

DOI: 10.4274/tpa.46.76

# Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin nörogelişimsel sorunları ve nörolojik hastalığa etki eden etmenlerin araştırılması

## *Neurodevelopmental problems of very low birth weight premature infants and factors affecting neurological morbidity*

Canan Göçer, Sultan Kavuncuoğlu, Gülseren Arslan\*, Ilgi Ertem\*\*, Sibel Özbek, Engin Öztüregen\*\*\*, Mustafa Ali Akın\*\*\*, Nihal Baysoy\*\*\*

Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Neonatoloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye

\*Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Pediatrik Nöroloji Ünitesi, İstanbul, Türkiye

\*\*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Gelişimsel Pediatri Ünitesi, Ankara, Türkiye

\*\*\*Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Pediatri Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Otuz iki gebelik haftası ve/veya 1500 gram altında doğan bebeklerin düzeltilmiş üç yaştaki nörogelişimsel durumunu değerlendirmek.

**Gereç ve yöntem:** Erken doğan bebeklerin Değişirilmiş Amiel Tison ile nörolojik hasar varlığı, Denver Gelişimsel Tarama Testi ile nörogelişimsel özellikleri araştırıldı. (Etik kurul onay no: 20.06.2005/96)

**Bulgular:** Yüz on yedi olgu ort. 35,8±2,3 ayda değerlendirildi. Olguların 57'si kız 60'ı erkek, doğum ağırlığı ort. 1271±22,09 g, gebelik haftası 31±2,1 hafta idi. Akut hastalıklardan solunumsal sıkıntı sendromu %21, bronkopulmoner displazi % 8, ileri evre retinopati %5 ve kafa içi kanama %7, sepsis %21, <6 Apgar %24 en önemli sorunlardandı. Yüz on yedi olgunun 11'inde (%9,4) önemli nörolojik hasar saptandı. Bunlardan 10'u (%8,5) beyin felci olup iki olguda körlük beşinde hidrosefali tanımlandı, Denver gelişimsel tarama testi nin sonucu %77 normal, %23 patolojik bulundu.

**Çıkarımlar:** Olgularımızın nörogelişimsel bozuklukları önceki çalışmalara benzerdi. Ayrıca olumsuz etkilenmede hastaneye nakil dikkat çekiciydi. (*Türk Ped Arş 2011; 46: 207-14*)

**Anahtar sözcükler:** Beyin felci, Denver testi, erken doğmuş bebek, nörogelişimsel gerilik

### Summary

**Aim:** To evaluate neurodevelopmental outcome of prematures born less than 32 gestational weeks and /or with very low birth weight (<1500 g) at the age of three.

**Material and Methods:** In this study neurodevelopmental characteristics (used Denver II developmental screening test, DGTT II) and neurological sequelae ( Amiel Tison) were examined retrospectively.

**Results:** Seventeen hundred infants 27-42 (mean:35,8-2,3) months of age were evaluated. There were 57 female , 60 male patients and mean birth weight and gestational age were: 1271±22,09 gr and 31± 2,1 weeks respectively. Most important acute morbidities were as follows: Respiratory distress syndrome (21%), bronchopulmonary dysplasia (%8), severe retinopathy of prematurity (5%), sepsis (21%), severe intraventricular hemorrhage (7%), Apgar score <6 (24%) . 9,4% patients had major neurological sequelae; ten cases had cerebral palsy, five had hydrocephalus and blindness was recorded in two cases. Denver II Developmental screening Test was abnormal in 23% of cases.

**Conclusion:** Our neurodevelopmental assessment results were similar to the literature. One of the most important risk factors, in neurodevelopmental retardation was transport. (*Türk Arch Ped 2011; 46: 207-14*)

**Key words:** Cerebral palsy, Denver developmental screening test, neurodevelopmental outcome, prematurity

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nihal Baysoy, Sağlık Bakanlığı İstanbul Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, İstanbul, Türkiye

E-posta: drnilbays@gmail.com **Geliş Tarihi/Received:** 29.06.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.04.2011

*Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing*

## Giriş

Erken doğan bebeklerin uzun süreli izleminde görülen nörogelişimsel bozukluklar çok etmenli olup; doğum öncesi ve yenidoğan dönemi sorunlarından etkilenmektedir. Etiolojide anne ve bebeğe ait sorunlar yanında sosyoekonomik ve sosyokültürel düzeyin de gelişimi etkilediği literatürde bildirilmiştir (1).

Nörogelişimsel bozukluklar ağır ve hafif nörolojik sekeller olarak sınıflandırılmaktadır. Ağır nörolojik sekeller; beyin felci (BF), zeka geriliği, körlük, sağırılık, hidrosefali, "konvülsiyon"dur. Hafif nörolojik sekeller ise; uyum ve denge bozuklukları, miyopi, hafif işitme azlığı, algılama güçlüğü, davranışsal sorunlar olarak sınıflandırılmaktadır (2).

