlemede topluma özgü büyüme eğrilerinin kullanılması önerilmiş ve DSÖ büyüme eğrilerinin ulusal veya etnik gruplarda hatalı makrosefali veya mikrosefali tanılarına yol açabileceği vurgulanmıştır (31). Türkiye'de INTERGROWTH-21 standart verilerinin Fenton eğrileri ile karşılaştırılması ile yapılan bir çalışmada Fenton standartlarına göre ekstrauterin büyüme geriliği olarak değerlendirilen her beş vakadan birinin INTERGROWTH-21 standartlarına göre normal aralıkta değerlendirildiği, tam tersi INTERGROWTH-21 standartlarına göre gestasyon yaşına göre küçük bebek (SGA) olarak değerlendirilen her

dört vakadan birinin ise Fenton'a göre normal olduğu saptanmıştır. Bu farklı sonuçların bebeklerin postnatal izlemlerinde sorun yaratabileceği öne sürülmüştür (32).

Türkiye’de çoğunlukla 2008 yılında Neyzi ve ark.’nın oluşturduğu büyüme eğrileri ve SDS değerleri kullanılmaktadır (28,33).

2.2.2. Epidemiyolojisi:

Tüm dünyada mikrosefali sıklığını belirlemek çok zordur. Avrupa Konjenital Anomali Surveyans (European surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)), 1979’da kurulan ve Avrupa bölgesinde 23 ülkeden 43 merkezin katıldığı bir kayıt ağıdır. 2015 yılından beri ağıın merkezi olan Ispra, İtalya’nın ev sahipliği yaptığı EUROCAT’a göre mikrosefali, baş çevresinin yaş, cinsiyet, ve etnik kökene göre -3SDS altında olması olarak kabul edilmektedir. Bu projede mikrosefali tanımlamasının ülkeden ülkeye farklı alınmasından dolayı net bir sıklık verilememekle birlikte Avrupa’da mikrosefali sıklığının tahmini olarak 10.000 doğumda 1.53 olduğu bildirilmiştir (34). Zika virüse (ZV) bağlı mikrosefali sıklığının arttığı bildirilmektedir (34-36). Güney Amerika’da mikrosefali sıklığını inceleyen başka bir çalışmada Zika Virus salgını öncesi sıklık 10.000’de 3 olarak bulunmuş olup bölgesel ve ülkeler arasında farklılıklar olduğu vurgulanmıştır. Bu bulguya dayanarak, Güney Amerika’daki yaklaşık yıllık 7 milyon doğum arasında, Zika salgını öncesinde her yıl 2000 ila 2500 bebeğe mikrosefali teşhisi konulduğu tahmin edilmiştir (37). Brezilya Canlı Doğumlar Bilgi Sistemine (SINASC) göre, 2000’den 2014’e kadar mikrosefali sıklığı 100.000 canlı doğumda 5,5 iken 2015 yılında virüsün ortaya çıkması ve ilk mikrosefali vakalarının başlamasıyla sıklık 100.000 canlı doğumda 54.6’ya yükselmiş yani 9,8 kat artmıştır (38).

Türkiye’de Zika Virüs ve buna bağlı mikrosefali sıklığını bildiren bir veri bulunmamaktadır.

2.2.3 Sınıflandırılması

Klinik ve moleküler tanı açısından bakıldığında mikrosefalinin en yararlı sınıflandırması başlangıç yaşına göre olandır. Buna göre beyin dokusunun gebelikte normal büyümemesi sonucu, intrauterin veya doğumda olan mikrosefali “*primer ya da konjenital*” mikrosefali; normal baş çevresi ile doğup doğumdan sonra büyüyen beyine zarar vererek beyin gelişiminin etkilenmesi ile gelişen ise “*sekonder*” mikrosefali olarak tanımlanmaktadır (7,9,12,39,40).

Mikrosefali, başlangıç yaşı yanında patogeneze göre “*genetik*” nedenli mikrosefali ve “*edinsel*” nedene bağlı mikrosefali olarak sınıflandırılabilir.

Başlangıç yaşı veya patogeneze göre sınıflandırmanın yanı sıra mikrosefali, ekstrakraniyal malformasyon veya dismorfik yüz özellikleri gibi başka bulgunun eşlik etmediği “*izole*” mikrosefali veya başka bulguların da eşlik ettiği “*sendromik*” mikrosefali olarak da alt gruplara ayrılmaktadır (41).

Baş çevresi SDS değeri -2 ve -3 arasında ise hafif; -3 ve altında ise şiddetli mikrosefali olarak gruplandırma da yapılmaktadır.

Mikrosefaliyi tanımlamak ve sınıflandırmak için kafa karıştırıcı çok sayıda terim kullanılmıştır ve çeşitlilik mevcuttur (42).

2.2.4 Etiyolojisi

Primer mikrosefali ve sekonder mikrosefaliye yol açan genetik durumlar, enefeksiyonlar, yıkıcı/hasar verici nedenler Tablo 2-1 ve Tablo 2-2’de gösterilmiş olup metin içinde göreceli olarak sık görülenler ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

Tablo 2-1: Primer mikrosefali etiyolojisi (9,40,41)**Primer mikrosefali****Genetik**İzole

- Otozomal resesif mikrosefali
- Otozomal dominant mikrosefali
- X'e bağlı mikrosefali
- Dengeli yeniden düzenlenme / ring kromozom gibi kromozal hastalıklar

Sendromik

Kromozomal

- Trisomi 21, 13, 18
- Dengesiz yeniden düzenlenme

Bitişik gen delesyonu

- 4p delesyonu
- 5p delesyonu
- 7q11.23 delesyonu
- 22q11 delesyonu

Tek gen defekti

- Cornelia de Lange sendromu
- Holoprosensefali
- Smith-Lemli-Opitz sendromu
- Seckel sendromu
- Rubinstein Taybi sendromu
- Bloom sendromu
- Fanconi anemisi

Edinselİnfeksiyonlar

- Toksoplazmozis
- Konjenital Rubella Sendromu
- Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu
- Herpes Simpleks virüs enf.
- Sifiliz
- Human Deficiency Virus (HIV) enfeksiyonu
- Zika virüs maruziyeti
- Varisella Zoster virusu enfeksiyonu

Teratojenler

- Alkol, hidantoin, radyasyon, kokain
- Maternal fenilketonüri
- Kontrolsüz maternal diyabet
- Kurşun zehirlenmesi
- Radyasyon

Yıkıcı yaralanmalar

- Monozigot ikiz kaybı
- İskemik nedenler
- Hemorajik nedenler

Maternal yoksunluk sendromu

Tablo 2-2: Sekonder mikrosefali etiyolojisi (9,40,41)**Sekonder mikrosefali****Genetik**Metabolik Hastalıklar

Glikozilasyon defektler
 Mitokondriyal hastalıklar
 Peroksizomal hastalıklar
 Tedavi edilmemiş fenilketonüri
 Menkes hastalığı
 Amino asit metabolizma bozuklukları
 Organik asidür
 Glukoz transport defekti

Sendromik

Birleşik gen delesyonu
 Miller- Dieker sendromu
 Tek gen defektleri
 Rett sendromu
 Nijmegen breakage syndrome
 Ataksi-telanjektazi
 Cockayne sendromu
 Aicardi-Goutieres sendromu
 XLAG sendromu
 Cohen SDSendromu

Edinselİnfeksiyonlar

Menenjit ve ensefalit
 Konjenital HIV ensefalopatisi

Yıkıcı yaralanmalar

Travmatik beyin hasarı
 Hipoksik iskemik ensefalopati
 Hemorajik ve iskemik atak

Toksinler

Kurşun zehirlenmesi
 Kronik renal yetmezlik

Diğer

Hipotiroidi
 Ağır anemi
 Erken infantil ağır maknurtisyon
 Konjenital kalp hastalığı (KKH)
 Kraniyosinostoz

2.2.4.1. Primer genetik mikrosefali nedenleri

İzole genetik primer mikrosefali nedenleri:

Otozomal resesif mikrosefali: MCPH (Micro Cephaly Primary Hereditary) olarak da bilinmektedir. Yaklaşık sıklığı 30.000'de 1 ila 250.000'de 1 olarak bildirilmektedir (43). MCPH'ye neden olan gen ilk kez 1998 yılında bulunmuş ve bu tarihten sonra MCPH'ye neden olacak 17 farklı gen tanımlanmıştır (MCPH1-MCPH17) (11). Bu genler hücre siklusunun düzenlenmesi, DNA hasar tamiri, apoptoz kontrolünde görev almakta olup bu genlerdeki mutasyonlar MCPH'nde sorumlu bulunmuştur (8,44)

Otozomal dominant mikrosefali: 1979 yılında ilk defa Haslam ve Smith tarafından dört ailede bildirilmiştir. Daha sonra birkaç ailede de tanımlansa da henüz ilgili gen tanımlanamamıştır belirlenmemiştir (45).

Sendromik genetik primer mikrosefali nedenleri:

Trizomi 21: Down sendromu, zihinsel gerilik, karakteristik bir yüz görünümü ve zayıf kas tonusu (hipotoni) bulguları olan kromozomal bir hastalıktır. Etkilenen tüm bireyler bilişsel gecikmeler yaşarlar ancak zihinsel engel genellikle hafif ila orta düzeydedir. KKH, görme sorunları, işitme kayıpları, enfeksiyonlara yatkınlık, hipotiroidi, kan hastalıkları, zihinsel problemler ve duygusal sorunlar eşlik eden diğer durumlardır. Çin'de yapılan bir çalışmada Down Sendromu tanısı alan 124 vakanın %31'inde mikrosefali saptandığı bildirilmiştir (46)

Trizomi 18: Edwards sendromu olarak da bilinmektedir. Trizomi 21'den sonra en sık görülen ikinci trizomidir. Canlı doğumlarda sıklığı 1:6,000 - 1:8,000 olarak tahmin edilmektedir ancak prenatal tanıdan sonra yüksek fetal kayıp ve gebeliğin sonlandırılması sıklığı nedeniyle genel prevalansın 1:2500 - 1:2600 olduğu bildirilmektedir (47). İntrauterin büyüme geriliği, mikrognati, mikrosefali, düşük kulaklar, böbrek ve kalp anomalileri görülebilecek bulgulardandır (48).

Trizomi 13: Patau sendromu olarak da bilinen sendrom 1:10000 - 1:20000 sıklıkta görülmektedir (49). Brezilya'da 1975-2012 yılları arasında 30 Patau sendromunun değerlendirildiği çalışmada vakaların %40'ında mikrosefali olduğu bildirilmiştir (50). Holoprozensefali, hipertelorizm, yarı damak, kalp anomalileri diğer görülecek bulgular arasındadır (51).

4p delesyonu: Wolf Hirschhorn Sendromu (WHS) olarak da bilinmektedir. WHS'nin ana fenotip özellikleri intrauterin büyüme geriliği, zeka geriliği, tipik yüz

dismorfizmi, mikrosefali ve orta hat füzyon kusurlarıdır. Dördüncü kromozomun kısa kolundaki parsiyel delesyon sonucunda ortaya çıkmaktadır. WHS insidansı 1:50.000 - 1:100.000'dir (52).

5p delesyonu: Cri-du-chat sendromu olarak da bilinmektedir. Beşinci kromozomun kısa kolunda delesyondan kaynaklanmaktadır. İnsidansı 1:15.000 ila 1:50.000 arasında değişmektedir. Klinik özellikler arasında yüksek perdeli ağlama, yüz dismorfizmi, mikrosefali ve şiddetli psikomotor ve zihinsel gerilik yer alır (53).

7q11.23 Williams sendromu: Williams Sendromu (WS) nadir bir hastalık olup hafiften orta şiddete doğru kognitif gelişim geriliği ve öğrenme güçlüğü, farklı yüz görünümü ve değişik kişilik ile karakterize nadir bir hastalıktır. Prevalansı 1:20000 ila 1:50000 'dir WS ile ilişkili en önemli tıbbi sorun, kardiyovasküler hastalıktır. WS ayrıca bebeklik döneminde yüksek kan kalsiyum seviyeleri ile ilişkilidir. WS'nin karakteristik yüz özellikleri arasında göz çevresinde şişlik, geniş burun ucu olan kısa bir burun, geniş ağız, dolgun yanaklar, dolgun dudaklar ve küçük bir çene bulunur. WS'li kişilerin ayrıca uzun boynu, eğimli omuzları, kısa boyları, eklemlerinde sınırlı hareket kabiliyeti ve omurga eğriliği olması muhtemeldir. WS'lu olguların sunulduğu bir vaka serisinde 11 vakanın 6'sında mikrosefali saptanmıştır (54).

22q11 Di George Sendromu: Yirmi ikinci kromozomun uzun kolunun delesyonu sonucu oluşan 22q11.2 delesyonu toplumda en sık görülen mikrolelesyon sendromlarından birisidir. Yaygınlığı 1:4000 olarak bilinmekte ancak yeni çalışmalarla 22q11.2 delesyonunun toplumda daha sık olduğu belirtilmektedir. Mikrosefali görülmektedir (55,56).

Cornelia de Lange Sendromu: Cornelia de Lange Sendromu (CdLS), fiziksel, bilişsel ve davranışsal özelliklere sahip birçok sistemi tutan bir bozukluktur. Sıklığının 1:10000 ila 1:30000 olduğu düşünülmektedir. CdLS, farklı bir kraniyofasiyal görünüm ve büyüme paterninin yanı sıra uzuv malformasyonları nedeniyle deneyimli pediatrik hastalarda klasik fenotipi görülmeyebilir. NIPBL, SMC1A, SMC3, BRD4, HDAC8, RAD21, ANKRD ile değişen genlerden en sık NIPBL ile mikrosefali birlikteliği olsa da diğerleri ile de mikrosefali görülmektedir (57).

Smith-Lemli-Opitz Sendromu: Kolesterol sentezindeki bozukluk nedeniyle 3 β -hidroksisteroid- redüktaz aktivitesinin az olması ile karakterizedir. Amerika Birleşik

Devletleri'nde sıklığının 1:50,000 olduğu düşünülmektedir. Büyüme geriliği, mikrosefali, değişen derecelerde entellektüel bozukluk ile karakterizdir (58).

Seckel Sendromu: Otozomal resesif olarak kalıtılan ve mikrosefali ile birlikte büyüme geriliği, atipik yüz ve mental gerilik ile karakterize bir sendromdur (59). Sıklığının 1:10000 olduğu bildirilmiştir (60)

Fanconi Anemisi: Kalıtsal kemik iliği yetmezliği sendromları arasında olan nadir bir hastalıktır. Hastaların yarısı 10 yaşından önce tanı almaktadırlar. Yaşa göre persantil değerleri düşüktür. Anormal başparmak ve / veya radyal kemik, ciltte hiperpigmentasyon, mikrosefali, mikroftalmi, anormal böbrek yapıları, kalp ve iskelet anomalileri gibi doğum kusurları olanlarda tanı daha erken koyulabilmektedir. Toksoy ve ark'nın Türkiye'de Fanconi Anemisinin klinik ve moleküler özelliklerini inceledikleri çalışmalarında 20 vakalık seride %77 mikrosefali varlığı bildirilmiştir (61).

2.2.4.2 Primer edinsel mikrosefali nedenleri

Enfeksiyonlar:

Mikrosefaliye neden olan enfeksiyonlar çoğunlukla TORCH (Toksoplazmosis, Other (diğer: Sifiliz, Varisella Zoster, Parvovirus B19) Rubella, Sitomegalovirus (CMV) ve Herpes virus) olarak da bilinmektedir. (11).

Toksoplazma gondi enfeksiyonu: Toksoplazma gondi dünyada en yaygın parazit enfeksiyonlarından biridir. Kedi dışkısı veya az pişmiş et yenmesi ile bulaşır. Gestasyon haftası (GH), parazit yükü, konak direnci konjenital enfeksiyonda etkili olan parametrelerdir. ABD'de konjenital toksoplazmozis sıklığının 10.000 canlı doğumda 0,8-20 olduğu tahmin edilmektedir. Nörotropik olan parazit ile ilk veya ikinci trimesterde karşılaşma, özellikle merkezi sinir sistemi başta olmak üzere ciddi olumsuz etkilere yol açmaktadır. Konjenital toksoplazmozis olan bebeklerde gelişme geriliği, intrakraniyal kalsifikasyon, epilepsi, hidrosefali, korioretinit, anemi ve sarılık görülebilecek ağır tablolar arasındadır. Mikrosefali, semptomatik ağır olgularda %5-15 oranında görülmektedir (62). Toksoplazma gondinin anne sütü ile geçtiğini gösterir veri yoktur. Toksoplazma gondi enfeksiyonu geçiren emziren anne emzirmeye devam edebilmektedir (63).

Rubella enfeksiyonu: Gebeliğin ilk 12 haftasında konjenital rubella enfeksiyonu (KRE) düşüğe veya fetüste enfeksiyona neden olmaktadır. İlk 12 haftada maruziyette KRE riski %80'den fazla iken gebelik haftası büyüdükçe risk azalmakta ve 13-14. gebelik haftasında %54'e ve ikinci trimesterde %25'e düşmektedir (62). KRE'de

katarakt, retinopati, mikroftalmi, glokom, pulmoner stenoz, patent ductus arteriosus, mikrosefali, mikroftalmi, mental retardasyon bulguları görülmektedir (64). ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (HKÖM)'ne göre dünya genelinde 100.000'den fazla KRE vakası görülmektedir (65). Kızamıkçık aşılmasının birincil amacı KRE'yi önlemektir (52). DSÖ'ye göre 2018 yıl sonu itibari ile dünyada 82 ülkede kızamık, 81 ülkede kızamıkçık elimine edilebilmiştir (66). Ülkemizde kızamıkçık aşısı 12. ay ve 48. ayda kızamık-kızamıkçık-kabakulak şeklinde uygulanmaktadır.

Sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu: CMV, ABD'de %05-1 oranı ile en sık konjenital enfeksiyona neden olan etken olarak bildirilmektedir. Konjenital CMV enfeksiyonu mikrosefali, nörogelişimsel anormallikler, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), göz problemleri, sensorinöral işitme kaybı ve yaygın organ tutulumlarına neden olmaktadır (62). Semptomatik CMV enfeksiyonunda mikrosefali oranı %20 olarak belirtilmiştir (11). HKÖM, gebelikte rutin tetkik yapılmasını önermemektedir; çünkü hangi bebekte enfeksiyon olabileceğini gösteren bir test yoktur. Gebelikte CMV enfeksiyonu riskini azaltmak için gebelik boyunca çocuk tükürük ve idrarı ile en az temas edilip el hijyenine dikkat edilmesi önerilmektedir (67).

Herpes simpleks virus enfeksiyonu: Primer mikrosefali görece olarak daha az görülmekle birlikte doğum sırasında bulaş daha fazladır. Genital herpes enfeksiyonu olan gebelerin sezaryen ile doğumlarının yapılması önerilmektedir (68).

Sifiliz enfeksiyonları: Sifiliz, *Treponema pallidum*'un neden olduğu bir hastalıktır. Annenin gebelikte fetüse en bulaştırıcı olduğu dönem erken evredir ve gebeliğin 9. haftasından itibaren fetüse geçiş başlamaktadır. Hepatosplenomegali, sarılık, anemi, lenfadenopati, döküntü, gözde tutulumlar, kemik tutulumları, sinir sistemi tutulumları görülebilmektedir (69). Dünya genelinde bir milyon hamile kadının sifilizden etkilendiği, gebeliklerin 460.000'inin düşük veya ölü doğum ile sonuçlandığı, 270.000'inin premature veya düşük doğum olduğu ve 270.000'inin ise konjenital sifiliz bulguları ile sonuçlandığı tahmin edilmektedir (70).

Parvovirus B19 enfeksiyonu: Gebelikte non-immun hidrops fetalis nedenlerinin yaklaşık %27 kadarı Parvovirus B19 enfeksiyonuna bağlı olarak görülmektedir. Perikardiyal veya plevral efüzyon, assit, abdominal duvarda ödem, bilateral hidrosel, hidrocefali, mikrosefali, intrakraniyal veya hepatik kalsifikasyonlar fetüste veya bebekte görülebilecek bulgulardır (71).