Literatürde çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin uzun süreli izlemi ve sorunları ile ilgili bir çok çalışma bulunmaktadır. Özellikle nörogelişimsel gerilik bir halk sağlığı sorunu olarak algılanıp gelişmiş ülkelerde önleyici yöntemler, iyileştirme programları, yakın çok merkezli izlem ön plana alınarak kişinin topluma sağlıklı birey olarak kazandırılması hedeflenmektedir. Ülkemizde bu konuda hizmet veren birim sayısı ve yayınlanmış sonuçlar çok kısıtlıdır. Sosyal Güvenlik Kurumunun bu hastalara desteği ise 1998 yılında başlamıştır (3).

Biz bu çalışmamızda düzeltilmiş üç yaştaki ÇDDA bebeklerin nörogelişimsel sorunlarını ve seyire etki eden etmenleri ortaya koyarken hastaların izlem ve iyileştirme programına uyumu, aile desteği konusundaki sonuçlarını inceledik.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2002 yılında doğan veya başka bir merkezde doğup hastanemize nakledilen 2. düzey ve 3. düzey yoğun bakım birimlerinde yattıktan sonra, takip polikliniğinde izlenen 1500 g ve altı ile Yeni Ballard Skoru'na (4) göre gebelik haftası (GH) 32 hafta ve altında olan riskli 117 bebeğin nörogelişimsel değerlendirilmesi yapıldı. Değerlendirme sırasında düzeltilmiş yaş gebelik haftası-(40-GH) formülüne göre hesaplandı.

Çalışma grubumuza çoğul gebelikler, hastanemiz yoğun bakım biriminde yer olmadığından sevk edilen ve yattığı dönemde veya sonrasında ölen bebekler alınmadı. Çalışma grubunu oluşturan bu çok riskli erken doğmuş bebeklerin doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası dönemlerine ait risk etmenleri birimiz bilgisayar veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Bunlar: doğum ağırlığı, GH, doğum şekli, aldığı tanılar: bronkopulmoner displazi (BPD) (5), kafa içine kanama (KİK) (6), nekrotizan enterokolit (NEK) (7), sıkıntılı solunum sendromu (SSS), sepsis, menenjit, yoğun bakımda izlem, solunum desteği, doğum öncesi steroid öyküsü olarak kaydedildi. Çalışmaya etik kurul onayı (20.06.2005/96) alındıktan sonra Ocak 2005 tarihinde başlandı. Ailelere telefonla ulaşıldı. Randevu gününde çocuk ve ailesi birlikte görüldü ve yapılacak tüm test ve değerlendirmeler için onay alındı.

Çift kör olarak yapılan çalışmamızda düzeltilmiş üç yaşındaki çocukların genel fizik muayenesi ve Değiştirilmiş Amiel-

Tison değerlendirme testi (8) aynı çocuk doktoru tarafından yapıldı. Denver II Gelişimsel Tarama Testi (9) (DGTT II) ise bebeğin yenidoğan dönemi ve daha sonraki izlem sorunlarını bilmeyen çocuk gelişim uzmanı (pedagog) tarafından gerçekleştirildi. İki araştırmacı birbirlerinin sonuçlarından habersiz olarak tüm bebekleri değerlendirdi. Veriler bilgisayara girilip analiz edildikten sonra sonuçlar açıklandı.

Nörolojik muayene bulgularına göre hastalar; normal, hafif nörolojik sekel ve ağır nörolojik sekel olan olgular olmak üzere üç grupta değerlendirildi.

Ağır nörolojik sorunu olanlar çocuk nöroloğu tarafından da değerlendirildi ve gerekli yönlendirmeler (fizik tedavi, özel eğitim) yapıldı. Ayrıca ağır nörolojik sorunu olanlardan tanının kesinleştirilmesi için kraniyal görüntüleme istendi.

İşitmenin değerlendirilmesinde beyin sapı uyarılmış işitsel yanıt (BUİY) (Brainstem Auditory Evoked Response) testi aynı odyolog tarafından gerçekleştirildi.

Erken doğmuş bebeklerin göz muayeneleri doğum sonrası 4-8. haftada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Retina Bölümünde aynı öğretim üyesi tarafından Uluslararası ROP tarama ölçütlerine göre (10) yapıldı. Tarama sonuçları poliklinik izlem dosyalarından elde edildi. Nörogelişimsel seyri etkileyen etmenler kaydedildi.

Ailelerin sosyoekonomik ve eğitim düzeylerinin sınıflandırılmasında bir puanlama sistemi oluşturuldu. Bu puanlama yapılırken gelir düzeyi, anne-baba eğitim düzeyi, anne-baba mesleği, konut durumu, evlerinin oda sayısı, oturdukları kat, ısınma durumu, akraba evliliği, çocuk sayısı ve evde yaşayan toplam nüfus sorgulanarak puanlama yapıldı. Standart sapmanın (SS) altında kalan aileler kötü, üstünde olanlar iyi, diğerleri orta sosyoekonomik düzeye sahip aileler olarak yorumlandı. İstatistiksel değerlendirme yapılırken -2SS altında puan alanlar kötü, diğerleri iyi olarak alındı.

İstatistiksel incelemeler ki-kare testi, student t-testi, Mann Whitney U testi, SPSS (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

Çalışma grubu ortalamaları  $\pm 2$  standart sapma olarak verildi.

## Bulgular

Ocak-Aralık 2002 tarihleri arasında hastanemiz 2. ve 3. düzey yenidoğan yoğun bakım biriminde hastane içi ve hastane dışından  $\leq 32$  hafta ve /veya  $\leq 1500$  g olan 310 bebek izlem, tetkik ve tedavi için yatırıldı. Yenidoğan (0-28 gün) ve yenidoğan sonrası dönemde ölen 33, çoğul gebelik olan 21 ve birimizde yer olmadığından dolayı başka bir merkeze sevk edilen 17 bebek çalışmaya alınmadı. Yüz sekiz hastaya telefon ve adres değişikliği nedeniyle ulaşılamadı. On dört hasta ise değerlendirmeyi kabul etmedi. Sonuçta 117 ÇDDA bebek çalışma kapsamına alındı.

Veriler, bilgisayar veri tabanından, hastane dosyalarından, poliklinik izlem formlarından elde edildi. Ulaşamadığımız ve değerlendirmeyi kabul etmeyen olguların (Grup 2) verilerinin çalış-

**Tablo 1. Doğum öncesi ve doğum sonrası yenidoğan dönemine ait risk etmenleri**

Değişken	Var		Yok	
	n	%	n	%
Doğum öncesi steroid	37	%31,6	80	%68,4
Yoğun bakım izlemi	39	%33,3	78	%66,7
Mekanik ventilasyon	35	%29,9	82	%70,1
SSS	24	%20,5	93	%79,5
Sürfaktan	19	%16,2	98	%83,8
BPD	9	%7,7	108	%92,3
≥Evre III ROP	6	%5,1	111	%94,9
Sepsis	24	%20,5	93	%79,5
≥Evre III KİK	8	%6,8	109	%93,2
Nakil	33	%28,2	84	%71,8

SSS: Sıkıntılı solunum sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi, KİK: Kafa içine kanama, ROP: Prematüre retinopatisi

**Tablo 2. Denver II Gelişimsel tarama testi sonuçları**

Alan	Normal (n%)	Anormal (n%)
Dil	90 (%76,9)	27 (%23,1)
İnce Motor	102 (%87,2)	15 (12,8)
Kaba Motor	105 (%89,7)	12 (%10,3)
Kişisel-Sosyal	102 (%87,2)	15 (12,8)
Toplam	85(%72,6)	32(%27,4)

ma grubundan; (Grup1) farklı olup olmadığı, istatistiksel olarak karşılaştırılabilirliği sorgulandı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

Ulaşamadığımız hastaların doğum ağırlıkları 750-1895 g (ort:1240±234,38) arasındaydı. Gebelik haftaları 83 olgunun (%68) 30 haftadan büyük, 39'unun (%32) ise 30 haftadan küçük idi. Hastaların cinsiyet dağılımında 62'si (%50,8) kız, 60'ı (%49,2) erkekti, doğum şekli 79'unda (%64,8) sezaryen (C/S), 43'ünde (%35,2) normal vajinal yol idi. Erken doğmuş bebeklerin intrauterin büyüme özelliklerine göre 84'ü (%68,9) gebelik haftasına göre normal kiloda (AGA), 38'i (%31,1) gebelik haftasına göre düşük kiloda (SGA) olup; beşinci dakika Apgar skoru 6 ve altında olan olgu sayısı 16 (%13,1) idi.

İki grup karşılaştırıldığında; AGA ve SGA olmaları istatistiksel olarak anlamsızdı (p>0,05). Beşinci dakika Apgar skorları, yoğun bakımda kalma oranları NEK, sepsis, menenjit, KİK oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

Bu sonuçlara göre ulaşabildiğimiz ve ulaşamadığımız hasta gruplarının birbirine benzer olduğu görüldü.

Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin oluşturduğu çalışma grubumuzun 57'si (%48,7) kız, 60'ı (%51,3) erkek bireyden oluşmaktaydı. Doğum şekline göre; 36'sı (%30,8) kendiliğinden normal vajinal yolla (NVY), 81'i (%69,2) C/S ile doğmuştu. Çocukların takvim yaşları 33-45 ay (ort: 32,8±2,26), düzeltilmiş yaşları 27-42 ay (ort: 35,8±2,39 ay) arasında idi. Doğum ağırlıkları 700-1800 g (ort:1271±226,09 g), gebelik haftaları 25 -36 (ort:31±2,16) hafta aralığında idi.

Çalışma grubumuzun 80'i (%68,4) AGA, 37'si (%31,6) SGA bebeklerden oluşmaktaydı. Erken doğmuş bebeklerin doğum öncesi ve doğum sonrası risk etmenlerinin dağılımı Tablo 1'de verildi.

Değiştirilmiş Amiel-Tison nörolojik muayene yöntemi ile 102 (%87,2) olgunun nörolojik muayenesi normal iken, dört (%3,4) olguda strabismus, 11 (%9,4) olguda da ağır nörolojik sekel saptandı. Bu olguların 10'u BF olup beşi spastik dipleji, beşi spastik tetrapleji idi. Diğer bir ağır nörolojik sekel olarak körlük iki olguda tanımlandı, bunlardan biri aynı zamanda spastik tetraparezili idi.

Ağır nörolojik anormalliği olan sekiz hastaya kraniyal görüntüleme yapıldı, iki olguda ağır nörolojik sekel körlük olduğundan ve bir hastanın ailesi görüntüleme tetkikini kabul etmediğinden diğer üç hastaya kraniyal görüntüleme yapılmadı. Üç olguda periventriküler lökomalasi (PVL), beşinde ise ventriküler sistemde genişleme saptandı, KİK sonrası hidrosefali gelişen üç bebeğe ortalama üçüncü aylarında ventriküloperitoneal şant takıldı.

Denver II gelişimsel tarama testi uygulanan 117 olgudan 85'nin (%72,6) yaşına göre normal, 32'sinin (%27,4) geri olduğu bulundu. Denver II testinin bölümlerine göre bakıldığında dil alanında 90 (%76,9) çocuğun yaşına uygun, 27 (%23,1) çocuğun gelişiminde gecikme olduğu saptandı. Denver II ince motor alanında ise 102 (%87,2) olgu yaşı ile uyumlu, 15'i (%12,8) ise yaşına göre gecikmeli bulundu. Kaba motor alanını değerlendiren bölümde 105 (%89,7) çocuk yaşı ile uyumlu, 12'si (%10,3) yaşına göre gecikmeli gelişim gösterdi. Kişisel sosyal alanda 102 (%87,2) erken doğmuş bebeğin gelişim yaşı ile uyumlu, 15'inin (%12,8) ise yaşına göre geri olduğu saptandı (Tablo 2).

Çalışma grubumuzda 117 olgunun 70'ine (%59) BUIY testi uygulanabildi; bunların sekizinde (%11) hafif işitme bozukluğu saptandı.

Beyin felci tanımlanan hastaların etiolojilerindeki risk etmenleri, gelişimsel test sonuçları ve tedavi ile ilgili bulguları Tablo 3'te özetlendi.

Nörolojik anormalliği olan ÇDDA bebeklerdeki doğum öncesi ve sonrası kötü seyir riskleri ile gelişimsel gerilik arasındaki etiolojik ilişki araştırıldı. Gebelik haftası ile nöromotor gerilik arasında anlamlı ilişki vardı. Gebelik haftası otuz haftadan büyük olan olguların %19'unda gelişimsel gerilik saptanırken, 30 haftadan küçüklerde bu oran %39 idi ( $p=0,033$ ), doğum ağırlığı ve SGA olma ile gelişimsel gerilik arasında ilişki bulunmadı. Erkek cinsiyet gelişimsel gerilikte istatistiksel anlamlı bir risk etmeniydi ( $p=0,024$ ). Doğum öncesi steroid alan 37 olgunun 10'unda nörogelişimsel gerilik saptanırken 27 olgunun gelişimi yaşına uygundu. Doğum öncesi steroid tedavisi ile nörogelişimsel gerilik arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ). Denver II testi, 5. dakika Apgar skoru 6 ve altında olanlarda %50 oranında gerilik saptandı ( $p<0,05$ ). Demografik özellikler Denver GTT II ilişkisi Tablo 4'te özetlendi.

Yoğun bakımda izlenen 39 erken doğmuş bebeğin %41'inde nörogelişimsel gerilik saptanırken ( $p=0,027$ ), BPD tanımlananların %87'sinde nörogelişimsel gerilik bulundu ( $p=0,02$ ).