Varisella Zoster Virus (VZV) enfeksiyonu: VZV, Herpes virus ailesinden çok bulaşıcı bir virustur. Gebeliğin 24. haftasından önce %24 oranında klinik ve %8 oranında serolojik olarak vertikal geçiş gösterilmiştir. Gebelikte en yüksek mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi konjenital suçiçeği enfeksiyonu (KSE)'dur. Gebelikte ilk trimesterde suçiçeği enfeksiyonu geçiren gebelerin %25'inde intrauterine enfeksiyon olduğu, bu gebeliklerin %12'sinde konjenital anomali görülebileceği bildirilmiştir. Gebeliğin ilk 20 haftasında KSE insidansı %0.91 olarak bildirilmiştir. Yirmisekizinci gebelik haftasından sonra suçiçeği geçiren gebelerde KSE rapor edilmemiştir. Deri lezyonları, dudak hipoplazisi, mikrosefali, kortikal atrofi, hidrosefali, mental retardasyon, mikroftalmi, korioretinit, katarakt, kas hipoplazisi, gelişme geriliği, gastrointestinal, genitoüriner ve kardiyovasküler anormallikler KSE'de görülebilecek klinik özelliklerdir. Çocukluk çağında suçiçeği aşısı uygulaması KSE'yi önlemede en etkili yöntemdir (72).

Human Immun Deficiency Virus (HIV) enfeksiyonu: ABD'de 2007-2017 yılları arasında 5000'den az sayıda HIV enfeksiyonu olan gebenin doğum yaptığı tahmin edilmektedir. 2006'da bildirilen 8700 vakaya göre azalmış olduğunun tahmin edildiği bildirilmiştir (73). Gebelik süresinde maternal geçişi azaltmak için önlemler alınmalıdır. Gebelik boyunca ve doğumda alınan antiretroviral tedaviler (ART) geçişi anlamlı derecede azaltmaktadır (74). Zimbabve'de ART tedavisi başlamadan önceki dönemde boylamsal olarak HIV ile enfekte olan ve olmayan 13.647 çocuğun baş çevresinin incelendiği çalışmada, intrauterin maruziyeti (bakılan HIV PCR (+) olgular) olanlar ve intrapartum dönemde enfekte (HIV PCR (-) olup postnatal 6. haftada pozitif olgular) olanlarda HIV ile enfekte olmayanlara göre mikrosefalinin daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada perinatal dönemde enfekte olanlarda doğumda mikrosefali oranı %11.1 bulunmuştur (75).

Zika virus (ZV) enfeksiyonu: ZV, Flaviviridae ailesinden bir flavivirustur. Aedes sivrisinekleri ile insanlara bulaşmakta olup aynı vektör ile dengue virus ve chikungunya virusu da yayılmaktadır. Aedes sivrisinekleri ile bulaşmanın yanı sıra cinsel yol ve kan transfüzyonları ile de bulaştığı bildirilmiştir. Laboratuvar ortamında bulaş bildirilse de bu bulaşın nasıl olduğu net değildir (76). ZV ayrıca idrarda da tespit edilmiştir (77). İlk defa 2015 yılında Brezilya'da ZV enfeksiyonu ile mikrosefali rapor edilmiş ve DSÖ acil durum komitesi Şubat 2016'da ZV'ü "Uluslararası Önem Arz Eden Halk Sağlığı Acil Durumu" olarak ilan etmiştir. ZV ile enfekte olan birçok bireyde ya

semptom olmamakta ya da hafif ve kendini sınırlayan bulgular olmaktadır. Bunun yanında vertikal geçiş ile spontan düşükler, ölü doğumlar ve konjenital anomaliler görülebilmektedir (78). ZV ile intrauterin maruziyet birçok organda hasar yapabilmektedir. Freitas ve ark'nın 46 çalışmayı ve çalışmalardaki olguları değerlendirerek oluşturdukları derlemede gebelikte ZV'e maruz kalan çocuklarda klinik bulgular ve görölme oranları řu şekilde belirtilmiştir (38):

1. Nörolojik anormallikler: Mikrosefali (%46), hipertonisite (%17), nöbet (%15), ilk aylarda iritabilite/aşırı ağlama (%13), hipereksitabilite/hiperrefleksi (%11), sıkı yumruk yapma (4), distal tremor (%4), üst ekstremitelerde azalmış kas tonusu (%4), nörolojik bozukluk (%49), ensefalosel (%4), değişik görsel fiksasyon (%4) ve %2 oranda anormal postur, anormal motor hareketler, hemiparezi, hipoaktivite, hidrosefali, kortikal körlük
2. Kemik ve iskelet anormallikleri: Artrogripozis (%26), uzuv hipoplazisi (%4), içe dönük ayak deformitesi (%4) ve %2 oranında diz sorunu, baş parmak anomalileri, dirsek sorunları, polidaktili, el kontraktürleri/kamptodaktili, ayak malpozisyonu/kontraktürleri
3. Göz ve görme ile ilgili anormallikler: Optik sinir ve retinal anormallikleri içeren arka segment anormallikleri (%22), anormal görme fonksiyonu (%11), şaşılık ve nistagmus (%11), katarakt ve glokom gibi ön segment anormallikleri (%9), kırma kusurları (%4)
4. Diğer sistem anormallikleri: Başta morfolojik değişiklikler (%22), SGA doğum (%13), suturaların üst üste binmesi veya fontanelde kapanma (%11), işitme problemleri (%9), tek taraflı diyafragma paralizisi (%7), distonik hareketler (%4), disfaji (%4), bilateral kriptorşidizm (%4) ve %2 oranında LGA doğum, kilo alamama, sakral gamze, KKH, diskinezi, artmış derin tendon refleksleri, ambigius genitale, koronal hipoplazi.

ZV' e bağlı baştaki anomaliler, dar ve laterale çökük frontal kemik, oksipital çıkıntı, periorbital dolgunluk, epikantal kıvrımlar, hafif retrognati gibi büyük ölçüde değişkenlik gösteren bulgulardır. Del Campo ve ark'nın ZV konjenital enfeksiyonu olan 83 bebeği inceledikleri çalışmalarında beyin görüntölmesinde çoklu kalsifikasyonlar, anormal giral bulgu, ventrikölomegali, beyin sapı ve serebellum hipoplazisi bulguları

olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada aşırı ağlamaları nedeniyle bebeklerin çoğunda umblikal herni görüldüğü de bildirilmiştir (79).

Tüm dünyada 2018 yılı itibari ile 31 ülkeden ZV'e bağlı mikrosefali veya nörolojik malformasyonlar bildirilmiştir (68).

ZV enfeksiyonunu önlemede en etkili yöntem sivrisinek ısırılmalarından korunmadır. Kişisel korunma önlemleri arasında vücudun mümkün olduğu kadar büyük kısmını kaplayan giysiler (tercihen açık renkli) giyilmesi; kapı ve pencerelerde sineklik gibi fiziksel bariyerlerin kullanılması ve ürün etiketi talimatlarına göre deri veya giysilere böcek kovucu uygulamak sayılmaktadır. Cinsel yolla bulaş için de önlemler alınmalıdır (80).

Teratojenler:

Annenin alkol kullanımı (fetal alkol spectrum bozukluğu, FASB): Gebeliğinde alkol kullanan anne bebeklerinde görülen fiziksel problemler, davranışsal ve öğrenme sorunları ile karakterize bir sendromdur. FASB, “Fetal alkol sendromu (FAS)”, “Parsiyel fetal alkol sendromu”, “Alkol ilişkili nörogelişimsel bozukluk” ve “Alkol ilişkili nörodavranışsal bozukluk” tanımlarını içeren geniş bir spektrumu içerir. Spektrumun en ciddi tablosu olan FAS’da kısa palpebral fissur, ince vermilyon sınırı, düz filtrum gibi fasiyal anomaliler ile büyüme geriliği, baş çevresinin 10. persantil altında olması, beynin yapısal anomalileri, tekrarlayan afebril nöbetler, nörodavranışsal bozukluklar, kognitif bozukluklar görülmektedir (81). FASB ile ilgili 127 makalenin incelendiği bir meta analizde 428 komorbid durumunun saptandığı ve mikrosefalinin %62 oranında gözlemlendiği analiz edilmiştir (82).

Maternal fenilketonüri (FKU): Gebelik boyunca fenilalanin aktif transport ile plasentadan geçer ve fetal fenilalanin düzeyi anne kan düzeyinin %70 - %80’ine ulaşır. Artmış fenilalanin düzeyi fetus için teratojendir. FKU olan gebelerde %24 spontan düşük, bebeklerinde %40 intrauterin büyüme geriliği, % 73 mikrosefali, %92 global gelişme geriliği ve %12 sıklıkla KKH görülebileceği bildirilmiştir. Büyüme geriliği, mikrosefali ve yapısal kalp hastalıklarının daha çok embriyogenezin olduğu gebeliğin erken dönemlerinde kontrolsüz fenilalanin düzeylerine bağlı olduğu bildirilmiştir. Kontrolsüz FKU’lu anne bebeklerinde postnatal dönemde ise büyüme geriliği, hafif kraniofasiyal dismorfik bulgular ve anormal nörolojik bulgular gelişmektedir. Maternal FKU ve buna bağlı fetal sorunları kontrol altına almak için konsepsiyondan önce sıkı

kontrol olmalı ve gebelik boyunca da devam edilmelidir. İyi kontrol edilen gebelerin gebelik döneminde ve doğumda sorun olmayacağı gösterilmiştir (83).

2.2.4.3 Sekonder genetik mikrosefali nedenleri

Metabolik hastalıklar: Doğumsal metabolik hastalıklar çoğunlukla sekonder mikrosefaliye neden olmaktadır. Sekonder mikrosefalisi olan her çocuğa metabolik tetkik yapmak gerekli olmamakla birlikte tıbbi öykü, aile öyküsü, klinik bulgu ve görüntülemelere göre metabolik tetkik yapıp yapılmayacağı değerlendirilmelidir. Serin biyosentez bozukluğu, sterol biyosentez bozukluğu, mitokondriyopatiler, konjenital glikozilasyon bozuklukları mikrosefalinin en sık görüldüğü metabolik hastalıklardır (9). FKU, ABD’de yaklaşık 1:10.000, Türkiye’de ise akraba evliliklerinin fazla olması nedeniyle 1:3.000- 1:4.500 sıklıkta görülmektedir (84,85). Tedavisiz olgularda epilepsi, mikrosefali, ciddi mental retardasyon, hiperaktivite görülmektedir. Baş çevresindeki azalmanın nedeninin ak madde kaybı olduğu ve ak maddede spesifik olarak gecikmiş veya defektif miyelinizasyon, demiyelinizasyon, difuz ak madde vakuolizasyonu ve gliosis görüleceği bildirilmiştir (84).

Rett sendromu: Rett sendromu kızlarda, 1-25:8500 sıklığında görülen X’e bağlı kalıtılan ve MECP2 geninde mutasyon sonucu görülen nöregelişimsel bir hastalıktır. Hastalığın dört evresi vardır. Birinci evre 6. ay civarı başlar ve ardından mikrosefali ve gelişimde duraklama görülür. En son evrede ise konuşma tamamen kaybolur, mobilizasyonu azalır, ilerleyici skolyoz, kas atrofisi ve rijidite gelişir, motor bozulma olur (86,87).

2.2.4.4 Sekonder edinsel mikrosefali nedenleri

Hipoksik iskemik ensefalopati: Perinatal asfiksi, hipoksi, asidoz ve hiperkarbinin olduğu bir durumdur. Oluşan asfiksi nedeniyle başta beyin olmak üzere bir çok sistem etkilenmekte olup beyinde oluşan zedelenmeye hipoksik iskemik ensefalopati (HİE) denilmektedir (88). Beyinde lokalize değişiklik veya bazal ganglion, talamus, ak madde ve kortekste yaygın anormalliklerin görülebileceği ağır tablolar olabilmektedir. Türkiye’de 2008 yılında 19.857 bebeğin incelendiği çalışmada HİE sıklığı canlı doğumlar içinde 2.6:1000, yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatan hastalar içinde ise 1.2:100 olduğu saptanmıştır (89). Mercuri ve ark’nın HİE tanısı alan 52 çocuğu retrospektif olarak inceledikleri çalışmada yenidoğan döneminde HİE tanısı

alanlar ile sağlıklı yenidoğanlar arasında baş çevresi ölçümlerinde fark bulunmamış ancak 1 yaşında HİE tanısı alan bebeklerin %48'inde mikrosefali olduğunu saptanmıştır (90).

Kraniyosinostoz: Bebeğin kafa kemiklerinin çok erken birleştiği bir sorundur. ABD'de canlı doğumların 1:2500'inde görüldüğü tahmin edilmektedir. Bebeğin beyni tam gelişmeden oluşur ve bebek büyüdükçe kafada şekil bozukluğu gelişir. Birçok sütürde füzyon ile giden kraniyosinostoz durumunda mikrosefali büyük oranda beklenir (91,92).

2.2.5 Değerlendirilmesi ve tanısal yaklaşım

Mikrosefalide tanısal yaklaşım ve değerlendirme ile etiyoloji, birlikte olabilecek ek hastalıklar ve prognoz hakkında bilgi sağlanmış olur. Değerlendirmede ilk basamak ayrıntılı prenatal, natal ve postnatal öykülerin alınmasıdır. Prenatal dönemde annenin geçirdiği enfeksiyonlar, sigara ve alkol gibi teratojen maruziyeti, annenin tıbbi geçmişi, gebelikte ilaç kullanım öyküsü sorgulanmalıdır. Perinatal dönemde komplikasyon gelişip gelişmediği, doğum şekli, enfeksiyon varlığı detaylı öğrenilmelidir (9,11,93). Bunun yanı sıra ayrıntılı fizik muayene ile ek anomali varlığı araştırılmalıdır. Akraba evliliği ve yakın akrabalarında benzer bulguların olup olmadığı araştırılmalıdır. Anne ve babanın baş çevresi ölçümleri de önemlidir. Baş çevresinin değerlendirilmesinde anne ve baba boyları ile baş çevresi ölçümleri de alınarak ailesel mikrosefali olup olmadığı araştırılmalıdır. Ebeveyn ölçümleri için Bushby ve ark. tarafından oluşturulan eğriler veya Weaver eğrisi kullanılabilir (21,94). Ailesel mikrosefali genel olarak sınıflandırmada yer almamaktadır, bir dışlama tanısıdır (93). Baş çevresi ölçümü varsa daha önceki ölçümlerle karşılaştırılmalıdır.

Bir diğer ileri tetkik beyin görüntülemesidir. Transfontanel kraniyal ultrason (TFU), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) dahil olmak üzere üç ana yöntem mevcuttur. BT taramasında iyonlaştırıcı radyasyon riski vardır ve MRG tüm merkezlerde mevcut değildir. Ek olarak, bebek genellikle bu görüntüleme çalışmalarının her ikisini de gerçekleştirmesi için, özellikle daha fazla zaman alan MRG için sakinleştirilmelidir. Sedasyon ve genel anestezi gerektirdiğinden her çocuk için düşünülmemekle birlikte özellikle Bç SDS değeri -6 SDS ve altında olanlara, ciddi öğrenme güçlüğü olanlara, epilepsi ve motor bozukluğu olanlarda mutlaka yapılmalıdır. Postnatal TFU ile yenidoğanda serebral kalsifikasyonların %34.9;

talamus kalsifikasyonların %21.3 oranında görülebileceği, nöronal migrasyon anormalliklerini %31.1; talamik disgenezi %23.3, korpus kallosum disgenezisini %26, koroid pleksusta heterojeniteyi %18.5, serebral atrofiyi %16.2 ve dördüncü ventrikül dilatasyonunu %17.3 oranında gösterebileceği bildirilmiştir. TFU, etkili, kolay ulaşılabilir ve güvenli bir yöntem olması nedeniyle ilk basamak değerlendirmede önerilmektedir (95).

Amerikan Nöroloji Akademisi 2009'da yayınladığı uygulama parametrelerinde nörogörüntülemenin mikrosefalisi olan çocukların tetkikinde yapısal nedenleri göstermede yararlı olabileceğini belirtmiştir. MRG ile migrasyon bozuklukları, kallozal malformasyon, posteriyor fossa yapısal anormallikleri ve miyelinasyon bozuklukları gösterilebilirken; BT ile gösterilememektedir. BT ise sıklıkla özgül olmayan fakat anormallikleri göstermede kuvvetli tanısal değeri olan bir tekniktir. Sonuçta MRG, BT'ye göre daha duyarlı bir yöntemdir. Ancak erken çocukluk döneminde MRG normal olsa bile 2 yaş sonrası tekrarlanmalıdır çünkü miyelinizasyon bu yaşlarda tamamlanmaktadır (41). Nörometabolik tanıda MR Spektroskopi de kullanılabilecek görüntüleme yöntemidir (93).

Mikrosefali tetkikinde kullanılan bazı biyokimyasal testler de bulunmaktadır. Tiroid fonksiyon testleri, kan ve idrar amino asitleri, idrar organik asit analizi, beyin omurilik sıvısında metabolik tetkikler, laktat, amonyak, pürin ve kreatin guanidoasetat profili bu testler arasında yer almaktadır. (9,12,41,93).

Genetik testler diğer ileri tetkiklerdir. Karyotip analizi, karşılaştırmalı genomik hibridizasyon (Comparative Genomic Hybridization –KGH), karşılaştırmalı genomik hibridizasyon-array (KGH-array) gibi analizler, kromozom kırıklarının incelenmesi, spesifik gen analizler ve tam gen dizileme analizleri de seçilen vakalarda değerlendirilmelidir (11,12,93). Analizler için çocuk genetik uzmanları ile işbirliği yapılmalıdır. Spesifik etyoloji belirlemek için genetik analiz yol gösterici olabilir. (41).

Mikrosefalisi olan çocuklarda elektroensefalografi (EEG) tetkikinin rutinde yapılması ile ilgili bir kanıt bulunmamaktadır (41)

Primer ve sekonder mikrosefalide tanıda izlenecek yol Şekil 2-1'de gösterilmiştir.

2.2.6. Prognoz

Mikrosefaliye ağırlık derecesine göre başka problemler eşlik edebilir (11). Bu sorunlar hafiften ağır duruma kadar farklı şiddette görülebilir ve ömür boyu devam edebilir. Şiddetli mikrosefali, hayatı tehdit edici bir durum olarak da karşımıza çıkabilir. İntrauterin enfeksiyona maruz kalanlarda, kromozomal veya metabolik bozukluğu olanlarda prognozun genellikle daha kötü olacağı bildirilmektedir. Von der Hagen ve ark'nın retrospektif olarak 680 mikrosefalisi olan çocuğu değerlendirdikleri çalışmalarında mikrosefaliye %65 entellektüel bozukluk ve gelişme geriliğinin eşlik ettiği gözlenmiştir (9). Çocuk sağlığı izlemelerinde her çocuğun yaşına uygun gelişimi değerlendirilmektedir. Dört temel alanda gelişimin yaşına uygun olup olmadığı değerlendirilir. Bunlar motor alan, iletişim alanı, bilişsel alan ve duyuşsal sosyal alandır. Motor alanın değerlendirilmesinde kaba motor becerileri ve ince motor becerileri yaşına uygun kazanıp kazanmadığı; iletişim değerlendirilmesinde de alıcı dil ve ifade edici dil değerlendirilmektedir. Bu temel alanlarda gelişimin değerlendirilmesi için tarama ölçekleri kullanılmaktadır. Türkiye'de kullanılmakta olan bazı ölçekler ve uygulama yaşları şu şekildedir: Erken Gelişim Evereleri Envanteri (4-72 ay), Ankara Gelişim Evreleri Envanteri (0-72 ay), Gazi Erken Çocukluk Gelişim Değerlendirme Aracı (0-72 ay), Denver Gelişimsel Tarama Ölçeği (0-72 ay). Denver özellikle gelişimsel sorunu olan çocuklarda kullanılmaktadır ve uygulayıcı sertifikası gerekmektedir. T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokollerinde Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi önerilmekte olup bu tarama amacı ile değil izlem ve destekleme amacıyla kullanılmaktadır (96). Gelişimin değerlendirilmesinde güncel ölçeklerin kullanılması tercih edilmelidir.