Sepsis geçiren 24 hastanın %50'sinde nörogelişimsel gerilik saptanırken ( $p=0,009$ ), Evre III ve üzerinde KİK olan olgularda bu oran %75 idi ( $p=0,005$ ). Doğum sonrası başka bir hastaneden getirilen olguların %45'i nörogelişimsel yönden etkilenmişti ( $p=0,01$ ). Yenidoğan sorunlar Denver GTT II ilişkisi Tablo 5'te verildi.

Anne eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde üç (%2,6) anne eğitimsiz, 85 (%72,6) anne ilk-orta eğitim mezunu idi (26'sı (%22,2) lise, üçü (%2,6) üniversite eğitimi almıştı). Babalardan ise biri (%0,9) eğitimsiz, 78'i (%66,6) ilk-orta, 26'sı (%22,2) lise, 12'si (%10,3) üniversite eğitimi almışlardı. Ebeveynlerin eğitim düzeyleri ile gelişimsel gerilik arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 3: Beyin felci tanımlanan 10 olgunun özellikleri**

Ad	DA	GH	Apgar	KİK	Sepsis	Menj.	Hidrocefali	Anormal DGTT	Anormal Amiel Tison	Rehabilitasyon
S.C.*	1170	28	5	E III	-	-	-	+	Sekel+ Yetersizlik	1 yaşından itibaren
İ.D.	890	27	5	-	+	-	-	+	Sekel+ Yetersizlik	1 yaşından itibaren
M.K.**	1100	29	5	E III	-	-	+	+	Sekel+ Yetersizlik	2 yaşından itibaren
G.A.**	930	35	9	--	+	+	+	+	Sekel+ Yetersizlik	6 aylıktan itibaren
A.K.	1290	28	7	E IV	-	-	+	+	Sekel+ Yetersizlik	1 yaşından itibaren
S.G.	1260	29	5	EIII	+	-	+	+	Sekel+ Yetersizlik	2 yaşından itibaren
G.K.	1260	27	5	--	-	-	-	+	Sekel+ Yetersizlik	3 yaşında yönlendirildi
B.K.**	1400	28	5	E III	-	+	+	+	Sekel+ Yetersizlik	2yaşından itibaren
V.B.*	900	29	5	--	+	-	-	+	Sekel+ Yetersizlik	Almıyor
A.O.*	980	28	7	---	-	+	-	+	Sekel+ Yetersizlik	1 yaşından beri alıyor

\*Bu hastalarda periventriküler lökomalasi saptandı

M.K, G.A, B.K : Şant takılan hastalar

DA: Doğum ağırlığı, GH : Gebelik Haftası, KİK: Kafa içi kanama, DGTT: Denver gelişimsel tarama testi

**Tablo 4: Demografik özelliklerine göre Denver GTT II karşılaştırılması**

Değişken	Denver GTT II			p
	Normal n %	Anormal n %	Toplam n %	
Kız	47 (40,2)	10 (8,5)	57 (48,7)	0,024
Erkek	38 (32,5)	22 (18,8)	60 (51,3)	
AGA	56 (47,9)	24 (20,5)	80 (68,4)	0,382
SGA	29 (24,8)	8 (6,8)	37 (31,6)	
Gebelik Haftası				0,033
<30	28 (60,9)	18 (39,1)	46 (100)	
≥30	57 (80,3)	14 (19,7)	7 (100)	
<1000 g	8 (67,1)	9 (32,9)	17 (14,5)	0,229
1001-1500 g	77 (77)	23 (23)	100 (85,5)	
Doğum öncesi steroid Öykü	27 (23,1)	10 (8,5)	37 (31,6)	1,0
APGAR				0,005
<6	13 (50)	13 (50)	26 (100)	
>6	72 (79,1)	19 (20,9)	91 (100)	

AGA: Gebelik haftasına uygun, SGA: Gebelik haftasına göre küçük

**Tablo 5. Yenidoğan sorunları ve Denver GTT II ilişkisi**

Değişken	Denver GTT II			p
	Normal n%	Anormal n%	Toplam n%	
YBB izlem				
Yok	62 (53,3)	16 (13,7)	78 (66,7)	0,027
Var	23 (19,7)	16 (13,7)	39 (33,3)	
BPD				
Yok	83 (70,9)	25 (21,4)	108 (92,3)	0,02
Var	2 (1,7)	7 (6)	9 (7,7)	
Sepsis				
Yok	73 (62,4)	20 (17,1)	93 (79,4)	0,009
Var	12 (10,3)	12 (10,3)	24 (20,5)	
KİK				
Yok veya Evre I-II	83 (70,9)	26 (22,2)	109 (93,2)	0,005
Var Evre III-IV	2 (1,7)	6 (5,1)	8 (6,8)	
ROP				
Yok veya Evre I-II	82 (70,1)	29 (24,8)	111 (94,9)	0,343
Var Evre III-IV	3 (2,6)	3 (2,6)	6 (5,1)	
Nakil Yok	67 (57,3)	17 (14,5)	84 (71,8)	0,01
Var	18 (15,4)	15 (12,8)	33 (28,2)	