Mikrosefaliye eşlik eden diğer bir problem epilepsidir. Von der Hogen ve ark'nın çalışmasında 680 mikrosefalisi olan çocukların %43'ünde epilepsi olduğu saptanmıştır. Sekonder mikrosefalisi olanlarda primer mikrosefaliye göre epilepsinin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (9,41). Serebral palsi mikrosefaliye eşlik eden diğer problemidir. Özellikle sekonder mikrosefalisi olanlarda serebral palsinin daha yaygın olduğu bildirilmiştir (41). Gelişme geriliği olan 414 çocuk ile yapılan bir çalışmada çocukların 231'inde mikrosefali olduğu ve sekonder mikrosefali saptananlarda da %69.7 oranında serebral palsi olduğu bildirilmiştir (97). Görme ile ilgili sorunlar mikrosefali olgularında %30 sıklıkla bildirilmiştir. Yirmi yedi mikrosefalisi olan çocuk

ile yapılan bir çalışmada %56 nistagmus, %52 şaşılık gözlenmiş ve yapılan optik kohorens tomografi ile parafoveal retina kalınlığında azalma saptanmıştır. Ganglion hücre tabakası ve fotoreseptörlerin iç segmentinde inceltme bildirilmiş ve retinal ve optik sinir anormalliklerinin retinal hücre azalması ve nörojenik mitozda bozukluk nedeniyle laminasyonda değişikliğe bağlı olabileceği öne sürülmüştür (98). Bazı mikrosefali olgularında yeme problemleri de görülmektedir. Konjenital Zika Virüs (KZV)'liü 9 çocuğun incelendiği çalışmada 8 kişide yutmanın faringeal fazında gecikme, buna bağlı oral disfonksiyon, artmış aspirasyon pnömonisi riski olduğu bildirilmiş ve KZV'ü olan çocuklarda 3 aydan sonra disfaji gelişebileceği ve bu durumun ciddi olabileceği öne sürülmüştür (99). Bunun dışında Smith-Lemli-Opitz Sendromu, Williams Sendromu, 4p delesyon sendromlarında da beslenme problemleri bildirilmiştir (100). Mikrosefalisi olan çocuğun sağlığını geliştirmede bütüncül ve duyarlı bakım sağlamak için anneye ve diğer bakım verenlere ek eğitim sağlama yönündeki stratejilerinin önemli olacağı da bildirilmektedir (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın tipi ve örneklem seçimi

Bu retrospektif vaka - kontrol çalışması İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sosyal Pediatri Bilim Dalı Çocuk Sağlığı İzlem Polikliniğinde gerçekleştirilmiştir. Poliklinikte izleme alınan çocukların çoğunluğunu fakültenin kadın doğum kliniğinde doğan, belirgin postnatal sorunu olmayan çocuklar oluşturmaktadır.

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sosyal Pediatri Bilim Dalı'na bağlı Çocuk Sağlığı İzlem polikliniği (ÇSİP)'nde takibe alınan her çocuk için kişisel izlem dosyası oluşturulmaktadır. Çocukların ilk 6 ay ayda bir, 7-8., 9-10., 12., 15. ve 18. aylarda, 2- 6 yaşlar arası 6 ayda bir ve 6-18 yaşlar arası ise yılda bir izlemleri yapılmaktadır. İzlem kapsamında prenatal, natal, postnatal öykü, soygeçmiş bilgileri ayrıntılı olarak alınmakta, boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri alınıp büyüme eğrilerine kaydedilmektedir. Muayenenin bir parçası da aile danışmanlığıdır. İzlemlerde yaşına uygun rutin ve rutin dışı aşılar hakkında bilgilendirme ile birlikte aşı uygulamaları yapılmaktadır. Büyümenin yanı sıra gelişim de değerlendirilerek yaşına uygun gelişim basamaklarına ulaşp ulaşmadığı sorgulanmakta, herhangi bir aksamada detaylı araştırma yapılmaktadır. Sorun görülen çocuklarda deneyimli ve sertifikası olan yetkin kişi tarafından Denver testi uygulanmaktadır. On sekizinci ve 24. ayda otizm spektrum bozukluğu taraması için Otizm için Modifiye Kontrol Listesi (Modified Checklist for Autism in Toddlers M-CHAT) kullanılmaktadır (102). Bunun yanı sıra kliniğimizde geliştirilen ve normal gelişim becerilerinde görülen gecikme ya da sapmaları saptayıp müdahale yöntemleri önerme temeline dayalı olan Sosyal İletişim Alan Tarama Testi (SİATT) uygulanmaktadır (103). Çocuk sağlığı izleminde sadece sağlıklı çocuklar değil kronik hastalığı olan çocuklar da izlenmekte ve bütüncül yaklaşım ile multidisipliner olarak takip edilmektedirler. Bunun yanı sıra kronik böbrek yetersizliği, kemik iliği nakli, immun yetersizlik durumları gibi kronik hastalık ve özel durumlarda aşı uygulamaları da yapılmaktadır

Çalışmaya Ocak 2002- Haziran 2020 tarihleri arasında çocuk sağlığı izlemi için başvuran çocukların verileri dahil edilmiştir. Çalışmanın amacına uygun olarak alanyazın taranarak (9,104,105,106) oluşturulan vaka formlarına arşiv dosyalarındaki bilgiler kaydedilmiştir (Ek-1).

Çalışma için İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır (Ek-2)

Çalışmanın evrenini çocuk sağlığı izlemi için başvuran 2002-2020 tarihleri arasında mikrosefali tanısı alan olgular oluşturmuştur.

3.1.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 32 ve üstü GH’nda doğmuş olması
2. Doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi bilgilerinin mevcut olması
3. En az iki kez takibe gelmiş olmak
4. İlk 1 yaşta takibe alınmış olmak
5. Baş çevresi SDS değerinin -2 SDS altında olması

3.1.2. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Özel durum veya kronik hastalığı nedeniyle özel durum aşılması için takip ediliyor olmak
 2. 32. GH’nın altında doğmuş olmak
 3. Bir kez takibe gelmiş olmak
 4. Bir yaş sonrası takibe alınmış olmak
 5. Doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi bilgilerinin mevcut olmaması
- çalışmada dışlama kriteri olarak belirlendi (Şekil 3-1).

3.1.3. Kontrol grubu seçimi

1. Aynı çocuk sağlığı izlem polikliniğinde izlemleri yapılan, doğum tarihi vakanın doğum tarihine en yakın ve aynı cinsiyette olması
2. 32. GH’dan büyük doğmuş olması
3. Baş çevresi SDS değerinin -2 SDS üzerinde olması

Doğum tarihi vakanın doğum tarihine en yakın olan çocuklar bilgisayar kayıt numarası üzerinden tespit edildi. Bir vaka başına 2 kontrol olacak şekilde eşleştirme yapıldı.

3.2. Çalışmada kullanılan tanımlar:

Mikrosefali: Baş çevresi SDS değeri -2 SDS ve altında olması olarak tanımlandı. Hafif mikrosefali SDS değeri -2 SDS ve -3 SDS arasında olması; şiddetli mikrosefali ise SDS değerinin -3 SDS ve altında olması olarak tanımlandı.

Basık burun kökü, hipertelorizm, uzun filtrum, kısa filtrum, kulak kepçesi düşüklüğü, kulak kepçesi kıvrım anormalliği, geniş alın, epikantal kıvrım dismorfik bulgu olarak kabul edildi.

SGA, gebelik haftasına göre doğum ağırlığının 10 persentilin altında olması olarak tanımlandı.

Baş çevresi SDS değerinin izlemde -2 SDS'nin üzerine çıkması düzelme olarak değerlendirildi.

Beyin MRG'de patolojik bulgu, nöromotor retardasyon, epilepsi varlığının hepsi "nörolojik sorun varlığı" ana başlığı altında toplandı.

Gebelik döneminde yapılan USG'lerde organ veya sistemlere ait anormallik varlığı fetal USG'de sorun olarak kabul edildi.

Baş çevresi, boy ve kilo ölçümleri ile SDS hesaplandı. Otuz yedi GH'dan sonra doğan bebeklerde Türk çocukları için Olcay Neyzi (Neyzi) ve ark.'nın oluşturduğu büyüme eğrileri kullanıldı ve SDS hesaplandı. SDS hesaplaması için Çocuk Endokrin ve Diyabet Derneği tarafından oluşturulan ve resmi sitelerinde erişime açık olan "Oksoloji" uygulaması kullanıldı (Erişim: <https://www.ceddcozum.com/Home/Change?LanguageAbbreviation=tr>). DSÖ 'ye göre baş çevresi, kilo ve boy SDS değerleri hesaplandı. Bu amaçla WHO Anthro version 3.2.2.1 programı kullanıldı). HÖKM'ye göre SDS hesaplamak için "Oksoloji" uygulaması, INTERGROWTH-21'e göre SDS hesaplamak için "INTERGROWTH-21st Applications and Calculators" (Erişim: <https://intergrowth21.tghn.org/intergrowth-21st-applications/>) uygulaması kullanıldı.

Otuz yedi GH'dan küçük doğan bebeklerin baş çevreleri, kilo ve boy SDS'leri Fenton'a göre hesaplandı. "Oksoloji" uygulamasındaki Fenton hesaplama aracı bu amaçla kullanıldı.

3.3. Çalışmada toplanan veriler:

Vakalar için aşağıdaki bilgiler kaydedildi:

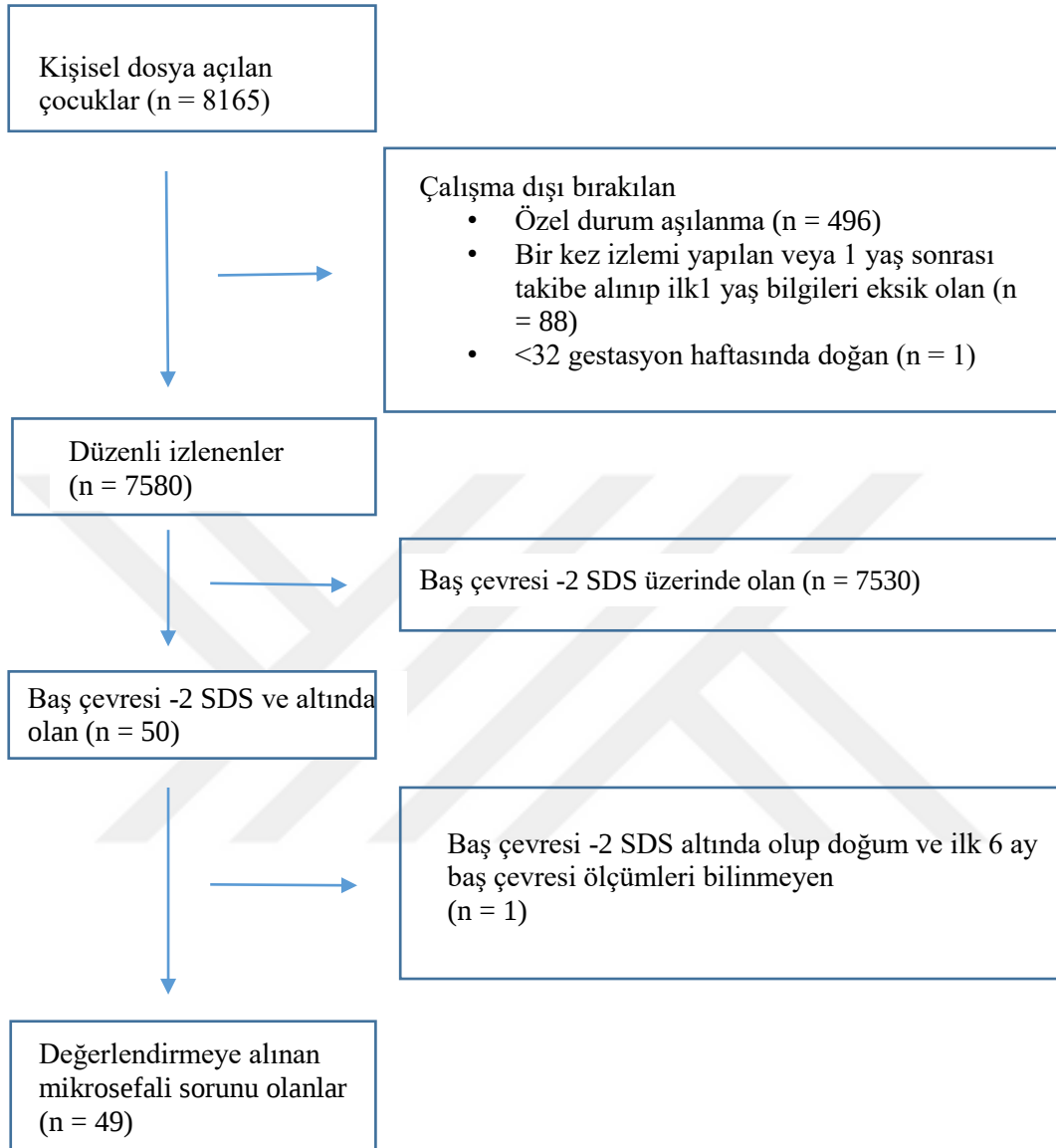
- Tanı (Primer/sekonder, hafif/şiddetli mikrosefali)
- Sekonder mikrosefali tespit edilen ay
- Cinsiyet
- Anne yaşı
- Anne eğitim durumu (İlköğretim (≤ 5 yıl), ortaöğretim (6-11 yıl), lisans ve üzeri (≥ 12 yıl))
- Anne baş çevresi ve anne boyu
- Baba yaşı
- Baba eğitim durumu (İlköğretim (≤ 5 yıl), ortaöğretim (6-11 yıl), lisans ve üzeri (≥ 12 yıl))
- Baba baş çevresi ve baba boyu
- Akraba evliliği
- Ailede mikrosefali varlığı
- Neyzi'ye göre Doğum ağırlığı (DA), Doğum boyu (DB) ve Doğum baş çevresi (DBç) ve SDS değerleri
- HÖKM'ye göre DA, DB ve DBç SDS değerleri
- DSÖ'ye göre DA, DB ve DBç SDS değerleri
- INTERGROWTH-21'e göre DA, DB ve DBç SDS değerleri
- Doğum yeri
- Doğum şekli
- Gestasyon haftası (GH)
- Doğum yaşına göre düşük doğum ağırlığı (Small for gestational age (SGA)) varlığı
- Çoğul gebelik varlığı
- İn vitro fertilizasyon (IVF) olup olmadığı
- Erken membrane rüptürü (EMR) varlığı
- Annede kalp hastalığı varlığı
- Annede hipertansiyon (HT) varlığı
- Annede diyabetes mellitus (DM) varlığı
- Annede gestasyonel diyabet mellitus (GDM) varlığı
- Oligohidramnios, polihidramnios varlığı

- Gebelikte yapılan tarama ve patolojik durum varlığı
- Gravida ve parite
- Fetal USG'de sorun varlığı
- Annede preeklampsi varlığı
- Annede diğer kronik hastalık varlığı
- Annede gebelikte TORCH dışı enfeksiyon varlığı
- Anenin sigara kullanımı
- Anenin teratojen maruziyeti (sigara, alkol, ilaç, annede fenilketonüri)
- Gebelikte TORCH öyküsü
- Perinatal asfiksi öyküsü
- Yenidoğan döneminde hastaneye yatış olup olmadığı
- Yenidoğan döneminde görülen komplikasyonlar
- Kraniyal ultrasonografi (USG) sonucu
- Nörolojik sorun varlığı
- MRG sonucu
- Eşlik eden epilepsi varlığı
- Metabolik tetkikler (İdrarda organik asit (İOA) tetkiki, kan amino asitleri (KAA) tetkiki, Ardışık kütle spektrofotometrisi (Tandem mass spectrophotometry =TANDEM MS)
- KKH /Ekokardiyografi (EKO) bulgusu
- Dismorfik bulgu varlığı
- Genetik inceleme sonucu
- Mikrosefalide düzelme olup olmadığı, düzelme varsa kaçınıcı ayda düzelme olduğu
- Baş tutma zamanı
- Desteksiz oturma zamanı
- Yürüme zamanı
- Görmenin değerlendirilmesi
- İşitmenin değerlendirilmesi
- Kraniyosinostoz varlığı

Varsa ek hastalıklar ve anomaliler her olgu için kaydedildi.

3.4 İstatistiksel yöntem

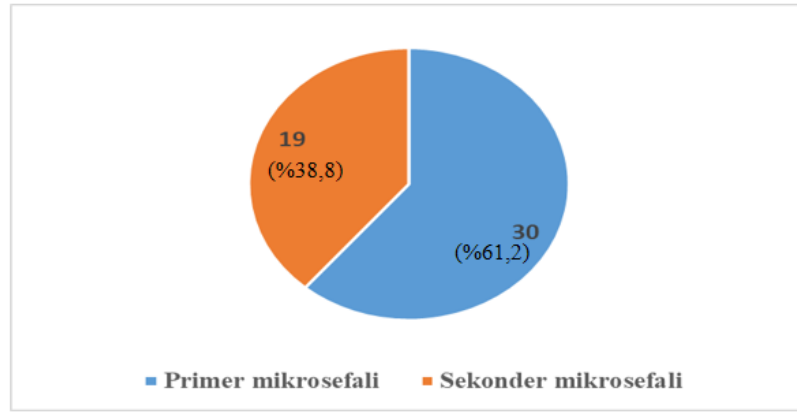
İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare ve Fisher Exact Test ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, normal dağılım gösteren değişkenler (parametrik) iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız T Testi kullanıldı. Mikrosefali varlığını etkileyen faktörler İkili Lojistik Regresyon ile incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Neyzi ile HKÖM, DSÖ ve INTERGROWTH-21 arasındaki mikrosefali tanısı koyma uyumlarına Kappa Uyum Analizi ile bakıldı. Kappa değeri 0,00-0,20 düşük veya önemsiz uyum; 0.21-0.40 düşük orta düzeyde uyum; 0,41-0,60 orta derecede uyum; 0,61-0,80 iyi derecede uyum ve 0,81-1,00 mükemmel uyum olarak kabul edildi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.



Şekil 3-1: Vaka seçimi akış şeması

4. BULGULAR

Çalışmamız Aralık 2019 –Aralık 2020 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Sosyal Pediatri Bilim Dalı, ÇSİP’de yürütüldü. Çalışmada Ocak 2002 - Haziran 2020 tarihleri arasında kişisel sağlık dosyası oluşturulan, birden fazla sayıda izlem için kliniğe gelen, 32. GH’dan büyük 49 mikrosefalisi olan çocuk ile yaş ve cinsiyet uyumlu 98 çocuk kontrol grubu olmak üzere toplam 147 çocuğun verisi değerlendirildi. Mikrosefalisi olanların 30’u (%61,2) primer mikrosefali; 19’u (%38,8) sekonder mikrosefali idi (Şekil 4-1). Sekonder mikrosefalisi olanlarda ortalama tanı yaşı 2 ay (min-max= 1.00-12.00) idi.



Şekil 4-1: Mikrosefali vakalarının dağılımı

4.1. Sosyodemografik özellikler

Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik verileri karşılaştırıldığında cinsiyet ve akraba evliliği açısından gruplar arasında fark saptanmadı. Vaka grubunda anne ve baba yaşının daha genç olduğu, kontrol grubundaki anne ve babaların eğitim sürelerinin daha fazla olduğu gözlemlendi ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-1-1). Vaka grubu kendi içinde karşılaştırıldığında primer ve sekonder vakalar arasında sosyodemografik özellikler açısından anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4-1-2). Baba ve anne baş çevresi ve boy ölçümleri yalnızca 2 kişisel veri dosyasında kaydedilmiş olduğundan değerlendirmeye alınmadı. Ailede mikrosefali varlığı vaka grubunda 6 vakada mevcuttu bunun 4’ü primer, 2’si sekonder vakaydı ve vakaların hepsinde hafif mikrosefali olup nörolojik bulgu yoktu.

Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 4-1-1’de, primer ve sekonder vakaların sosyodemografik özellikleri Tablo 4-1-2’de gösterilmiştir.

Tablo 4-1-1: Vaka ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri

	Vaka	Kontrol	p
Cinsiyet			
Kız (n/%)	30 (%61,22)	58(%59,18)	0,812*
Erkek (n/%)	19(%38,78)	40(%40,82)	
Anne yaşı			
Ortanca(min-maks)	28,00(20,00-46,00)	32,50(18,00-46,00)	0,023**
Ortalama(±SS)	29,57(±5,80)	31,54(±5,48)	
Baba yaşı			
Ortanca(min-maks)	32,00(24,00-49,00)	34,00(21,00-52,00)	0,044**
Ortalama(±SS)	33,12(±5,77)	34,54(±5,93)	
Anne eğitim düzeyi			
≤ 5 yıl	12(%24,49)	16(%16,32)	0,045*
6-11 yıl	27(%55,10)	42(%42,85)	
≥ 12 yıl	10(%20,41)	40(%40,82)	
Baba eğitim düzeyi			
≤ 5 yıl	14(%28,57)	12(%12,24)	0,023*
6-11 yıl	22(%44,90)	43(%43,88)	
≥ 12 yıl	13(%26,53)	43(%43,88)	
Akraba evliliği			
Var	6(%12,24)	6(%6,12)	0,201*
Yok	43(%87,76)	92(%93,88)	

*Pearson Ki-Kare Testi, **Mann Whitney U

Tablo 4-1-2: Primer ve sekonder vakaların sosyodemografik özellikleri

	Primer (n=30)	Sekonder (n=19)	P
Cinsiyet			
Kız ((%))	16(%53,32)	14(%73,68)	0,154*
Erkek (%)	14(%46,67)	5 (%26,32)	
Anne yaşı			
Ortanca(min-maks)	28,00(20,00-46,00)	29,00(22,00-40,00)	0,734**
Ortalama(±SS)	29,53(±6,22)	29,63(±5,27)	
Baba yaşı			
Ortanca(min-maks)	31,00(24,00-49,00)	32,00(26,00-45,00)	0,967**
Ortalama(±SS)	33,43(±6,53)	32,63(±4,47)	
Anne eğitim düzeyi(%)			
≤5 yıl	5(%16,67)	7(%36,84)	0,215***
6-11 yıl	18(%60,00)	9(%47,37)	
≥12 yıl	7(%23,33)	3(%15,79)	
Baba eğitim düzeyi			
≤5 yıl	7(%23,33)	7(%36,84)	0,537***
6-11 yıl	15(%50,00)	7(%36,84)	
≥12 yıl	8(%26,67)	5(%26,32)	
Akraba evliliği			
Var	3 (%10)	3(%15,80)	0,665***
Yok	27(%90)	16(%85,20)	

*Ki-Kare Testi, **Mann Whitney U, ***Fisher Exact Testi

4.2 Vaka ve kontrol gruplarının doğum ile ilgili özellikler

Tüm gruplarda DA, DB, DBç SDS değerleri term doğanlar için Neyzi, DSÖ, HKÖM ve INTERGROWTH-21'e göre ve preterm doğanlar için (vaka grubunda n=2; 1 vaka primer ve 1 vaka sekonder, kontrol grubunda n=12) Fenton eğrisi ve INTERGROWTH-21'e göre hesaplandı. Vakalar için Neyzi ile HKÖM, DSÖ ve INTERGROWTH-21 arasındaki uyuma bakıldı. Neyzi'ye göre 29 çocukta primer mikrosefali varken HKÖM verilerine göre 18, DSÖ verilerine göre 17, INTERGROWTH-21 verilerine göre 8 çocukta mikrosefali vardı. Neyzi ile HKÖM ve DSÖ arasında orta derecede uyum bulunurken, Neyzi ile INTERGROWTH-21 arasında uyum bulunamadı. Bu nedenle çalışma verilerinin analizinde Neyzi'ye göre SDS değerleri temel alındı. Büyüme eğrilerindeki uyum Tablo 4-2-1'de gösterilmiştir.

Tablo 4-2-1: Primer mikrosefalilerde büyüme eğrileri uyum değerlendirmesi

	Neyzi'ye göre mikrosefali var (n=29)	κ	P
HKÖM'ye göre			
Var	16	0,494	<0,001
Yok	13		
DSÖ'ye göre			
Var	17	0,485	<0,001
Yok	12		
INTERGROWTH-21'e göre			
Var	8	0,186	0,053
Yok	21		

κ: kappa testi

Tüm çocukların hastanede doğduğu, vaka ve kontrol gruplarının doğum şekilleri arasında fark olmadığı saptandı. Kontrol grubuna göre vaka grubunun GH daha erken, DA ve DB daha küçük ve SGA doğum öyküsü daha fazla idi ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-2-2). Vaka grubunda 2 (1 primer; 1 seknder), kontrol grubunda 12 preterm doğum öyküsü mevcuttu. Vaka grubu kendi içinde karşılaştırıldığında doğum yeri ve doğum şekilleri arasında fark saptanmadı. Primer vakalarda sekonder vakalara göre GH'nın daha erken, DA ve DB'nin daha küçük ve SGA doğum öyküsünün daha fazla olduğu ve farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4-2-3).

Tablo 4-2-2: Vaka ve kontrol gruplarının doğum özellikleri

	Vaka	Kontrol	P
Doğum yeri			
Özel hastane(n(%))	9(%19,15)	26(%26,53)	0,404*
Devlet hastanesi(n(%))	1(%2,13)	0(%0,00)	
Eğitim ve araştırma hastanesi(n(%))	1(%2,13)	2(%2,04)	
Üniversite hastanesi(n(%))	36(%76,60)	70(%71,43)	
Doğum şekli (n(%))			
NSD	16(%32,65)	35(%35,71)	0,713**
C/S	33(%67,35)	63(%64,29)	
GH (hafta)			
Ortanca(min-maks)	38,00(36,00-41,00)	38,00(34,00-41,00)	0,021***
Ortalama(±SS)	37,84(±0,92)	38,30(±1,56)	
DA(g)			
Ortalama(±SS)	2504,29(±466,22)	3187,30(±512,64)	<0,001****
Ortanca(min-maks)	2500(1320-3820)	3255(1700-1280)	
SDS(±SS)	-1,98(±1,12)	0,26(±0,907)	<0,001****
DB (cm)			
Ortanca(min-maks)	45,50(38,00-54,00))	49,00(42,00-55,00)	<0,001***
SDS(±SS)	-1,95±1,27	-,27±,75	
SGA (n(%))			
Var	36(%73,47)	13(%13,27)	<0,001**
Yok	13(%26,53)	85(86,73)	

*Fisher Exact Test **Ki-Kare Testi, ***Mann Whitney U Testi, ****Bağımsız T Testi

Tablo 4-2-3: Primer ve sekonder vakalarının doğum özellikleri

	Primer	Sekonder	p*
Doğum yeri			
Özel hastane(n(%))	4(%14,29)	5(%26,32)	
Devlet hastanesi(n(%))	1(%3,57)	0(%0,00)	
Eğitim ve araştırma hastanesi(n(%))	0(%0,00)	1(%5,26)	0,381*
Üniversite hastanesi(n(%))	23(%82,14)	13(%68,42)	
Doğum şekli (n(%))			
NSD	8(%26,67)	8(%42,11)	
C/S	22(%73,33)	11(%57,89)	0,261**
GH (hafta)			
Ortanca(min-maks)	38,00(36,00-39,00)	38,00(36,00-41,00)	0,013***
Ortalama(±SS)	37,57(±0,62)	38,26(±1,15)	
DA (g)			
Ortalama(±SS)	2317,33(±411,06)	2799,47(±396,45)	<0,001****
Ortanca(min-maks)	2315(1320-3080)	2620(2340-3820)	
SDS(±SS)	-2,44(±0,99)	-1,25(±0,91)	<0,001***
DB (cm)			
Ortalama(±SS)	44,62(±2,58)	47,29(±2,79)	
Ortanca(min-maks)	45,00(38,00-50,00)	46,50(44,00-54,00)	<0,004***
SDS(±SDS)	-2,42(±1,16)	-1,05(±1,24)	<0,001***
SGA (n(%))			
Evet	26(%86,67)	10(%52,63)	
Hayır	4(%13,33)	9(%47,37)	0,018*

*Fisher Exact Testi, ** Ki-Kare Testi,***Mann Whitney U Testi, ****Bağımsız T Testi

4.3 Annelerin prenatal ve perinatal öyküsü

Vaka ve kontrol gruplarındaki annelerin prenatal ve perinatal öyküsü karşılaştırıldığında çoğul gebelik, IVF gebelik, EMR varlığı, annede kalp hastalığı, annede HT varlığı, annede DM varlığı, anneden GDM varlığı, oligohidramnios veya polihidramnios varlığı, gebelikte yapılan taramalarda sorun varlığı, gravida ve parite açısından fark gözlenmedi. Ancak kontrol grubuna göre vaka grubunda gebelikte fetal USG'de sorun ve preeklampsi varlığının daha fazla olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-3-1 ve Tablo 4-3-2). Annede kronik hastalık varlığı incelendiğinde vaka grubunda 2 annede hipotirodi, 1 annede MTHFR mutasyon taşıyıcılığı olup kontrol grubunda 4 annede hipotirodi, 2 annede epilepsi, 1 annede myastenia gravis, 1 annede romatizmal hastalık varlığı ve 1 annede talasemi minör olduğu saptandı. Annenin gebelikte geçirdiği TORCH dışı diğer enfeksiyonlar araştırıldığında vaka grubunda 2 annede, kontrol grubunda 7 annede gebelikte idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olduğu, kontrol grubunda 1 annede genital Human papilloma virüs

(HPV) enfeksiyonu olduğu saptandı ancak gruplar arasında fark anlamlı bulunmadı. Vaka grubu kendi içinde karşılaştırıldığında çoğul gebelik, IVF gebelik, EMR varlığı, annede kalp hastalığı, annede HT varlığı, annede DM varlığı, anneden GDM varlığı, oligohidramnios veya polihidramnios varlığı, gebelikte yapılan taramalarda sorun varlığı, gravida ve parite, anneden diğer kronik hastalık ve geçirilen diğer enfeksiyonlar açısından fark gözlenmezken annede preeklampsi varlığı primer mikrosefali vakalarında sekonder vakalara göre daha fazla idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-3-3 ve Tablo 4-3-4). Primer vakalarda sekonderlere göre annede GDM varlığı daha fazla olsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4-3-3)

Tablo 4-3-1: Vaka ve kontrol gruplarındaki annelerin prenatal ve perinatal özellikleri-1

	Vaka	Kontrol	p
Çoğul gebelik (n(%))			
Evet	3(%6,12)	2(%2,04)	0,334*
Hayır	46(93,88)	96(%97,96)	
IVF (n(%))			
Evet	4(%8,16)	5(%5,10)	0,482*
Hayır	45(%91,84)	93(%94,90)	
EMR (n(%))			
Var	2(%4,08)	3(%3,06)	1,000*
Yok	47(%95,92)	95(%96,94)	
Annede HT (n(%))			
Var	7(%14,29)	6(%6,12)	0,100**
Yok	42(%85,71)	92(%93,88)	
Annede DM (n(%))			
Var	1(%2)	0(%0)	0,333*
Yok	48(%98)	98(%100)	
Annede GDM (n(%))			
Var	6(%12,24)	6(6,21)	0,201**
Yok	43(%87,76)	92(%92,88)	
Gebelikte taramalarda sorun (n(%))			
Var	4(%8,16)	5(%5,10)	0,477*
Yok	44(%91,84)	93 (%94,90)	

* FisherExact Test ** Pearson Ki-Kare Testi

Tablo 4-3-2: Vaka ve kontrol gruplarındaki annelerin prenatal ve perinatal özellikleri-2

	Vaka	Kontrol	p
Gravida			
Ortalama ($\pm$ SDS)	1,86 ($\pm$ 1,12)	1,70($\pm$ 0,94)	0,614*
Ortanca (min-maks)	1(1-5)	1(1-6)	
Parite			
Ortalama ($\pm$ SDS)	1,63($\pm$ 0,86)	1,54($\pm$ 0,71)	0,768*
Ortanca (min-maks)	1(1-4)	1(1-4)	
Fetal USG (n(%))			
Normal	38(%79,17)	92(%93,88)	0,008**
Anormal	10(%20,83)	6(%6,12)	
Annede preeklampsi (n(%))			
Var	7(%14,29)	4(%4,08)	0,042***
Yok	42(%85,71)	94(%95,92)	
Oligohidramnios (n(%))			
Var	4(%8,16)	2(%2,04)	0,096***
Yok	45(%91,84)	96(%97,96)	
Polihidramnios (n(%))			
Var	3(%6,12)	2(%2,04)	0,334***
Yok	46(%93,88)	96(%97,96)	
Annede diğer kronik hastalık varlığı (n(%))			
Var	3(%6,12)	8(%8,20)	0,752***
Yok	46(%93,88)	90(%91,80)	
Annenin gebelikte geçirdiği diğer enfeksiyon[¶] (n(%))			
Var	2(%4,08)	8(%8,16)	0,497***
Yok	47(%95,92)	90(%91,84)	

*Mann Whitney U Testi, ** Ki Kare Testi, ***Fisher Exact Testi [¶]TORCH dışı

Tablo 4-3-3: Primer ve sekonder vakalardaki annelerin prenatal ve perinatal özellikleri-1

	Primer	Sekonder	p*
Çoğul gebelik (n(%))			
Evet	2(%6,70)	1(%5,30)	1,000
Hayır	28(93,30)	18(%94,70)	
IVF (n(%))			
Evet	3(%10,00)	1(%5,30)	1,000
Hayır	27(%90,00)	18(%94,70)	
EMR (n(%))			
Var	0(%0,00)	2(%10,50)	0,145
Yok	30(%100)	17(%89,50)	
Annede HT (n(%))			
Var	5(%16,70)	2(%10,50)	0,691
Yok	25(%83,30)	17(%89,50)	
Annede DM (n(%))			
Var	0(%0,00)	1(%5,30)	0,388
Yok	30(%100)	18(%94,70)	
Annede GDM (n(%))			
Var	6(%20,00)	0(%0,00)	0,069
Yok	24(%80,00)	19(%100,00)	
Gebelikte taramalarda sorun (n(%))			
Var	4(%13,30)	0(%0,00)	0,148
Yok	26(%86,70)	19(%100,00)	

*Fisher Exact Testi

Tablo 4-3-4: Primer ve sekonder vakalardaki annelerin prenatal ve perinatal özellikleri-2

	Primer	Sekonder	p*
Gravida			
Ortalama ($\pm$ SDS)	1,90 ($\pm$ 1,24)	1,79($\pm$ 0,92)	0,920*
Ortanca(min-maks)	1(1-5)	2(1-4)	
Parite			
Ortalama ($\pm$ SDS)	1,57($\pm$ 0,86)	1,74($\pm$ 0,87)	0,381*
Ortanca (min-max)	1(1-4)	2(1-4)	
Fetal USG (n(%))			
Normal	24(%80,00)	14(%73,70)	0,606**
Anormal	6(%20,00)	5(%26,30)	
Annede preeklampsi (n(%))			
Var	7(%23,30)	0(%0,00)	0,034***
Yok	23(%76,70)	19(%100,00)	
Oligohidramnios (n(%))			
Var	3(%10,00)	1(%5,26)	1,000****
Yok	17(%90,00)	18(%94,74)	
Polihidramnios (n(%))			
Var	0(%0,00)	3(%15,80)	0,053****
Yok	30(%100,00)	16(%84,20)	
Annede diğer kronik hastalık varlığı (n(%))			
Var	2(%6,70)	1(%5,30)	1,000****
Yok	28(%93,30)	18(%94,70)	
Annenin gebelikte geçirdiği diğer enfeksiyon[¶] (n(%))			
Var	1(%3,30)	1(%5,30)	1,000****
Yok	29(%96,70)	18(%94,70)	

*Mann Whitney U Testi **Ki-Kare Testi, *** Fisher Exact Testi [¶] TORCH dışı

Anneden sigara kullanımı bilgisi vaka grubunda 21 olguda mevcut olup bunların 18'inde maruziyetin olmadığı, 3'ünde ise gebeliğin ilk trimesterinde haftada 1-2 gün olarak maruziyet olduğu saptandı. Üç annenin birinin bebeğinde primer mikrosefali, ikisinde sekonder mikrosefali saptandı. Ancak tüm vakalarda ve kontrol gruplarında veriler mevcut olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırılıp değerlendirmeye alınmadı.

Annede teratojen (alkol, ilaç, annede fenilketonüri gib maruziyeti ile ilgili veri olmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Annede TORCH enfeksiyonu varlığı açısından 1 hastada postnatal CMV enfeksiyonu saptanması dışında veri olmadığından gruplar karşılaştırılmadı. CMV enfeksiyonu saptanan vakada sekonder mikrosefali mevcuttu.

4.4. Vaka ve kontrol gruplarının postnatal öyküsü

Vaka ve kontrol gruplarının postnatal öyküsü ve yapılan ileri tetkikleri değerlendirildiğinde hem kontrol grubu hem de vaka grubunda birer vakada asfiksi öyküsü olduğu saptandı. Her iki vakanın mekonyumlu doğum öyküsü mevcuttu. Mikrosefali grubunda asfiksi olan vakada sekonder mikrosefali olduğu saptandı. Asfiksi öyküsü açısından vaka ve kontrol ve vakaların kendi içinde istatistiksel anlamlılık yoktu.

Vaka grubunda 18 (%36,73) bebeğin hastaneye yatış anamnezi olduğu, kontrol grubunda ise hastaneye yatan bebek olmadığı saptandı. Hastaneye yatan mikrosefali vakalarından 9'u primer, 9'u sekonder mikrosefali vakasıydı. Yatış nedenleri KKH, trakeoözefageal fistül varlığı, asfiksi, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, ailede kardeş ölüm öyküsü olmasıydı. Yenidoğan döneminde sorunlar (hipoglisemi, epilepsi, solunum sıkıntısı) varlığı açısından gruplar arasında fark gözlenmedi ($p=0,337$).

Kraniyal USG vaka grubunda 18 çocukta yapılmıştı. Bunlardan 2'sinde anormal bulgu mevcuttu. Nörolojik sorun varlığı vaka grubunda daha fazla idi ve kontrol grubuna göre fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4-4-1). Vaka grubunda 8 çocukta, kontrol grubunda 2 çocukta nörolojik sorun varlığı kaydedildi. Nörolojik sorun olanların 5'inde patolojik MRG sonucu vardı. Patolojik MRG sonuçlarının hepsi vaka grubunda olup bunların 2'si primer 3'ü sekonder vaka grubundaydı. Patolojik görüntüleme bulguları şu şekildeydi: Serebral hipoplazi, vermis hipolazisi, hidrocefali, korpus kallozum agenezisi, ince korpus kallosum, periventriküler subkortikal iskemi alanları, lateral ventriküllerde genişleme. Kontrol grubunda epilepsi hastalığı tanısı alan yokken vaka grubunda 1 tane primer; 1 tane de sekonder olmak üzere 2 vakada epilepsi mevcuttu. Nörolojik sorun varlığı primer ve sekonder vakalar arasında istatistiksel olarak farklı değildi (Tablo 4.4.2).

Vaka grubunda yapılan metabolik tetkikler incelendiğinde vaka grubunda İOA 7 çocukta, KAA 3 çocukta istenmişti ve sonuçlarında patolojik bulgu yoktu. TANDEM MS'de 14 vakanın 1'inde anormal sonuç vermişti ve vakanın ileri değerlendirilmesinde metabolik hastalık tanısı almadığı saptanmıştı.

KKH vaka ve kontrol grupları arasında değerlendirildiğinde vaka grubunda KKH varlığı kontrol grubuna göre daha fazla idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-4-1). KKH'nın tanıları şu şekildeydi: Aort koarktasyonu (n=1), ventriküler septal defekt (VSD) (n=5), atriyal septal defekt (ASD) (n=4), pulmoner stenoz (PS) (n=1), büyük arter transpozisyonu (BAT) (n=2), tek ventikül (n=1), brakiosefalik arter ve subklavian arter anomalisi (n=1), dektrokardi (n=1), fallot tetralojisi (n=1), patent foramen ovale (n=4), patent ductus arteriosus (n=2), sol sağ şant (n=1), persistan vena kava superior (n=1), supra ventriküler aort stenozu (n=1). Kontrol grubundaki 2 vakadan biri VSD, diğeri sekondum ASD vakaları idi. KKH varlığı açısından primer ve sekonder vakalar arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 4-4-2).

Dismorfik bulgu varlığı vaka grubunda kontrol grubuna göre daha fazla idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 4-4-1). Primer ve sekonder vakalar arasında dismorfik bulgu açısından anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4-4-2). Dismorfik bulgusu olup genetik tanısı olan vaka grubunda 2, kontrol grubunda 1 vaka bulunmaktaydı. Vaka grubundaki tanı alanlar Di George Sendromu ve Williams sendromu; kontrol grubunda ise Down sendromu idi.