YBB : Yoğun bakım birimi, BPD: Bronkopulmoner displazi, KİK: Kafa içine kanama, ROP: Prematüre retinopatisi

**Tablo 6. Sosyo ekonomik düzey ile DGTT II ilişkisi**

Sosyo Ekonomik Düzey	Denver II GTT			p
	Normal	Anormal	Toplam	
Düşük (n%)	10 (8,5)	5 (4,3)	15 (12,8)	0,550
Normal (n%)	75 (64,1)	27 (23,1)	102 (87,2)	
Toplam (n%)	85 (72,6)	32 (27,4)	117 (100)	
Annenin eğitim düzeyi				
İlk-Ortaokul(n%)	65 (55,6)	23 (19,7)	88 (75,2)	0,635
Lise-Üniversite (n%)	20 (17,1)	9 (7,7)	29 (24,8)	
Toplam (n%)	85 (72,6)	32 (27,4)	117 (100)	

Yine sosyoekonomik düzey ile nörogelişimsel gerilik arasında anlamlı ilişki yoktu ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

## Tartışma

Erken doğmuş bebeklerin uzun süreli izleminde BF, zeka geriliği, konvülsiyon, körlük, hidrosefali ve sağırılık ağır nörolojik sekel olup; sıklık %7-30 olarak bildirilmiştir (11-14). Ağır nörolojik bozukluklardan en sık görüleni BF olup, sıklığı <1500 g olan erken doğmuş bebeklerde %7,5 (15), 1000-1500 g arasında olan bebeklerde %4-14 arasında bildirilmiştir (1). Hack ve ark. (14) doğum ağırlığı 1000 g altındaki grupta BF sıklığını %15 olarak bildirmişlerdir. Hastanemizde Kerimoğlu ve ark. (15) 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada; 262 ÇDDA bebeği ortalama 27. ayda incelemiş ve %6,03 oranında BF saptamıştır. Biz benzer grupta yaptığımız bu çalışmamızda ağır nörolojik sekel ve BF sıklığını sırasıyla %9,4 ve %8,5 olarak saptadık. Sonuçlarımız literatürdeki oranlar ile uyumluydu. Ağır

nörolojik bozukluğu olan olgulardan beşinde (%4,2) spastik dipleji, beşinde (%4,2) spastik tetrapleji, BF olan olguların beşinde aynı zamanda hidrosefali görülürken iki hastada (%1,7) retinopatiye bağlı körlük vardı. Denver Gelişimsel Tarama Testi uygulanan 117 riskli erken doğmuş bebeğin %72,6'sı normal, %27,4'ü anormal olarak değerlendirildi. Sonuçlar dil alanında %23,1, ince motor alanında %12,8, kaba motor alanında %10,3, kişisel sosyal gelişim %12,8 sıklığında patolojik bulundu.

Çalışmamızda erken doğmuş bebeklerin hastalanmalarına etki eden perinatal risk etmenlerinden doğum öncesi steroid uygulaması değerlendirildi. Kesik M. ve ark. (16) doğum öncesi steroid kullanımının beyinin büyüme ve gelişimi üzerine olan olumsuz etkilerini inceledikleri çalışmada; tek doz betameta-zon kullanımının yenidoğanın sinir sistemi üzerine güvenilir olduğunu, ölüm oranını ve KİK sıklığını azalttığını belirtmişlerdir. Rajadurai ve ark. (17) çalışmalarında; erken doğum eylemi olan kadınlara doğum öncesi tek doz steroid uygulamasının

RDS, KİK, yenidoğan dönemi ölüm oranlarını azaltmada ve BF sıklığını azaltmada yüksek etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda doğum öncesi 37 (%31,6) gebeye tek doz steroid uygulanmıştır. Doğum öncesi steroid yapılan ve yapılmayan ÇDDA bebekler arasında Denver II puanları açısından fark bulunamamıştır, CP tanısı alan 10 olgumuzdan ikisine (%20) doğum öncesi steroid yapılmıştır.

Çalışmamızda nörogelişimsel seyire etki eden bebeğe ait etmenlerden doğum ağırlığı, GH ve cinsiyet incelendi. Literatürde doğum ağırlığı ve GH azaldıkça gelişimsel sekel oranının arttığı bildirilmiştir (18). Buna karşılık Thompson ve ark. (19) çalışmalarında doğum ağırlığı <1000 g ve doğum ağırlığı ≥ 1000 g olanlar arasında gelişimsel gerilik açısından fark bulunamamışlardır. Çalışmamızda doğum ağırlığının Denver II sonuçlarını etkilemediği görüldü, bunun nedeni olarak 1000 g ve altındaki olgu sayısının (17/ %14,5) azlığı düşünüldü. Lya den Ouden ve ark. (20) 32 haftadan küçük 555 erken doğmuş bebeği iki yaşında değerlendirdiklerinde, 24-25 haftalık erken doğmuş bebeklerde %60, 26-27 GH'de %16,6'da, 28-29 GH' de %22, ve 30-31 GH' de doğanlarda ise %15,5 oranında nöromotor gerilik olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda gebelik yaşı 30 hafta ve altında olan olgu sayısı 46 (%39,3) olup, anormal DGTT II oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4). Literatürde cinsiyetin etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı olmakla birlikte erkek bebeklerin kızlara göre gelişimsel risklerinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (14, 21, 22). Çalışmamızda erkeklerde anormal Denver GTT II sıklığı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0,05).

Fetüste hücre büyümesinin kritik olduğu dönemlerde mal-nütrisyon çeşitli organlarda kalıcı değişikliklere neden olabilir. Fetal beyin gelişimi de etkilenen organlardan biridir. Bir çalışmada doğum ağırlığı ve bilişsel işlevlerin ilişkili olduğu öne sürülmüştür (23). Erken doğmuş SGA bebeklerin Bayley puanlarının daha düşük olduğunu öne süren çalışmalar vardır (24). Buna karşıt olarak Latal-Hajnal ve ark. (25) çalışmalarında ÇDDA bebeklerde doğumda SGA olmanın kötü nörogelişimsel seyirle ilişkisi olmadığını bildirilmişlerdir. Bizim araştırmamızda 37 (%31,6) SGA erken doğmuş bebek vardı, ancak gelişimsel gecikme ile SGA olma arasında ilişki bulunamadı (Tablo 4).

Yenidoğanın doğum odasındaki acil değerlendirilmesinde kullanılan Apgar skorunun 5. dakika değerinin 1. dakika değerine göre ölüm oranı ve nörolojik durumu belirlemede daha anlamlı olduğu bilinmektedir. Karin B. Nelson ve ark. (26) 5. dakika Apgar skoru 4-6 arasında olanlarda BF oranını %1,3; 5.dakika Apgar skoru 0-3 arasında ise %5,1; 15. dakikada da Apgar skoru 0-3 arasında ise %22 olarak bulmuşlardır. Behnke ve ark. (27) ise çalışmalarında Apgar skoru ile Bayley puanları arasında fark bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda ise 1. dakika Apgar skoru ile nörogelişimsel gecikme arasında ilişki bulunmazken, 5. dakika Apgar skorunun nörolojik gelişmeyi olumsuz etkilediği istatistiksel anlamlı olarak gösterilmiştir (p<0,05).

Erken doğmuş bebeklerin akut dönemde yaşadıkları sorunlar nörolojik hastalıklarını olumsuz etkilemektedir. Bunların başlıcaları KİK, BPD, mekanik ventilatör tedavisi gereksinimi, sepsis, prematüre retinopatisi v.s olarak sayılabilir.

Piecuch ve ark. (28) <1000 g doğum ağırlığına sahip erken doğmuş bebekleri 55 aylık iken değerlendirdiklerinde, gelişim-

sel sekel riskini %39 saptamışlar, bunun KİK derecesi, BPD, PVL ve sosyal risklerle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bir başka çalışmada Evre III ve Evre IV KİK olan erken doğmuş bebeklerin hepsinde BF bildirilmiştir (29). Yine ağır KİK saptanan erken doğmuş bebeklerde; BF, kötü motor durum ve önemli duyuşsal bozukluklar bildirilmiştir (30). Gleissner M ve ark. (31) kohort çalışmasında 3721 erken doğmuş bebeğin KİK risk etmenlerinde hastaneden nakil edilmenin önemi vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda sekiz olguda (%6,8) Evre > III KİK vardı; bunlardan altısında (%75) nörogelişimsel anormallik olup beş olguda spastik dipleji tanımlandı. Beyin felci tanısı alan (Tablo 3) 10 bebekten beşinde kanama sonrası hidrosefali gelişti ve çalışmamızda KİK ile nörogelişimsel sekel arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü.