Tablo 4-4-1: Vaka ve kontrol gruplarının postnatal patolojik bulguları

	Vaka	Kontrol	p*
Nörolojik sorun varlığı (n(%))			
Var	8(%16,33)	2(%2,04)	0,002
Yok	41(%83,67)	96(%97,96)	
KKH varlığı (n(%))			
Normal	32(%65,31)	95(%97,94)	<0,001
Anormal	17(%34,69)	2(%2,06)	
Dismorfik bulgu varlığı (n(%))			
Var	14(%28,57)	2(%2,04)	<0,001
Yok	35(%71,43)	96(%97,96)	

*Fischer-Exact Test

Tablo 4-4-2: Primer ve sekonder vakaların postnatal patolojik bulguları

	Primer	Sekonder	p*
Nörolojik sorun varlığı (n(%))			
Var	3(%10,00)	5(%26,32)	0,233*
Yok	27(%90,00)	14(%73,68)	
KKH varlığı (n(%))			
Normal	20(%66,67)	12(%63,16)	0,801**
Anormal	10(%33,33)	7(%36,84)	
Dismorfik bulgu varlığı (n(%))			
Var	9(%30,00)	5(%26,32)	0,781**
Yok	21(%70,00)	14(%73,68)	

*Fischer-Exact Test **Ki-Kare Testi

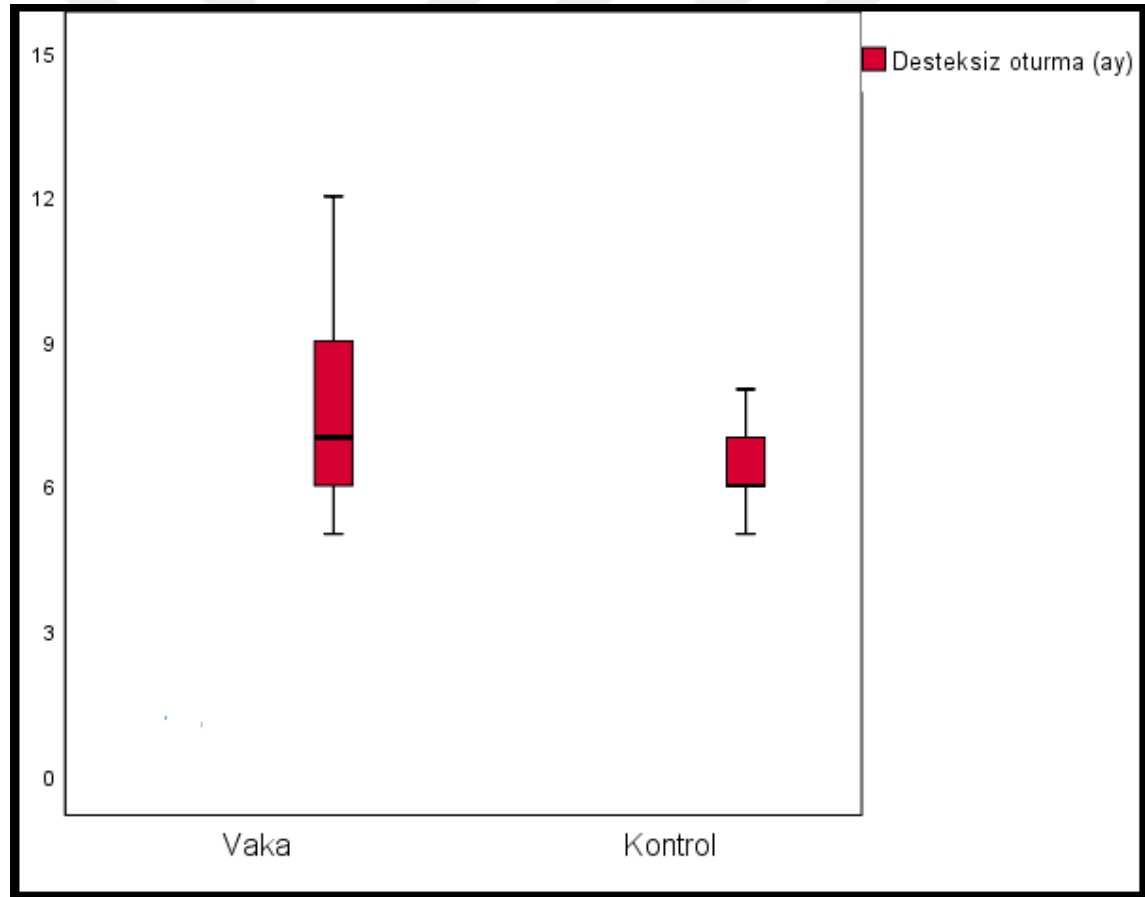
4.5. Vaka ve kontrol gruplarının motor gelişim özellikleri

Vaka ve kontrol gruplarının motor becerileri kazanma yaşları kıyaslandığında baş tutma ve yürüme becerisi kazanma yaşları arasında fark yokken ve desteksiz oturma becerilerinin vaka grubunda kontrol gruba göre daha geç olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo4-5-1). Vaka grubu kendi içinde karşılaştırıldığında motor gelişim becerileri arasında anlamlı fark gözlenmedi (Tablo 4-5-2). Vaka grubunda 5 çocuk özel eğitim alırken kontrol grubunda özel eğitim alanlar yoktu. Vaka grubu hendi içinde değerlendirildiğinde özel eğitim alanların 2'si primer, 3'ü sekonder vakasıydı.

Tablo 4-5-1: Vaka ve kontrol gruplarının motor gelişim özellikleri

	Vaka	Kontrol	p*
Baş tutma (ay)	(n=44)	(n=95)	
Ortanca (min-maks)	2,00 (1,00-12,00)	1,50 (1,00-4,00)	0,195
Desteksiz oturma (ay)	(n=36)	(n=92)	
Ortanca (min-maks)	7,00 (5,00-12,00)	6,00 (5,00-9,00)	<0,001
Yürüme (ay)	(n=31)	(n=91)	
Ortanca(min-maks)	12,00 (9,00-36,00)	12,00 (8,00-18,00)	0,180

* Mann Whitney U Testi

**Şekil 4-5-1: Vaka ve kontrol gruplarının motor gelişim özellikleri**

Tablo 4-5-2: Primer ve sekonder vakaların postnatal motor gelişim

	Primer	Sekonder	P*
Baş tutma (ay)	n=27	n=17	
Ortanca (min-maks)	1,50 (1,00-7,00)	2,00 (1,00-12,00)	0,841
Desteksiz oturma (ay)	n=22	n=14	
Ortanca (min-maks)	7,00 (5,00-11,00)	7,70(6,00-12,00)	0,180
Yürüme (ay)	n=20	n=11	
Ortanca(min-maks)	12,00(9,00-24,00)	17,00(11,00-36,00)	0,072

* Mann Whitney U Testi

4.6. Mikrosefali olanların diğer özellikleri

Vaka grubunda işitmenin değerlendirildiği 24 vakadan 1'inde anormal bulgu saptanırken diğerlerinde özellik saptanmadığı kaydedildi. Görmenin değerlendirildiği 19 vakadan 2'inde anormal bulgu varken diğerlerinde patolojik bulgu saptanmadığı bulundu.

Vaka ve kontrol gruplarında kraniyosinostoz saptanmadı. Vaka grubundan 1 çocukta pozisyonel brakiosefali saptanmış olup takibinde düzelme olduğu görüldü.

4.7. Hafif ve şiddetli mikrosefali vakalarının özellikleri

Vaka grubu baş çevresi SDS değeri -2 SDS ile -3 SDS arasında olan hafif vakalar ve -3 SDS ve altında olan şiddetli vakalar ayrıca değerlendirildi. Buna göre şiddetli vakalarda hafif vakalara göre kız cinsiyet, fetal USG'de sorun olması daha fazla, hafif vakalarda DA ve DB şiddetli vakalara göre daha büyüktü ve ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4-7-1, Tablo 4-7-2, Tablo 4-7-3, Tablo 4-7-4). Motor gelişim açısından hafif ve şiddetli mikrosefali vakaları arasında anlamlı fark gözlenmedi. Başlangıç zamanına göre primer vakaların 24'ü; sekonder vakaların 16'sı olmak üzere toplam 40 vaka hafif mikrosefali vakalarıydı.

Tablo 4-7-1: Hafif ve şiddetli mikrosefali vakalarının sosyodemografik özellikleri

	Hafif	Şiddetli	p
Cinsiyet			
Kız(n(%))	21(%52,50)	9(%100)	0,008*
Erkek(n(%))	19(%47,50)	0(%0)	
Anne yaşı			
Ortanca(min-maks)	29(20-46)	26(22-36)	0,120**
Ortalama(±SDS)	30,15(±5,96)	27(±4,5)	
Baba yaşı			
Ortanca(min-maks)	32(27-49)	30(24-39)	0,960**
Ortalama(±SDS)	33,75(±5,69)	30,3(±5,65)	
Anne eğitim düzeyi(n(%))			
≤5 yıl	8(%20,0)	4(%44,4)	0,363*
6-11 yıl	23(%57,5)	4(%44,4)	
≥12 yıl	9(%22,5)	1(%11,1)	
Baba eğitim düzeyi(n(%))			
≤5 yıl	10(%25,0)	4(%44,4)	0,253*
6-11 yıl	20(%50,0)	2(%22,2)	
≥12 yıl	10(%25)	3(%33,3)	

*Fisher Exact Testi **Man Whitney U

Tablo 4-7-2: Hafif ve şiddetli mikrosefali vakalarının doğum özellikleri

	Hafif	Şiddetli	p
GH			
Ortanca(min-maks)	38(36-41)	37(37-39)	0,289*
Ortalama(±SDS)	37,9(±0,95)	37,56(±0,72)	
DA (g)			
Ortalama(±SDS)	2602,2(±415,5)	2068(±448,2)	0,003**
Ortanca(min-maks)	2525(1780-3820)	2100(1320-2620)	
DB (cm)			
Ortalama(±SDS)	46,4(±2,57)	42,3(±2,17)	<0,001*
Ortanca(min-maks)	46(41-54)	43(38-45)	
SGA			
Var(n(%))	27 (%67,5)	9 (%100)	0,089***
Yok(n(%))	13 (%32,5)	0 (%0)	

* Man Whitney U **Bağımsız T Testi ***Fisher Exact Testi

Tablo 4-7-3: Hafif ve şiddetli mikrosefali vakalarının prenatal ve postnatal özellikleri

	Hafif	Şiddetli	p*
Fetal USG			
Anormal(n(%))	5 (% 12,5)	6 (% 66,7)	0,002
Normal(n(%))	35 (% 87,5)	3 (% 33,3)	
Annede preeklampsi			
Var(n(%))	4 (% 10)	3 (% 33,3)	0,105
Yok(n(%))	36 (% 90)	6 (% 66,7)	

*Fisher Exact Testi

Tablo 4-7-4: Hafif ve şiddetli mikrosefali vakalarının postnatal patolojik bulguları

	Hafif	Şiddetli	P*
Nörolojik sorun varlığı			
Var(n(%))	5 (%12,5)	3 (%33,3)	0,151
Yok(n(%))	35 (%87,5)	6 (% 66,7)	
Kardiyak hastalık varlığı			
Var(n(%))	13 (% 32,5)	4 (% 44,4)	0,700
Yok(n(%))	27 (% 67,5)	5 (% 55,6)	
Dismorfik bulgu varlığı			
Var(n(%))	12 (% 30)	2 (% 22,2)	1,000
Yok(n(%))	28 (% 70)	7 (% 77,8)	

*Fisher Exact Test

Tablo 4-7-5: Hafif ve şiddetli mikrosefali motor gelişim özellikleri

	Hafif	Şiddetli	P*
Baş tutma (ay)	n = 35	n = 9	0,184
Ortanca (min-maks)	1,00(1,00-7,00)	2,00 (1,00-15,00)	
Desteksiz oturma (ay)	n = 31	n = 5	0,371
Ortanca (min-maks)	7,00 (5,00-12,00)	7,50 (6,50-9,00)	
Yürüme (ay)	n = 28	n = 3	0,204
Ortanca (min-maks)	12,00 (9,00-36,00)	12,00 (10,00-12,00)	

*Mann Whitney U

4.8. Mikrosefali vakalarında düzelme durumunun değerlendirilmesi

Vaka grubunda mikrosefalide düzelme olup olmadığı değerlendirildiğinde primer vakaların 19'unda, sekonder vakaların 7'sinde düzelme olduğu gözlemlendi. Düzelme olmayan grupta nörolojik sorun varlığı, KKH varlığı ve dismorfik bulgu varlığının daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Tablo 4-8-1). Düzelen vakaların 20'si SGA idi. Mikosefali ve SGA olup düzelenlerin 16'si primer, 4'ü sekonder vakaydı. Ortanca düzelme ayı hem primer hem de sekonder vakalarda 2. aydı. Düzelen ve düzelmeyen vakaların motor becerileri karşılaştırıldığında düzelen vakalarda baş tutma, desteksiz oturma ve yürüme becerilerini kazanma yaşlarının anlamlı olarak daha küçük olduğu saptandı (Tablo4-8-2).

Tablo 4-8-1: Düzelen ve düzelmeyen mikrosefali vakalarının özellikleri

	Mikrosefalide düzelme		
	Var	Yok	<i>p</i>
Cinsiyet			
Kız (n(%))	16(%61,50)	14(%60,90)	0,962*
Erkek(n(%))	10(%38,50)	9(%39,10)	
GH			
Ortanca(min-maks)	38(37-39)	38(36-41)	0,770**
Ortalama(±SDS)	37,77(±0,65)	37,91(±1,16)	
DA (g)			
Ortalama(±SDS)	2485(±394,95)	2526(±544,11)	0,196***
Ortanca(min-maks)	2520(1320-3120)	2480(1420-3820)	
DB (cm)			
Ortalama(±SDS)	45,53(±2,66)	45,78(±3,29)	0,354***
Ortanca(min-maks)	46(38-51)	45(40-54)	
SGA			
Yok(n(%))	6(%23,10)	7(%30,40)	0,560*
Var(n(%))	20(%76,90)	16(%69,60)	
Başlangıç zamanı			
Primer(n(%))	19(%63,30)	11(%36,70)	0,070*
Sekonder(n(%))	7(%36,80)	12(%63,20)	
Fetal USG			
Normal(n(%))	22(%84,60)	16(%69,60)	0,306****
Anormal(n(%))	4(%15,40)	7(30,40)	
Nörolojik sorun varlığı			
Var	0(%0)	8(%34,8)	0,001****
Yok	26((100)	15(%65,2)	
Kardiyak hastalık varlığı			
Var	3(%11,5)	14(%60,9)	0,001****
Yok	23(%88,5)	9(%39,1)	
Dismorfik bulgu			
Var(n(%))	1(%3,80)	13(%65,50)	
Yok(n(%))	25(%96,20)	10(%43,50)	<0,001****
Mikrosefali derecesi			
Hafif(n(%))	22(%55,00)	18(%45,00)	0,418***
Şiddetli(n(%))	5(%55,60)	4(%44,40)	

*Ki-Kare Testi **Mann Whitney U ***Bağımsız t testi ****Fischer-Exact Test

Tablo 4-8-2. Düzelen ve düzelmeyen vakalarda motor becerileri

	Mikrosefalide düzelme		P*
	Var (n=23)	Yok (n=21)	
Baş tutma (ay)			0,011
Ortanca (min-maks)	1,00(1,00-3,00)	2,50(1,00-12,00)	
Desteksiz oturma (ay)	(n=19)	(n=17)	0,025
Ortanca (min-maks)	7,00(5,00-8,00)	8,00(6,00-12,00)	
Yürüme (ay)	(n=19)	(n=12)	0,007
Ortanca (min-maks)	12,00(9,00-18,00)	16,50(11,00-36,00)	

*Mann Whitney U

4.9. Mikrosefali vakalarında risk faktörlerinin değerlendirilmesi.

Mikrosefali varlığını etkileyen faktörler incelendiğinde SGA olma durumu, baba yaşı, anne yaşı, anne eğitim düzeyi, baba eğitim düzeyi, GH, anneden preeklampsisi varlığı, nörolojik sorun varlığı ile mikrosefali olma durumu arasında ilişkiyi inceleyen model oluşturuldu. Nagelkerke'ye göre kurulan regresyon modelindeki bağımsız değişkenler mikrosefali varlığının %46'sını açıklamaktaydı. Oluşturulan model ile SGA olma mikrosefali varlığını 17,16, nörolojik sorun varlığı ise 9,65 kat artırmaktadır (Tablo 4-9-1). İncelenen diğer parametreler mikrosefali riskini artıran faktör olarak değerlendirilmedi.

Tablo 4-9-1: Mikrosefali varlığını etkileyen faktörler

	B	SE	P	AOR	95% CI for AOR	
					Lower	Upper
SGA	2,832	0,48	<0,001	17,162	6,297	46,772
Nörolojik sorun varlığı	2,18	0,978	0,034	9,65	1,190	78,303

Binary Logistic Regresyon (A.O.R: Adjusted Odds Ratio)

5. TARTIŞMA

Çocuk sağlığı izlemi sırasında mikrosefali saptanan çocuklarda risk faktörlerinin ve mikrosefali varlığının gelişim üzerine etkilerinin değerlendirilmesini amaçlayan bu çalışmada mikrosefalisi olan çocuklarda anne yaşı ve baba yaşının daha genç olduğu, GH, DA ve DB'nun daha düşük ve SGA olma varlığının, fetal USG'de sorun ve annede preeklampsi varlığının daha fazla olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise anne ve baba eğitim düzeyleri daha yüksek olduğu gözlemlendi. Mikrosefali vakalarında nörolojik sorun, KKH ve dismorfik bulgu varlığının daha fazla, desteksiz oturma yaşlarının daha geç olduğu saptandı. Primer mikrosefali vakalarında sekonder vakalara göre GH, DA, DB daha düşük olup SGA doğum öyküsü daha fazla bulundu. Hafif mikrosefali vakalarında DA, DB'nun daha büyük olduğu, şiddetli mikrosefali vakalarında ise kız cinsiyet hakimiyeti yanında fetal USG'de sorun olma durumunun daha fazla olduğu bulundu. Mikrosefalisi olup düzelmeyen vakalarda nörolojik sorun, KKH ve dismorfik bulgu varlığı daha fazla; düzelen vakalarda baş tutma, desteksiz oturma ve yürüme yaşları daha erken olduğu bulundu. Bu farklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Risk değerlendirmesi yapıldığında SGA varlığı mikrosefali riskini yaklaşık 17 kat, nörolojik sorun varlığı 9,6 kat artırmakta idi. Alanyazın değerlendirmelerimize göre çalışmamız ülkemizde mikrosefali risk faktörlerinin ve gelişim durumlarının değerlendirildiği ve baba yaşının mikrosefali ile ilişkili olabileceğini gösterir ilk araştırmadır.

Oriolli ve ark'nın Zika virüs öncesi Güney Amerika'da mikrosefali sıklığını inceledikleri çalışmada %57,1 oranında kız cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır (37). Marinho ve ark'ı nın Brezilya'da doğum bilgi sistemini inceledikleri çalışmalarında da %58 kız cinsiyet hakimiyeti olduğu bulunmuştur (107). Çalışmamızda kız cinsiyetin fazla olduğu gözlenmiş ancak kontrol grubu ile anlamlı fark bulunmamıştır. Bunun yanı sıra mikrosefali vakaları hafif ve şiddetli vaka olarak ayrı incelendiğinde şiddetli vakalar arasında istatistiksel anlamlı olarak kız cinsiyetin daha fazla olduğu bulunmuştur (Tablo 4-1-1 ve Tablo 4-7-1). Bu alanda daha geniş seride çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akraba evliliği özellikle Orta Doğu, Kuzey Afrika ve Güney Asya ülkelerinde olmak üzere birçok ülkede görülmektedir. Ürdün'de %51-58, Kuveyt'te %54, Tunus ve Morokko'da %33-49 oranında görülmektedir (108). Ülkemiz akraba evliliğinin

görüldüğü ülkeler arasındadır. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2019 evlenme istatistiklerine göre; 2010 yılındaki resmi evlenmelerin %5,9'u, 2014 yılında %5'i, ve 2019 yılında ise %4'ü akraba evliliği olduğu saptanmış olup yıllara göre azaldığı gözlenmiştir (109). Çalışmamızda mikrosefalisi olan ve olmayan gruplar arasında akraba evliliği varlığı açısından anlamlı fark saptanmamış ve bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Ülkemizde akraba evliliği azalmakla birlikte hala görülmesinden dolayı daha geniş seride, çok merkezli çalışmalarla akraba evliliğinin risk faktörü olup olmadığı araştırılabilir.

Krauss ve ark'nın mikrosefalide epidemiyolojik analiz yaptıkları çalışmalarında anne yaşının 35 ve üstünde veya 19 ve altında olmasının bir risk faktörü olduğu bulunmuştur (110). Çin'de geniş bir seri ile yapılan retrospektif kohort çalışmasında da anne yaşının 25'den küçük olmasının mikrosefali riskini %30 artırdığı saptanmıştır (111). ABD'de Cragan ve ark'nın toplum temelli çalışmasında anne yaşının 20'nin altı ile 45 ve üstü olması risk faktörü olarak bulunmuştur (104). Çalışmamızda vaka grubunda anne ortanca yaş değerinin kontrol grubuna göre anlamlı düşük olduğu saptandı (Tablo 4-1-1). Anne yaşının mikrosefali varlığını etkileyen bir faktör olabileceği düşünülmekte olup bulgumuz alanyazın ile uyumlu bulunmuştur. Doğum anormallikleri ve baba yaşı arasındaki ilişkiyi inceleyen geniş seride bir çalışmada baba yaşının 25'in altında olmasının mikrosefalinin de dahil olduğu anormalliler için artmış risk faktörü olduğu bulunmuştur (111). Çalışmamızda vaka grubunda baba yaşı istatistiksel açıdan anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 4-1-1). Baba yaşının mikrosefali ile ilişkili olabileceğini gösterir alanyazında yeni bir bilgi olup çalışmanın önemli bulgularından biridir. Ancak lojistik regresyon analizinde anne ve baba yaşı etkili bulunmamıştır (Tablo 4-9-1).

Eğitim düzeyi sosyoekonomik durumun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (112). Brezilya 'da 2010 yılında doğumda saptanan mikrosefali vakalarının incelendiği çalışmada anne eğitim düzeyinin mikrosefali vakalarında daha düşük olduğu görülmüştür (113). Düşük sosyoekonomik düzey kişilerin olumsuz sosyal koşullarda yaşama ve diyet içeriğinin zayıf olmasına neden olabilir ve bunun da düşük doğum ağırlığa neden olabileceği düşünülebilir. Bu etki idiyopatik mikrosefali etyolojisi arasında sayılabilir. Stoler-Poria ve ark'nın mikrosefali dışında hiçbir patolojik bulgusu olmayan mikrosefali vakalarının gelişimsel durumlarının incelendiği çalışmalarında

vaka ve kontrol grupları arasında ebeveyn eğitimi açısından anlamlı fark bulunmuştur (114). Çalışmamızda vakalardaki anne ve baba eğitim düzeyinin kontrol gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenmiştir (Tablo 4-1-1). Bu bulgu alanyazın ile uyumlu bulunmuştur. Eğitim düzeyi arttıkça sağlık okuryazarlığının artabileceği düşünülebilir. Florida'daki üreme çağındaki kadınlar ve erkekler arasında Zika virüs ve üreme sağlığı ile ilgili bilgi, tutum, inanç ve davranışlarının incelendiği çalışmada sağlık okuryazarlığını sorgulayan tematik analiz yapılmış ve üreme çağındaki kişilerin Zika virüse karşı alınması gereken önlemler konusundaki anlayışları ile üremeye ilgili karar verme davranışları arasındaki kopukluğun olduğu saptanmıştır (115). DSÖ'ye göre "Sağlık okuryazarlığı, kişisel yaşam tarzlarını ve yaşam koşullarını değiştirerek kişisel ve toplum sağlığını iyileştirmek için harekete geçmek için belirli bir bilgi, kişisel beceri ve güven seviyesine ulaşılması" olarak tanımlanmaktadır. (116). Sağlık okuryazarlığının artırılması, kişilerin kendi sağlıklarını iyileştirmeyi, yeterli sağlık bilgisine sahip olmayı, sağlık hizmetlerine ulaşmayı ve kullanmayı, kronik hastalıkların insidansında azalmayı sağlayacak sonuçları olacaktır (117).

Selim familyal mikrosefali öykü, fizik muayenede başka anormallik olmayan bir dışlama tanısıdır. Ailede öğrenmede zorluk yaşayan, ek nörolojik bulgusu olan birey yoktur (93). Çalışmamızda 6 vakada ailede mikrosefali öyküsü bilgisi vardı. Bu vakalar hafif mikrosefali olsa da selim mikrosefalının bir dışlama tanısı olduğu akılda tutulup ayrıntılı öykü, klinik değerlendirme, gelişimin değerlendirilmesi ile vakaya bütüncül yaklaşmak gereklidir.

Çalışmaya dahil edilen ve 37. GH'ndan büyük doğan çocuklarda persantil ve SDS değerleri Neyzi verilerine göre hesaplanmıştır. DSÖ tüm çocuklar için aynı standart eğrilerinin kullanılmasını önerse de coğrafi, kültürel, etnik nedenlere bağlı olarak değerlerin değişebileceği ve ulusal eğrilerin kullanılmasını öneren çalışmalar bulunmaktadır (26-28). Çalışmamızda Neyzi'ye göre 29 vaka primer mikrosefali olarak değerlendirilmişken, DSÖ'ye göre 17, HKÖM'e göre 16, INTERGROWTH-21'e göre 8 vaka mikrosefali olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar vakaların atlanmaması açısından ulusal eğrilerin kullanılmasının gerekliliğini göstermektedir.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmaları 2018 verilerine göre son 5 yıllık dönemde Türkiye'de doğumların %99'ı sağlık kuruluşunda gerçekleşmektedir (118). Çalışmamızda hem vaka hem de kontrol grubunda ev doğumu yoktu ve üniversite

hastanesinde doğumun daha fazla olduğu görüldü. Sorunlu gebeliklerin üniversite hastaneleri gibi üst basamak hastanelerde izlendiği bilinmektedir. Bu durum da doğal olarak sezeryan doğum oranı artırmaktadır. Araştırmamızda vaka ve kontrol grubunda benzer sezeryan doğum oranları bulunmuştur (Tablo 4-2-2).

Bardin ve ark'nın doğum şekli ve perinatal bulgu ile mikrosefali birlikteliğini inceledikleri çalışmalarında vaginal doğumun başka bulgu olmadan sadece mikrosefali olması (izole) için bir risk faktörü olmayacağı bildirilmiştir (119). Brezilya'da 2010 yılında mikrosefali prevalansını inceleyen bir çalışmada vajinal doğumun mikrosefali ile ilişkili olabileceği, Ayinde ve ark'nın çalışmasında özellikle nulliplarlarda vaginal doğum ile mikrosefali görülebileceği öne sürülmüştür (113,120). Zika virus salgınında mikrosefali vakalarını inceleyen bir başka çalışmada doğumda mikrosefali saptanan vakalarda 2. ayda düzelme olduğu gözlemlendiği ve molding olabileceği düşünüldüğü bildirilmiştir (121). Bu çalışma ile baş çevresi değerlendirmesinde seri ölçümlerinin önemli olduğu ve primer mikrosefalide diğer klinik durumların dışlandıktan sonra düzelme varlığında molding olabileceği akılda tutulması önerilmektedir. Kelime anlamı olarak bir cisme şekil verme olarak tanımlanan molding; fetal baş kemiklerinin doğum aşamasında kafanın pelvise yerleşmesine yardımcı olmak için birbirine yaklaşması veya üst üste gelmesi olarak tanımlanmaktadır (122). Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarında ve ayrıca vaka grupları kendi içinde kıyaslandığında doğum şekli açısından fark olmadığı; istatistiksel anlamlılık olmasa da sezeryan ile doğumun daha fazla olduğu saptandı (Tablo 4-2-2, Tablo 4-2-3). Bulgularımızda primer vakaların %63,30'unda sekonder vakaların %36,80'inde düzelme olduğu, ortanca düzelme görülen yaştan 2 ay olduğu bulundu. Özellikle primer vakalarda molding durumuna bağlı düzelmenin olabileceği düşünülebilir. Ancak molding durumunun ne zaman düzeldiği kesin bilinmemektedir. Alanyazın ile birlikte değerlendirildiğinde çocuk sağlığı izleminde primer mikrosefali vakalarında moldingin ayırıcı tanıda akılda tutulabileceği ve seri baş çevresi ölçümlerinin önemli olacağı düşünülmektedir.

Shen ve ark'nın konjenital mikrosefalide risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmalarında preterm doğumun mikrosefali için risk faktörlerinden biri olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada SGA doğum öyküsünün de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (123). Bir araştırmada çok düşük doğum ağırlığı ile doğan ve okul çağına gelen çocukların %15'inde mikrosefali olduğu saptanmış ve mikrosefalisi olanlarda

olmayanlara göre boy ve kilonun daha düşük olduğu bulunmuştur (124). Plasental yetmezlik SGA'nın patofizyolojisinde önemli rol oynamakta ve olumsuz perinatal sonuçlara neden olmaktadır. SGA doğum olanlarda nöregelişimsel gecikme, okul başarısında düşüklük görülebilecek olumsuzluklardır. Krauss ve ark'nın çalışmalarında ise daha önceden SGA bebek doğurmuş annelerin mikrosefalili bebeğe sahip olma ihtimalinin arttığı saptanmıştır (13). Çalışmamızda istatistiksel anlamlı olarak vaka grubunda kontrol gruba göre ve primer vakalarda sekonder vakalara göre gestasyon yaşı daha düşük ve SGA doğum varlığı daha fazla saptanmıştır (Tablo 4-2-2, Tablo 4-2-3). Bulgumuz alanyazın ile uyumlu bulunmuştur. Risk analizi yapıldığında SGA doğum varlığı mikrosefali riskini yaklaşık 17 kat artırmaktadır (Tablo 4-9-1). Bu bulgumuz da alanyazın ile uyumlu bulunmuştur.

Doğum sayısının mikrosefali için risk faktörü olup olmadığının araştırıldığı çalışmalarda primipar olmanın mikrosefali için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (13, 113,123). Anne yaşının küçük olmasının mikrosefali için bir risk faktörü olduğu göz önüne alındığında primipar olmanın daha düşük anne yaşı ile ilişkili olabileceği ve mikrosefali için de risk oluşturabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda gebelik ve doğum sayıları arasında vaka ve kontrol grubu arasında ve vaka grubu içinde anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4-3-2 ve Tablo 4-3-3). Bu alanda geniş seride çalışmalara ihtiyaç vardır

IVF gebelik ve mikrosefali ilişkisini inceleyen çalışmalarda farklı sonuçlar olduğu gözlenmiştir. Liu ve ark ile Brandes ve ark'nın çalışmalarında IVF gebelik ile baş çevresi arasında pozitif korelasyon saptanmışken, Basatemur ve ark anlamlı fark olmağını ileri sürmüşlerdir (106,125,126). Çalışmamızda IVF doğum ile mikrosefali arasında ilişki gösterilememiştir (Tablo 4-3-2).

Alanyazın incelendiğinde mikrosefali ile EMR birlikteliğini gösteren çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda da vaka ve kontrol grupları arasında EMR varlığı açısından fark gözlenmemiştir (Tablo 4-3-1).

Hipertansiyon, sık görülebilen kronik hastalıklardan biridir ve kardiyovasküler sistem üzerine ateroskleroz gelişimini hızlandırmak gibi olumsuz etkileri vardır. Maternal ve fetal mortalite ve morbidite açısından gebelikte hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür. Hipertansiyon gebe kadınlarda %1-5 oranında gebelik öncesinde veya gebelik boyunca görülebilir (127). Kronik hipertansiyon gebelik öncesi mevcut olan ya

da gebeliğin 20. haftasından önce saptanan hipertansiyondur. Kronik hipertansiyon ve konjenital anomali sıklığını inceleyen bir çalışmada gebelerde kronik hipertansiyon ile özefageal atrezi veya stenozun birlikte olabileceği ileri sürülmüş olsa da bu konuda veriler yeterli değildir ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda vaka ve kontrol arasında ve vaka grubu içinde annede hipertansiyon varlığı açısından fark gözlenmemiştir. Hipertansiyon ve özefageal anomali açısından vakalar incelendiğinde trakeoözefageal fistül olan 1 vaka saptanmış olup vakanın annesinde kronik hipertansiyon yoktur.

Diyabet gebelikte sık karşılaşılan hastalıklardandır. Maternal diyabet ile konjenital malformasyonların ilişkisini değerlendiren bir derlemede maternal diyabetin, embriyonun gelişimi üzerinde toksik etkilere neden olduğu ve konjenital malformasyon riskini önemli ölçüde artırdığı vurgulanmıştır. Maternal pregestasyonel diyabete bağlı fetal anomali insidansı, diyabetik olmayan gebeliklerde görülenden 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Diyabetik embriyopati, mikrosefalinin de görüleceği birçok sistemleri etkileyebilen anomaliler yapabileceği belirtilmiştir (128). Ancak gebelik öncesi diyabet hastalığı saptanan ve gebe kalan anne ve bebeklerinin incelendiği başka bir çalışmada ise insülin bağımlı diyabet ile mikrosefali arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (129).

Ülkemizde TÜİK 2019 verilerine göre 2017 yılında 1,291,055 doğum olmuş ve bu gebeliklerin %6'sında GDM görülmüştür (109). GDM ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan glukoz tolerans bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (130). HKÖM'e göre ABD'de her yıl %2 ile %10 oranında GDM görülmektedir (131). Çin'de 46,610 anne-bebek çiftinin değerlendirildiği çalışmada annelerin %14.6'sında gestasyonel diyabet olduğu ve 154 bebeğin baş çevresinin -3 SDS altında olduğu tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmada GDM'nin, mikrosefali için artmış bir risk faktörü olmadığı bulunmuştur (123). Konjenital mikrosefalide prevalans, risk faktörleri ve sonuçlarının değerlendirildiği bir başka çalışmada GDM ile mikrosefali arasında ilişki gösterilmemiştir (39). Çin'de yapılan retrospektif kohort çalışmasında da GDM ile mikrosefali arasında bir ilişki bulunamamıştır (106). Çalışmamızda da GDM ve mikrosefali ilişkisi gösterilmemiştir.

Amniotik sıvı anormallikleri ve prenatal sonuçlarının incelendiği retrospektif bir kohort çalışmasında DM ve GDM'nin amniotik sıvı anormallikleri için en önemli risk

faktörü olduğu ve bu anormalliklerin de gestayonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (132). Alanyazında mikrosefali ile amniotik sıvı anormalliklerini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda da mikrosefali ile amniotik sıvı anormallikleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Ülkemizde gebelikte kromozomal anöploidi tarama testleri 11- 14 haftalarda Human Chorionic Gonadotropin (HCG) ve PAPP-A'dan oluşan ikili kombine test; bu aralıkta yapılmamışsa 16-20 haftalar arası HCG, Östriol ve alfa fötöproteinden oluşan üçlü test veya İnhibinA'nın da dahil olduğu dördü test yapılmaktadır (133). Çalışmamızda 1 tane kontrol grubunda Down sendromu tanısı alan çocuk bulunmaktadır. Gebelikte yapılan kan testlerinin mikrosefali etyolojik değerlendirmesindeki yeri açısından anlamlı sonuç bulunamamıştır. Sağlık Bakanlığı gebelik boyunca en az 4 kez gebe izlemi önermektedir. Risk varlığında daha ileri inceleme yapılmaktadır. Çalışmamızda vaka grubunda fetal USG'de sorun istatistiksel açısından anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 4-3-2). Diğer yandan vaka grubunun kendi içinde (primer ve sekonder) fark bulunmamıştır (Tablo 4-3-4). Bu bulgu mikrosefali vakalarında anomali sıklığının artmasına bağlı olabilir.

Gebelik ve doğum sayısı ile mikrosefali arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalarda daha önce doğum yapmamış olmak ile anlamlı ilişki olduğu ve mikrosefali riskini belirgin artırdığı saptanmıştır (106,113,123). Bunun yanında mikrosefali için bir risk faktörü olmadığını gösterir araştırma da bulunmaktadır (13). Çalışmamızda gebelik ve doğum sayısı ile mikrosefali arasında ilişki gösterilmemiştir. Geniş seride çalışmalar ile risk değerlendirmesi yapılabilceği düşünülmüştür.

Eklampsi-preeklampsi sendromu, gebeliğin ikinci yarısında yeni başlayan proteinüri ve hipertansiyona neden olan aşırı sistemik inflamasyon durumudur. Preeklampsinin dünyada yılda 8370.000 vakada görüldüğü tahmin edilmektedir. Sendrom hem anneyi hem de fetüsünü etkiler ve patogeneizde bozulmuş plasental perfüzyon ve yaygın endotel hücre disfonksiyonu bulunur. Şiddetli preeklampsi, ciddi maternal / fetal morbiditenin ve olumsuz perinatal sonuçların başlıca nedenidir. Preeklampsinin mikrosefali için bir risk faktörü oluşunu gösterir araştırmalar bulunmaktadır (106,134). Çalışmamızda vakalar arasında preeklampsi varlığı istatistiksel açıdan anlamlı yüksek bulunmuş ancak regresyon analizinde mikrosefali

için istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü olarak belirlenmemiştir (Tablo 4-3-2, Tablo 4-9-1).

Annede hipotiroidi varlığının ve fetal ve perinatal sonuçlarının değerlendirildiği çalışmada mikrosefali ile ilişkisi gösterilmemiştir (135). Maternal fenilketonüri sendromu, gebelik sırasında PKU'nun teratojenik etkilerini ifade eder. Maternal fenilketonüride maternal diyet uygun şekilde yönetilmezse sıklıkla mikrosefali ve KKH görülebilmektedir (136). Çalışmamızda da annede kronik hastalıklar vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulunmamış ve maternal fenilketonürisi olan anne saptanmamıştır. Türkiye’de 2017 Zika Virüs (ZV) Hastalığı Türkiye Risk Değerlendirme raporuna göre ülkemizde ZV’ye bağlı importe vakalar tespit edilmiştir. TC Sağlık Bakanlığı’nın bildirdiği üzere DSÖ, HKÖM ve Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi’ni ortak yayımladığı ülkelerin ZV sınıflandırmasına göre Türkiye yerleşik vektörün bulunduğu ancak geçmişte ve şu anda bulaşın olmadığı bölgeler arasındadır. Ülkemizde hali hazırda yerli ZV bulaşı bulunmamaktadır. Şu ana kadar sadece dört importe ZV vakası tespit edilmiş olmakla beraber ülkemizden hastalığın endemik olduğu bölgeleri ziyaret edenler veya bu bölgelerden ülkemize gelenler olduğu göz önüne alındığında ZV’nin görülme olasılığı mevcuttur (137). İmporte vakalar olmasına rağmen ülkemizde gebelikte ZV enfeksiyonu ve buna bağlı komplikasyonların olduğu vaka bildirilmemiştir. Araştırmamızda bu yönden bir bulgu bulunmamaktadır. Ülkemizde Konjenital ZV enfeksiyonu bildirilen vaka bulunmamaktadır ve vakalarımız arasında ZV enfeksiyonu yaşayan saptanmamıştır

Mikrosefali risk faktörlerinin incelendiği birçok çalışmada gebelikte sigara kullanımı, alkol tüketimi mikrosefali için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (13,39,113,138, 139). Çalışmamızda sigara kullanım konusunda vaka grubunda az sayıda anneden bilgi edinilebilmiştir. Bilgi alınan annelerin sadece 3’ünde gebeliğin ilk zamanlarında sigara tüketimi olduğu öğrenilmiştir. Alkol kullanımı ile ilgili bilgi sorgulanmamıştır. Sigara kullanımı, alkol gibi teratojen madde maruziyeti ve mikrosefali ilişkisi değerlendirilememiştir.

Kanada’da konjenital mikrosefali ve risk faktörlerinin incelendiği çalışmada TORCH enfeksiyonu ile 32 kat artmış mikrosefali riski olduğu bildirilmiştir (39). Çin’de yapılan diğer bir çalışmada da TORCH enfeksiyonlarının mikrosefali için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (106). Çalışmamızda bir annenin bebeğinde CMV

enfeksiyonu saptanmış olup diğer annelerde TORCH enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunmamaktadır. Bu nedenle risk faktörü değerlendirmesi yapılamamıştır.

Nijerya’da nöroloji kliniğinde görülen 465 çocuğun 49’unda mikrosefali saptandığı ve bunların 35’inde doğum asfiksisi olduğu tespit edilmiştir (140). Doğum asfiksisi olanlarının çoğunluğunun evde doğum olduğu öğrenilmiştir. Mercuri ve ark’nın doğumda HİE’ye bağlı yenidoğan ensefalopatisi olan bebeklerin değerlendirildiği çalışmalarında yenidoğan döneminde kontrol grubu ile HİE geçiren vakalar arasında baş çevresi açısından anlamlı fark yokken 1 yaşta vaka grubunun %48’inde mikrosefali saptandığı bildirilmiştir (90). Radyolojik olarak multikistik ensefalopatinin kuadripleji, bulber ve koreoatetoid semptomlar, mikrosefali ve zeka geriliği ile ilişkili olacağı bildirilmiştir (141). Çalışmamızda hem vaka hem de kontrol grubunda birer çocukta asfiksi öyküsü mevcuttu. Gelişen teknoloji, antenatal izlem ve ve hastanede doğum oranları arttıkça asfiksi vakaları azalmaktadır. Kaliforniya’da 15 yıllık dönemde 1 yaş ve altı hastaneden taburcu edilen 8,860,153 bebeğin 6004’ünde mikrosefali bulunduğu ve bunların 3526’sının ilk 1 ayda hastane yatışının olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada hastane taburculuk verilerinin, konjenital mikrosefali ile ilgili epidemiyolojik verilerin izlenebilmesi ve toplumsal düzeyde tahmini bir perspektif sağlayabilmesinde veri kaynağı olabileceği bildirilmiştir (142). Çalışmamızda az sayıda çocukta hastane yatışı öyküsü vardı. Bu nedenle ileri değerlendirme yapılamamıştır.

Preterm doğumlarda erken dönem yapılan kraniyal ultrasonda gözlenen lezyonların düzeltilmiş 2 yaşta mikrosefaliyi ne kadar iyi öngördüğünü inceleyen çalışmada 923 pretem doğan bebeklerde orta/ağır ventrikülomegali saptananların %20’sinde; ekogen lezyon saptananların %19’unda; normal USG olanların %6’sında düzeltilmiş 2 yaşta mikrosefali görüldüğü bildirilmiştir (143). Çalışmamızda kraniyal USG sonucu patolojik olan 2 vaka da term doğan sekonder mikrosefali vakasıydı ve ilk tanı anında yapılan kraniyal USG’de ventriküler dilatasyon mevcuttu. Kraniyal USG mikrosefali tahmininde yol gösterici olsa da USG sonucunun normal olması mikrosefali olmayacağını düşündürmemelidir.

MRG genellikle migrasyon bozuklukları, kallozal malformasyonlar, posterior fossa anormallikleri ve miyelinasyon bozuklukları gibi bulguları göstermede üstün tanısal bir test olarak kabul edilir (41). Bu nedenle, MRG genellikle kesin tanı, prognoz ve genetik danışma için yararlıdır. Mikrosefalisi olan 680 çocuğun incelendiği

çalışmada MRG ile ak madde anormalliklerinin %40, korpus kallozum anormalliklerini %31, infratentoryal lezyonlar ve girus, sulkus anormalliklerin sırasıyla % 15 ve% 14 olduğu belirtilmiştir (144). Çalışmamızda vaka grubunda 8 (%16,33) çocukta nörolojik sorun saptanmış bunların 5'inde patolojik MRG sonucu bulunmuştur (Tablo 4-4-1). Merkezi sinir sistemi anormalliklerinin mikrosefali ile ilişkisini gösterir çalışmalar bulunmaktadır (13,39). Bulgumuz alanyazın ile uyumlu bir sonuç olarak değerlendirilmiştir.

Almanya'da iki merkezde konjenital mikrosefalisi olan 680 bebek ile yapılan çalışmada %43 oranında epilepsi olduğu gözlenmiştir (9). ZV'ye bağlı mikrosefalide epilepsi varlığını araştıran bir başka çalışmada epilepsi insidansı %71.4 bulunmuş bunun da %46.1'inin antiepileptik ilaçlara cevap verdiği bildirilmiştir (145). Çalışmamızda 2 vakada epilepsi gözlenmiştir. Epilepsi mikrosefalinin etyolojik nedenine bağlı olarak görülebilmektedir. Mikrosefalide epilepsi sıklığını araştırılacağı geniş seride çalışmalara ihtiyaç vardır.

Metabolik hastalıklara örnek olarak sülfat oksidaz ve molibden kofaktör eksikliğinde sekonder mikrosefali görülürken, serin biyosentaz eksikliği ve Amish letal mikrosefalide primer mikrosefali görülebilmektedir (42,146,147). Mikrosefalide metabolik bozuklukların prevalansı net bilinmemekle birlikte % 1 olduğu tahmin edilmektedir (41). Başlangıç yaşı ve diğer ek bulgularla birlikte metabolik hastalıklar mikrosefalide ayırıcı tanıda yer almalıdır. Çalışmamızda vaka grubunda metabolik hastalık tanısı alan çocuk bulunmamaktadır.

Kritik KKH varlığı ile mikrosefali birlikteliğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Kanada'da yapılan bir çalışmada kritik KKH mikrosefalisi olan bebeklerde %2.5 sıklıkta gösterilmiştir (39). Çin'de yapılan başka bir çalışmada da KKH'nın mikrosefali vakaları ile birlikteliğinin arttığı saptanmıştır (106) Çalışmamızda da mikrosefali vakalarında KKH istatistiksel açıdan anlamlı yüksek gözlemlenmiştir (Tablo 4-4-1). Çalışmamız alanyazın ile uyumlu bulunmuştur. Mikrosefali vakalarında sistemik değerlendirme ve diğer sistem hastalıklarının da olup olmadığının sorgulanması önemlidir.

Göz, kulak, yüz, iskelet anomalilerinin mikrosefaliye eşlik ettiği bildirilmektedir. Sendromik hastalıklarda da mikrosefali görülebilmektedir.. Çalışmamızda dismorfik bulgu varlığı vaka grubunda istatistiksel açıdan anlamlı yüksek

bulunmuş ve bu bulgusu olanlardan bir çocuğa Di Geroge Sendromu, diğerine de Williams sendromu tanısı koyulmuştur. Mikrosefali etyolojisinde genetik uzmanları ile konsültasyon yapıp multidisipliner olarak izlemin önemi vurgulanmıştır.

Ventura ve ark'nın KZV enfeksiyonu geçiren çocukların erken motor gelişimlerini değerlendirdikleri çalışmalarında 18 aya kadar gelişme gösterse de ilk 2 yılda ciddi motor beceride bozukluk olduğu saptanmıştır (148). Brezilya'da Zika viruse bağlı mikrosefalisi olan bebeklerde yapılan diğer bir çalışmada da motor ve kognitif gelişimlerinde belirgin gerilik olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da mikrosefali vakalarında desteksiz oturma yaşının anlamlı olarak geç olduğu saptanmıştır.

Vaka grubu hafif ve şiddetli olarak incelendiğinde gruplar arasında cinsiyet, DA, DB ve fetal USG'de patolojik bulgu varlığı dışında anlamlı fark bulunmamıştır. Mikrosefali tanımında baş çevresi SDS değerinin -2 SDS'nin altı mı yoksa -3 SDS altı mı olduğu tartışmaları bulunmaktadır. Çalışmamızda -2 SDS ve altındaki değerler mikrosefali olarak kabul edilmiştir. Böylece vakaların atlanmamış olduğu düşünülmüştür.

Mikrosefalide retinal ve optik sinir değişikliklerini inceleyen bir çalışmada mikrosefalisi olan 27 vaka değerlendirilmiş ve nörojenik mitozun bozulması nedeniyle muhtemelen retinal hücre azalması ve laminasyon değişikliği olabileceği bildirilmiştir (98). Konjenital göz malformasyonlarının epidemiyolojisini inceleyen çalışmada 78 vakanın 42'sinde mikrosefalinin de olduğu ek anomalilerin saptandığı bildirilmiştir (148). Çalışmamızda 2 vakada anormal göz bulgusu saptanmıştır. Brezilya'da laboratuvar olarak doğrulanan ZV enfeksiyonuna bağlı mikrosefalisi olan 70 vakanın 5'inde sensorinöral işitme kaybı olduğu saptanmıştır (149). Anormal baş çevresi olan bebeklerde sensorinöral işitme kaybı riskini inceleyen çalışmada mikrosefali varlığı sensorinöral işitme kaybı için bir risk olarak bulunmuştur (150) Çalışmamızda da 1 vakada işitme ile ilgili sorun olduğu tespit edilmiştir. Mikrosefalisi olan vakalarda yenidoğan döneminde tarama amaçlı işitme testi yapılmış ve normal olsa bile işitmenin her vizitte değerlendirilmesi ve gerekirse objektif testlerin tekrarlanması önerilmektedir.

Kraniyosinostoz da primer veya sekonder mikrosefali nedenleri arasındadır. Kraniyosinostozda ancak tüm kemikler etkilenmişse mikrosefali görülmektedir (151). Vakalarımızda kraniyosinostoz saptanmamış olup pozisyonel plagiosefali 1 vakada tespit edilmiş ve konservatif yaklaşım ile takipte düzlediği görüşmüştür.

Düzelmenin gözlemlendiği mikrosefali vakalarında düzelmeyenlere göre baş tutma, desteksiz oturma ve yürüme yaşlarının daha erken olduğu; düzelme olmayanlarda ise nörolojik sorun, kardiyak hastalık ve dismorfik bulgu varlığının istatistiksel açıdan anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (Tablo 4-8-1, Tablo 4-8-2). Çalışmamız mikrosefali vakalarında risk faktörlerinin ayrıntılı değerlendirilmesi, öykü, fizik muayene ve gelişimsel değerlendirmeler ile klinik izlemin vakaların yönetiminde önemli olacağını düşündürmektedir. Sonuçlarımız mikrosefali vakalarında tanısal yaklaşımda önerilen vaka yönetimini desteklemektedir (9).

Tek merkez verilerini içermesi, vaka sayısının az olması, teratojen maruziyeti ile ilgili verilerin olmaması çalışmamızın kısıtlı yanlarıdır.

Ülkemizde mikrosefali risk faktörleri ve gelişim üzerine etkisini inceleyen ilk araştırma olması, vakaların kesitsel değil izlem sonuçlarını kapsamaması çalışmamızın üstün yanlarını oluşturmaktadır.

6. SONUÇ

- Küçük anne yaşı ve baba yaşı ile mikrosefali görülme oranı artmaktadır.
- Düşük anne ve baba eğitim düzeyi ile mikrosefali arasında ilişki bulunmuştur.
- GH'nın küçük olması DA ve DB'nun düşüklüğü ile mikrosefali birlikteliği mevcuttur.
- SGA doğum öyküsü mikrosefali riskini yaklaşık 17 kat artırmaktadır.
- Fetal USG'de sorun varlığı ve annede preeklampsi varlığı mikrosefali vakalarında fazladır
- Nörolojik sorun varlığı mikrosefali için 9,6 kat artmış riske sahiptir
- KKH birlikteliği mikrosefalide anlamlı olarak yüksektir.
- Dismorfik bulgu varlığı mikrosefali vakalarında anlamlı olarak yüksektir.
- Mikrosefali vakalarında desteksiz oturma becerisi daha geç yaşta kazanılmaktadır.
- Mikrosefalide düzelme gözlenen vakalarda ortalama düzelme 2. aydadır. Düzelme gözlenen vakalarda nörolojik sorun, KKH, dismorfik bulgu anlamlı düzeyde azdır
- Düzelme mikrosefali vakalarında düzelmeyenlere göre baş tutma, desteksiz oturma ve yürüme becerileri daha erken yaşta görülmektedir.
- Mikrosefali tanımında -2 SDS değerinin kullanılması vakaların atlanmaması açısından önerilir.
- Çalışmamız ülkemizde mikrosefali risk faktörlerinin ve gelişim durumlarının değerlendirildiği bilinen ilk araştırmadır.

KAYNAKLAR

1. Vasung L, Turk EA, Ferradal SL, Sutin J, Stout JN, Ahtam, B ve ark. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. *Neuroimage* 2019; **187**: 226-254.
2. Moore KL, Persaud TVN. *The Developing Human*. Philadelphia: W.B. Company ,1993
3. Bystron I, Blakemore C, Rakic P. Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci* 2008; **9**: 110–122
4. Rees S, Harding R. Brain development during fetal life: influences of the intra-uterine environment. *Neuroscience letters* 2004; **361**: 111-114.
5. Woods CG. Human microcephaly. *Current opinion in neurobiology* 2004; **14**: 112-117.
6. Nelhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. *Pediatrics* 1968; **41**:106-114
7. Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990; **10**: 175-204.
8. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. Microcephaly. İçinde Lasonte ODM, Sarnat HB, editor. *Handbook of Clinical Neurology, Pediatric Neurology*. Elsevier 2013. pp:129-141
9. Von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, Von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB ve ark. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 2014; **56**: 732-741.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Facts about microcephaly*. 2016. *Birth Defects*. (İnternette) 2017. Erişim: 1.3.2021, <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/microcephaly.html>
11. Hanzlik E, Gigante J. Microcephaly. *Children (Basel)*. 2017; **4**: 47.
12. Woods CG, Parker A. Investigating microcephaly. *Arch Dis Child* 2013; **98**: 707-713.
13. Krauss MJ. Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; **188**(6): 1484-1490.

14. Özmen M, Tatlı B. Nörolojik Değerlendirme İçinde Prof. Dr. Olcay Neyzi, Prof. Dr. Türkan Ertuğrul, Prof. Dr. Feyza Darendeliler editor. *Pediyatri*, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 2021 5. Baskı pp:2012-2015
15. Kinsman SK, Johnson MV. Microcephaly. İçinde Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Tasker RC, Shah SS, Wilson Km editor. *Nelson Textbook of Pediatrics. 21th Edition*. 2020, Elsevier Inv, Canada pp:3073-3074
16. Sawada A, Ikeda H, Kimura-Ohba S, Matsuzawa S, Awaya T, Shiotani Y ve ark. Head growth evaluation in early childhood, from the Japan Children's study. *Pediatr Int* 2010; **52**: 343-346.
17. Kara B, Etiler N, Uncuoğlu AA, Genç HM, Gümüşlü EU, Gökçay G ve ark.. Head circumference charts for Turkish children aged five to eighteen years. *Nöro Psikiyatri Arşivi* 2016; **53**: 55.
18. Geraedts EJ, Van Dommelen P, Caliebe J, Visser R, Ranke MB, Van Buuren S ve ark. Association between head circumference and body size. *Horm Res Paediatr* 2011; **75**: 213-219.
19. Gökçay G, Aksakal MT. Çocuk Sağlığı İzlem İlkeleri. İçinde Prof. Dr. Güibin Gökçay, Prof. Dr. Ufuk Beyazova editor *İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. 2. Baskı*. İstanbul: Nobel tıp Kitapevi; 2020 pp:3-15
20. The International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century.(internet) Erişim 3.1.2021 <https://intergrowth21.tghn.org/>
21. Weaver DD, Christian JC. Familial variation of head size and adjustment for parental head circumference. *J Pediatr* 1980; **96**: 990-994.
22. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Bebek, Çocuk, Ergen İzlem Protokolleri* Başak Matbaacılık, Ankara 2018
23. World Health Organisation. *Child growth standards*. (internet). Erişim: 3.1.2021 <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards>
24. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG ve ark. International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet* 2014; **6**: 857-68.
25. Papageorgiou AT, Kennedy SH, Salomon LJ, Altman DG, Ohuma EO, Stones W ve ark; International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21(st) Century

- (INTERGROWTH-21(st)). The INTERGROWTH-21st fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 ;**218**: S630-S640.
26. Gökçay G, Neyzi O, Furman A. Growth Standards for Turkish Children. İçinde Preedy VR. editor *Handbook of Growth and Growth Monitoring in Health and Disease*. New York: 2012, Springer pp:2913-2921.
 27. Tate AR, Dezateux C, Cole TJ; Millennium Cohort Study Child Health Group. Is infant growth changing? *Int J Obes* 2006; **30**: 1094-6
 28. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2008; **51**: 1-14.
 29. Fredriks AM, van Buuren S, Jeurissen SE, Dekker FW, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Height, weight, body mass index and pubertal development reference values for children of Turkish origin in the Netherlands. *Eur J Pediatr.* 2003;**162**:788-93
 30. Nash A, Corey M, Sherwood K, Secker D, Saab J, O'Connor DL. Growth assessment in infants and toddlers using three different reference charts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; **40**: 283-8.
 31. Natale V, Rajagopalan A. Worldwide variation in human growth and the World Health Organization growth standards: a systematic review. *BMJ Open.* 2014; **8**: e003735.
 32. Tuzun F, Yucesoy E, Baysal B, Kumral A, Duman N, Ozkan H. Comparison of INTERGROWTH-21 and Fenton growth standards to assess size at birth and extrauterine growth in very preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; **31(17)**: 2252-2257.
 33. Neyzi O, Bundak R, Gökçay G, Günöz H, Furman A, Darendeliler F ve ark. Reference Values for Weight, Height, Head Circumference, and Body Mass Index in Turkish Children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;**7** :280-93.
 34. Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor MC ve ark. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *BMJ* 2016; **13**: 354:i4721.

35. Coelho AVC, Crovella S. Microcephaly Prevalence in Infants Born to Zika Virus-Infected Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci* 2017; **18(8)**: 1714.
36. Herber S, Silva AA, Sanseverino MTV, Friedrich L, Ranieri TMS, Favreto C ve ark. Prevalence and causes of congenital microcephaly in the absence of a Zika virus outbreak in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2019; **95**: 600-606.
37. Orioli IM, Dolk H, Lopez-Camelo JS, Mattos D, Poletta FA, Dutra MG ve ark. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *BMJ*. 2017; **21**: 359;j5018
38. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LM, Barros WB, Neves LM, Brasil P ve ark. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *Plos one*, 2020; **15**: e0242367.
39. Auger N, Quach C, Healy-Profítós J, Lowe AM, Arbour L. Congenital microcephaly in Quebec: baseline prevalence, risk factors and outcomes in a large cohort of neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018; **103**: F167-F172
40. DeSilva M, Munoz FM, Sell E, Marshall H, Tse Kawai A, Kachikis A ve ark. Brighton Collaboration Congenital Microcephaly Working Group Congenital microcephaly: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of safety data after maternal immunisation. *Vaccine*, 2017; **35**: 6472–6482.
41. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2009; **15**: 887-97.
42. Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL ve ark. (Auth.) - Swaiman's *Pediatric Neurology* 2017, Elsevier
43. Zaqout S, Morris-Rosendahl D, Kaindl AM. Autosomal Recessive Primary Microcephaly (MCPH): An Update. *Neuropediatrics*. 2017; **48(3)**: 135-142.
44. Elçioğlu N, Salim M. Mikrosefali. *Pediatric Bilimler Türkiye Klinikleri Dergisi*, 2013; **9(4)**: 39-46.

45. Haslam RH, Smith DW. Autosomal dominant microcephaly. *J Pediatr.* 1979; **95**: 701-5.
46. Kwong KL, Wong V. Neurodevelopmental profile of Down syndrome in Chinese children. *J Paediatr Child Health.* 1996; **32**:153-7
47. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; **7**: 81
48. Karaman A, Kahveci H, Laloğlu F. Trizomi 18 Sendromu: Olgu Sunumu. *Medical Journal of Bakirkoy*, 2012; **8(1)**: 44-46
49. Carey JC. Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes, 2021; 937-956.
50. Petry P, Polli JB, Mattos VF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C ve ark. Clinical features and prognosis of a sample of patients with trisomy 13 (Patau syndrome) from Brazil. *BAm J Med Genet A.* , 2013 **161(6)**, 1278-1283.
51. Karaman A, Kahveci H. Patau sendromu (trizomi 13): Olgu sunumu. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*, 2010; **44(2)**, 84-86.
52. Kartal A, Kiliç, B. Bir Olgu ile Wolf-Hirschhorn Sendromu/A case with Wolf-Hirschhorn syndrome. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*, 2015; **49(2)**, 152.
53. Uzunhan TA, Sayınbatur B, Çalışkan M, Sahin A, Aydın K. A clue in the diagnosis of Cri-du-chat syndrome: Pontine hypoplasia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014;**17(2)**:209-210
54. Faravelli F, D'Arrigo S, Bagnasco I, Selicorni A, D'Incerti L, Riva D ve ark. Oligoeyric microcephaly in a child with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2003; **117(2)**: 169-171.
55. Huang RY, Shapiro N. L Structural airway anomalies in patients with DiGeorge syndrome: a current review. *Am J Otolaryngol* 2000; **21(5)**; 326-330.
56. Nepesov S, Aygün FD, Küçüksezer UC, Taşdemir E, Çokuğraş HC, Camcıoğlu Y. Kromozom 22q11. 2 delesyon sendromlu hastaların klinik ve immünofenotipik özellikleri: tek merkez deneyimi. *Türk Pediatri Arşivi*, 2019; **54(1)**, 28-34.
57. Kline AD, Moss, JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM ve ark. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet* 2018; **19(10)**: 649-666.
58. Kelley RI, Hennekam RC. The smith-lemli-opitz syndrome. *J Med Genet* 2000; **37(5)**: 321-335.

59. Majoor-Krakauer DF, Wladimiroff JW, Stewart PA, van de Harten JJ, Niermeijer MF. Microcephaly, micrognathia, and bird-headed dwarfism: prenatal diagnosis of a Seckel-like syndrome. *Am J Med Genet* 1987; **27(1)**: 183-8..
60. Ramalingam K, Kaliyamurthy SD, Govindarajan M, Swathi S. Seckel syndrome: a report of a case. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2012; **30(3)**: 258-61
61. Toksoy G, Alkaya DU, Bagirova G, Avcı Ş, Aghayev A, Günes N ve ark. Clinical and Molecular Characterization of Fanconi Anemia Patients in Turkey. *Mol Syndromol* 2020; **11(4)**, 183-196.
62. Frenkel LD, Gomez F, Sabahi F. The pathogenesis of microcephaly resulting from congenital infections: why is my baby's head so small? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; **37(2)**: 209-226.
63. Centers for Disease Control and Prevention. *Toxoplazmozis*. Erişim.: 4.2.2021 <https://www.cdc.gov/breastfeeding/breastfeeding-special-circumstances/maternal-or-infant-illnesses/toxoplasmosis.html#:~:text=Can%20Toxoplasma%20infection%20be%20transmitted,the%20infect>
64. Evliyaoğlu N. Kızamıkçık Aşısı. İçinde Prof. Dr. Gübin Gökçay, Prof. Dr. Ufuk Beyazova editor. *İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. 2. Baskı*. İstanbul: Nobel tıp Kitapevi; 2020 pp:544-547
65. Lanzieri T, Redd S, Abernathy E, Icenogle J, Centers for Disease Control and Prevention.. Congenital rubella syndrome. Manual for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. Erişim: 4.2.2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs>.
66. World Health Organization. (2020). Measles and rubella strategic framework: 2021-2030. Erişim:4.2.2021 <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339801/9789240015616-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
67. Centers for Disease Control and Prevention. CMV Fact Sheet for Pregnant Women and Parents. Erişim:4.2.2021 <https://www.cdc.gov/cmz/downloads/cmz-parents-fact-sheet-508.pdf>
68. Devakumar D, Bamford Ferreir MU, Broad J, Rosch RE, Groce N, Abubakar, I. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet Infect Dis* 2018; **18(1)**, e1-e13.

69. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Sifiliz. Erişim: 4.2.2021
<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/sifiliz/sifiliz-liste/sifiliz.html>
70. Chakraborty R, Luck S. Syphilis is on the increase: the implications for child health. *Arch Dis Child* 2008; **93**:105-9.
71. Von Kaisenberg CS, Jonat W. Fetal parvovirus B19 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; **18(3)**: 280-8.
72. Lamont RF, Sobel JD, Carrington D, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E ve ark. Varicella-zoster virus (chickenpox) infection in pregnancy. *BJOG*, 2011; **118(10)**: 1155-1162.
73. Nesheim SR, FitzHarris LF, Lampe MA, Gray KM. Reconsidering the Number of Women With HIV Infection Who Give Birth Annually in the United States. *Public Health Rep.* 2018; **133**: 637-643.
74. Krist AH, Crawford-Faucher A. Management of newborns exposed to maternal HIV infection. *Am Fam Physician* 2002; **15**: 2049-56.
75. Evans C, Chasekwa B, Ntozini R, Humphrey JH, Prendergast AJ. Head circumferences of children born to HIV-infected and HIV-uninfected mothers in Zimbabwe during the preantiretroviral therapy era. *AIDS* 2016; **30**: 2323–2328.
76. Centers for Disease Controls and Prevention. *Zika Transmission*. Erişim: 4.2.2021
<https://www.cdc.gov/zika/prevention/transmission-methods.html#:~:text=Zika%20virus%20is%20transmitted%20to,spread%20dengue%20and%20chikungunya%20virus>
77. Gourinat A-C, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika Virus in Urine. *Emerg Infect Dis* 2015; **21**: 84–6
78. World Health Organisation. *Zika Virus*. Erişim:4.2.2021
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/zika-virus#:~:text=Key%20facts,last%20for%202%E2%80%9337%20days>
79. Del Campo M, Feitosa IM, Ribeiro EM, Horovitz DD, Pessoa AL, França GV ev ark; Zika Embryopathy Task Force-Brazilian Society of Medical Genetics ZETF-SBGM. The phenotypic spectrum of congenital Zika syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017; **173**: 841-857.
80. World Health Organisation. *Zika virus disease*. Erişim: 5.2.2021
https://www.who.int/health-topics/zika-virus-disease#tab=tab_3

81. Mattson SN, Bernes GA, Doyle LR. Fetal Alcohol Spectrum Disorders: A Review of the Neurobehavioral Deficits Associated With Prenatal Alcohol Exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019; **43**:1046-1062.
82. Popova S, Lange S, Shield K, Mihic A, Chudley AE, Mukherjee RAS ve ark. Comorbidity of fetal alcohol spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016; **387**: 978-987
83. Committee on Genetics. Maternal Phenylketonuria. *Pediatrics* 2008; **122**: 445-449
84. Hähnel S. Brain MRI Abnormalities in Phenylketonuria. *Clin Neuroradiol* 2008; **18**: 19–24
85. T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir İl Sağlık Müdürlüğü S.B.Ü. Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Ve Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi. *Fenilketonüri nedir?* Erişim: 5.2.2021 <https://behcetuzch.saglik.gov.tr/TR,107605/fenilketonuri-nedir-.html>
86. Naguy A, Yahya B. Rett Syndrome-Current Status and Future Directions. *Pediatr Neurol* 2017; **70**: e5-e6.
87. Ayta S, Öge AE, Gürses C, Yapıcı Z, Eraksoy, M. Rett Sendromlu Olgularda Elektroensefalografi Bulguları. *Epilepsi: Journal of the Turkish Epilepsi Society*, 2017; **23**: 2
88. Bilgin LK, Aladağ N, Aygün C, Altay D. Hipoksik İskemik Ensefalopati: 63 Term Yenidoğanın Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2011; **5**: 89-94.
89. Türk Neonatoloji Derneği Hipoksik İskemik Ensefalopati Çalışma Grubu. Türkiye’de yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde izlenen hipoksik iskemik ensefalopatili olgular, risk faktörleri, insidans ve kısa dönem prognozları. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; **51**: 123-9.
90. Mercuri E, Ricci D, Cowan FM, Lessing D, Frisone MF, Haataja L ve ark. Head growth in infants with hypoxic-ischemic encephalopathy: correlation with neonatal magnetic resonance imaging. *Pediatrics*. 2000; **106**: 235-43
91. Center for Disease Controls and Prevention. *Facts about Craniosynostosis*. Erişim: 5.2.2021 <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/craniosynostosis>.
92. Shimoji T, Taira,N. Mild trigonocephaly associated with microcephaly: surgical outcomes for 15 cases. *Childs Nerv Syst* 2019; **35**: 645–655

93. Seregni F, Parker AP. How to assess and support the child with microcephaly. *Paediatrics and Child Health*, 2018; **28(10)**: 468-473.
94. Bushby KM, Cole T, Matthews JN, Goodship JA. Centiles for adult head circumference. *Arch Dis Child*. 1992; **67(10)**:1286-128.
95. Ximenes ASFC, Pires P, Werner H, Jungmann PM, Rolim Filho EL, Andrade EP ve ark. Neuroimaging findings using transfontanellar ultrasound in newborns with microcephaly: a possible association with congenital Zika virus infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; **32**: 493-501.
96. Özmert EN. Gelişimin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi. İçinde Prof. Dr. Güibin Gökçay, Prof. Dr. Ufuk Beyazova Ed. İlk Beş Yaşta Çocuk Sağlığı İzlemi. 2. Baskı. İstanbul: Nobel tıp Kitapevi, 2021 pp:
97. Aggarwal A, Mittal H, Patil R, Debnath S, Rai A. Clinical profile of children with developmental delay and microcephaly. *J Neurosci Rural Pract*. 2013; **4(3)**: 288-91
98. Papageorgiou E, Pilat Proudlock F, Lee H, Purohit R, Sheth V, Vasudevan P ve ark. Retinal and optic nerve changes in microcephaly: An optical coherence tomography study. *Neurology* 2018; **91(6)**: e571–e585.
99. Leal MC, van der Linden V, Bezerra T P, de Valois L, Borges A, Antunes M ve ark. Characteristics of Dysphagia in Infants with Microcephaly Caused by Congenital Zika Virus Infection, Brazil, 2015. *Emerging infectious diseases*, 2017; **23(8)**: 1253–1259.
100. Abuelo D. Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol*. 2007; **14(3)**: 118-27
101. Santos DBCD, Prado LOM, Silva RSD, Silva EFD, Cardoso LDCC, Oliveira CDCC. Sensitizing mothers of children with microcephaly in promoting the health of their children. *Rev Esc Enferm USP*. 2019; **53**: e03491.
102. Kara B, Mukaddes NM, Altinkaya I, Güntepe D, Gökçay G, Özmen, M. Using the Modified Checklist for Autism in Toddlers in a well-child clinic in Turkey: Adapting the screening method based on culture and setting. *Autism*, 2014; **18**: 331-338.
103. Sertgil NK, Özen DŞ, Gökçay EG. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde gelişimsel risk tespiti için Sosyal İletişim Alan Tarama Testi (SİATT). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2015; **58**: 87-95

104. Cragan JD, Isenburg JL, Parker S E, Alverson C, Meyer RE, Stallings EB., National Birth Defects Prevention Network. Population-based microcephaly surveillance in the United States, 2009 to 2013: An analysis of potential sources of variation. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 2016; **106(11)**, 972-982.
105. Auger N, Quach,C, Healy-Profits J, Lowe AM, Arbour L. Congenital microcephaly in Quebec: baseline prevalence, risk factors and outcomes in a large cohort of neonates. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 2018; **103(2)**: F167-F172.
106. Liu S, Pan Y, Auger N, Sun W, Dai L, Li s ve ark. Small head circumference at birth: an 8-year retrospective cohort study in China. *BMJ Paediatrics Open* 2019;**3**:e000470.
107. Marinho F, Araújo V, Etelvina M, Porto D, Ferreira H, Coelho M ve ark. Microcephaly in Brazil: prevalence and characterization of cases from the Information System on Live Births (Sinasc), 2000-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 2016; **25(4)**, 701-712 .
108. Bener A, Mohammad RR. Global distribution of consanguinity and their impact on complex diseases: Genetic disorders from an endogamous population. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 2017; **18(4)**, 315-320.
109. Türkiye İstatistik Kurumu. *İstatistiklerle Aile*, 2019. Erişim: 3.4.2021: <https://tuikweb.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=33730>.
110. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; **188(6)**: 1484-1490.
111. Yang Q, Wen SW, Leader A, Chen XK, Lipson J, Walker M. Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum Reprod*. 2007; **22(3)**: 696-701,
112. Power GM, Francis SC, Sanchez Clemente N, Vasconcelos Z, Brasil P, Nielsen-Saines K ve ark. Examining the Association of Socioeconomic Position with Microcephaly and Delayed Childhood Neurodevelopment among Children with Prenatal Zika Virus Exposure. *Viruses*. 2020 **23;12(11)**: 1342.
113. Silva AA, Barbieri MA, Alves MT, Carvalho CA, Batista RF, Ribeiro MR ve ark. Prevalence and Risk Factors for Microcephaly at Birth in Brazil in 2010. *Pediatrics* 2018; **141(2)**: e20170589

114. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; **36(2)**:154-8.
115. Thompson EL, Vamos CA, Liggett LG, Griner SB, Daley EM. Using a Health Literacy Analytic Framework to Explore Zika Virus and Reproductive Health. *Health Lit Res Pract.* 2018; **12;2(2)**: e78-e87.
116. World Health Organization. *Health Literacy*. Eşirim: 1.4.2021 <https://www.who.int/healthpromotion/health-literacy/en/>.
117. Çınar S, Ay A, Boztepe H. Çocuk sağlığı ve sağlık Okuryazarlığı. Sağlıkta Performans ve Kalite Dergisi, 2018; **14(2)**, 25-39.
118. Enstitüsü, H. Ü. N. E. *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması* (2018). Erişim: 1.4.2021 <https://dspace.ceid.org.tr/xmlui/handle/1/323>.
119. Bardin R, Krispin E, Salman L, Navon I, Shmueli A, Perlman S ve ark. Association of term isolated microcephaly with mode of delivery and perinatal outcome - a retrospective case-control analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; **9;21(1)**: 115.
120. Ayinde OA, Omigbodun AO. Head circumference at time of birth: A possible predictor of labour outcome in singleton cephalic deliveries at term?. *Annals of African Medicine* 2004; **3**: 126-129
121. Tsakiri S, Zacharias N, Garcia J, Mazur L. Cranial Asymmetry Versus Microcephaly: Implications for Practice During the Zika Virus Epidemic. *Tex Med.* 2017; **1;113(8)**: e1
122. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *Molding*. Erişim: 5.3.2021 <https://elearning.rcog.org.uk/easi-resource/maternal-and-fetal-assessment/examination/moulding>
123. Shen S, Xiao W, Zhang L, Lu J, Funk A, He J ve ark. Prevalence of congenital microcephaly and its risk factors in an area at risk of Zika outbreaks. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2021; **17;21(1)** :214
124. Chiriboga CA, Durkin M, Kuhn L, Sanocka U, Bellinger, D. Factors associated with microcephaly at school age in a very-low-birthweight population. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2003; **45(12)**, 796-801.

125. Brandes JM, Scher A, Itzkovits J, Thaler I, Sarid M, Gershoni-Baruch R. Growth and development of children conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 1992; **90(3)**: 424-9
126. Basatemur E, Shevlin M, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12years of age. *Reprod Biomed Online*. 2010 Jan;20(1):144-9
127. Bánhidý F, Ács N, Puhó, EH, Czeizel AE. Chronic hypertension with related drug treatment of pregnant women and congenital abnormalities in their offspring: a population-based study. *Hypertension Research*, 2011; **34(2)**, 257-263.
128. Chen CP. Congenital malformations associated with maternal diabetes. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2005; **44(1)**, 1-7.
129. Greene MF, Allred EN, Leviton A. Maternal metabolic control and risk of microcephaly among infants of diabetic mothers. *Diabetes Care*. 1995; **18(2)**: 166-9.
130. TC Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. *Gebelik Diyabeti (Gestasyonel Diabetes Mellitus)*. Erişim. 6.4.2021 <https://sagligim.gov.tr/diyabet/diyabetliste/259diyabetnedir/956gebelikdiyabetigestasyoneldiabetismellitus.html>
131. Centers for Disease Control and Prevention. *Gestational Diabetes*. Erişim: 5.4.2021 <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/gestational.html>
132. Bakhsh H, Alenizy H, Alenazi S, Alnasser S, Alanazi N, Alsowinea M ve ark. Amniotic fluid disorders and the effects on prenatal outcome: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; **22**: 75
133. TC Sağlık Bakanlığı *Doğum Öncesi Bakım Rehberi* 2014. Ankara
134. Nelson DB, Chalak LF, McIntire DD, Leveno KJ. Is preeclampsia associated with fetal malformation? A review and report of original research. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; **28(18)**: 2135-40.
135. Peixoto AB, Caldas TM, Santos RO, Lopes KS, Martins WP, Araujo Júnior E. The impact of gestational diabetes and hypothyroidism on the third-trimester ultrasound parameters and in adverse perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016; **29(21)**: 3416-20.
136. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology*. 1996; **53(3)**: 176-84.

137. Zika Virüs Hastalığı Türkiye Risk Değerlendirmesi Raporu 25.10.2017.
Erişim:5.4.2021 <https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/haberler/zika-virusu-hastaligi/turkiye-zika-virus-raporu.pdf>
138. Van den Eeden SK, Karagas MR, Daling JR, Vaughan TL. A case-control study of maternal smoking and congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1990; **4(2)**: 147-55.
139. Källén K. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. *Early Hum Dev.* 2000; **58(3)**: 197-204
140. Eyong KI, Ekanem,EE, Asindi,A.A, Ki E,Nov P. Birth asphyxia: a major cause of microcephaly in the Calabar. *Nigeria*, 2015; **2(4)**: 367-370.
141. Bano S, Chaudhary V, Garga UC. Neonatal Hypoxic-ischemic Encephalopathy: A Radiological Review. *J Pediatr Neurosci.* 2017;**12(1)**:1-6.
142. Krasnow MR, Maldonado YA, Contopoulos-Ioannidis DG. Congenital microcephaly hospitalizations in California infants: 1999-2013. *Birth Defects Res.* 2019; **15;111(19)**: 1535-1542
143. Krishnamoorthy KS, Kuban KC, O'Shea TM, Westra SJ, Allred EN, Leviton A; ELGAN Study Co-investigators. Early cranial ultrasound lesions predict microcephaly at age 2 years in preterm infants. *J Child Neurol.* 2011; **26(2)**: 188-94
144. Levin TL, Blumfield E. Imaging the Infant or Child with an Abnormal Head Circumference. *Pediatr Rev.* 2020; **41(12)**: 655-658
145. Carvalho MDCG, Ximenes RAA, Montarroyos UR, et al. Early epilepsy in children with Zika-related microcephaly in a cohort in Recife, Brazil: Characteristics, electroencephalographic findings, and treatment response. *Epilepsia.* 2020; **61(3)**:509-518.
146. Biesecker LG. Amish Lethal Microcephaly. 2003 Sep 4 [Updated 2017 Dec 7]. İçinde Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA editor. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2021.
147. Passemard, S., Kaindl, A. M., & Verloes, A. Microcephaly. *Handbook of clinical neurology*, 2013; **111**: 129-141.
148. A Ventura P, C Lage ML, L de Carvalho A, S Fernandes A, B Taguchi T, Nascimento-Carvalho CM. Early Gross Motor Development Among Brazilian

- Children with Microcephaly Born Right After Zika Virus Infection Outbreak. *J Dev Behav Pediatr.* 2020; **41(2)**: 134-140.
149. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, Santos CM, Almeida LC, Van Der Linden V ve ark. Hearing Loss in Infants with Microcephaly and Evidence of Congenital Zika Virus Infection - Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016; **2;65(34)** :917-919
150. Olusanya, B. O. (2013). Risk of sensorineural hearing loss in infants with abnormal head size. *Annals of African medicine*, 2013; **12(2)**: 98.
151. Özmen M, Tatlı B. *Nörolojik Değerlendirme*. İçindeProf. Dr. Olcay Neyzi, Prof. Dr. Türkan Ertuğrul, Prof. Dr. Feyza Darendeliler editor Pediyatri, İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, 2021 5. Baskı pp:2012-2015

7. FORMLAR

EK-1: Veri Kayıt Formu

Vaka : Dosya no:

Cinsiyet:

DT:

Tanı

Doğum yeri

GH (hafta) GH (gün)

ON'ye göre

DA: DA SDS: DB: DB SDS: BÇ: BÇ SDS:

CDC'ye göre

DA: DA SDS: DB: DB SDS: BÇ: BÇ SDS:

WHO'ya göre

DA: DA SDS: DB: DB SDS: BÇ: BÇ SDS:

İG21'e göre

DA: DA SDS: DB: DB SDS: BÇ: BÇ SDS:

Takipte mikrosefali kaçınıcı ay: BÇ: BÇ SDS: Kilo SDS Boy SDS

Anne yaşı:

Anne eğitim(Okumamış(0)/ilkokul(1)/ortaokul(2)/lise(3)/lisans(4)

Anne BÇ: Boy: BÇ persantil

Baba yaşı

Baba eğitim (Okumamış (0)/ilkokul(1)/ortaokul (2)/lise(3)/lisans(4)

Baba BÇ Boy: BÇ persantil

Gravida (G) Parite(P) Abortus(A) Küretaj(K)

Çoğul gebelik : Hayır(1)/Evet (2): Evet ise fetüs sayısı:

IVF: var (1)/yok (2)

EMR: var (1)/yok (2)

Annede KKH: var (1)/yok (2) Annede HT: var (1)/yok (2) Annede DM: var (1)/yok(2)

Annede GDM: var (1)/yok (2) Annede preeklampsi: var (1)/yok (2)

Anneden diğer kronik hastalık: var (1)/yok (2). Varsa tanı:

Anenenin sigara kullanımı: var (1)/yok (2)

Annede teratojen maruziyeti: var (1)/yok (2) Varsa nedir?

Annede TORCH: var (1)/yok (2)

Annede diğer enfeksiyon: var (1)/yok (2): Var ise açıklama:

Fetal usg: Normal (0)/Anormal(1): Anormal ise açıklama:

Amniosentez: var (1)/yok (2): Yapılmışsa açıklama:

Oligohidramnios: var (1)/yok (2) polihidramnios: var (1)/yok (2)

Asfiksi: var (1)/yok (2): Varsa nedeni:

Gebelikte taramada sorun: var (1)/yok (2) Varsa açıklama:

Akraba evliliği: var (1)/yok (2)

Ailede mikrosefali: var(1)/ yok (2) Varsa kim:

Doğum şekli: nsd (0)/c/s(1) c/s nedeni:

Yenidoğan döneminde hastaneye yatış: var (1)/yok (2) yatış nedeni:

Yenidoğan döneminde kompl: : var (1)/yok (2) varsa açıklama:

Nörolojik sorun: var (1)/yok (2): Varsa tanı:
Epilepsi: var (1)/yok (2)
İşitme testi: Normal(0)/anormal(1)
Görme değerlendirmesi: Normal(0)/anormal(1)
Baş tutma (ay): desteksiz oturma(ay): yürüme (ay):
Özel eğitim :hayır(0)/evet(1)
TANDEM: Normal(0)/anormal(1) İOA: Normal(0)/anormal(1)
KAA: Normal(0)/anormal(1)
Kranial USG: Normal(0)/anormal(1) Anormal ise açıklama:
MRG: Normal(0)/anormal(1) sonuç:
ARRAY: Normal(0)/anormal(1) Varsa genetic tanı:
Varsa diğer tetkikler
Mikrosefalide düzelme düzelme var(1)/yok(0) Düzelmenin olduğu ay:
EKO: Normal(0)/anormal(1): Varsa açıklama:
Toplam takip süresi(ay):
Dismorfif görünüm: var (1)/yok (2): Varsa açıklama:
Diğer tanımlar ve özellikler durumlar

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÇOCUK SAĞLIĞI İZLEMİNDE MİKROSEFALİ TANISI ALMIŞ ÇOCUKLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% 6	% 5	% 2	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
4	n.neurology.org İnternet Kaynağı	<% 1
5	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
6	abakus.inonu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	dosya.marmara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
9	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1