Bronkopolmoner displazi; uzamış ventilasyon, oksijen tedavisi, hipoksi, apne, enfeksiyona eğilim, KİK, steroid yan etkileri gibi bir çok risk etmenleri nedeniyle nörogelişimsel sekele zemin hazırlayan bir hastalıktır. Majnemer A ve ark. (32) çalışmalarında; 27 BPD'li erken doğmuş bebeği gebelik yaşları, doğum ağırlıkları, cinsiyetleri açısından benzer 27 kontrol grubuyla karşılaştırmışlar, BPD tanılı grupta nörolojik sekel riskini %71 olarak anlamlı yüksek, kontrol grubunda ise %19 olarak bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada 78 BPD'li erken doğmuş bebeğin nörolojik sonuçları; doğum ağırlıkları benzer 78 süt çocuğu ile karşılaştırıldığında nörogelişimsel gecikme oranlarının BPD tanısı alan grupta daha yüksek olduğu ancak istatistiksel düzeyde anlamlı olmadığı saptanmıştır (33). Yazarların 21-42 aylık BPD'li bebeklerde (ÇDDA) yaptıkları çalışmada; %32 nörogelişimsel gerilik saptanırken, benzer özellikteki kontrol grubunda; anormal DGTT II oranını %6 olarak bildirmişlerdir (p:0,01) (34). Çalışma grubumuzda BPD' li dokuz olgu (%7,7) vardı, bunlardan yedisinde (%77,7) gelişimsel gerilik saptandı.

Sepsis erken doğmuş bebekte görülme sıklığı yüksek bir hastalıktır. Literatürde bir çalışmada sepsisli erken doğmuş bebeklerin %20-30'unun bakteriyel menenjit ile komplike olduğu ve bu olgulardan %26'sının kaybedildiği, %27'sinde de ağır nörolojik bozukluk olduğu bildirilmiştir (35). Üç yüz yirmi yenidoğan sepsisli bebeğin seyrinin araştırıldığı bir başka çalışmada, % 27'sinde ölüm, yaşayanların %20'sinde orta ve ağır nörolojik sekel görülmüş, menenjit geçiren grupta %100 zeka geriliği bildirilmiştir (36). Çalışmamızda 24 (%20,5) olguda sepsis tanımlandı, bunlardan beşi (%20) menenjit ile birlikteydi. Sepsisli olguların 12'sinde DGTT II sonuçları anormaldi ve ilişki anlamlı idi (p<0,009).

Erken doğmuş bebeklerin retinopatisi ile ÇDDA bebeklerin gelişimsel seyri arasındaki ilişkiyi inceleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Msall ve ark. (37) ROP ile nörolojik muayene sonuçlarının ilişkisinde ROP evresinin 5,5 yaştaki işlevsel sorunların belirlenmesinde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Erken doğmuş bebek retinopatisinin en ağır komplikasyonu körlük olup sıklık %0,1-15 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda iki olguda körlük gelişmiştir (%1,7), bunlardan biri aynı zamanda spastik tetraparezili bir olgu olup körlük ve DGTT II anormalliyi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır (p:0,34).

İşitme 70 (%59) hastada BUIY yöntemi ile değerlendirilebildi; sekiz olguda (%11) işitme azlığı saptandı, sağırılık yoktu.

Ülkemizden Korkmaz ve ark. (13) 128 erken doğmuş bebeği 12-18 ayda değerlendirdiklerinde çalışmanın sonuçları bizim verilerimizle benzer bulunmuştur. Literatürde ise sağlıklı %0,1-15 sıklıkta bildirilmiştir (1,13).

Günümüzde birçok araştırma; yenidoğanın doğduğu merkezden başka hastaneye naklinin özellikle erken doğmuş bebeklerde hastalık oranını arttırdığını göstermiştir (38). Yüksek riskli bebeklerin (28 GH ve 1000 g dan küçük) anne karnında taşınarak bakılabilecekleri üçüncü düzey hastanede doğurtulmalarının seyri olumlu etkilediği bildirilmektedir (38). Bir başka çalışmada bölgesel organizasyonun güvenli yenidoğan naklindeki olumlu etkilerine dikkat çekilmektedir (39). Çalışmamızda ağır nörolojik anormalliği olan 11 olgudan 10'u (%90) doğum sonrası dönemde hastanemize nakil edilmişti.

Erken doğmuş bebeklerin zamanında doğanlara göre çevresel etmenlere daha duyarlı oldukları öne sürülmüştür. Kuperus ve ark. (40) yüksek biyolojik risk taşıyan ÇDDA erken doğmuş bebeklerin 1, 3, 6 yaş arasındaki dönemlerinde bilişsel gelişimlerine çevresel etmenlerin etkisinin daha fazla olduğunu, uyaran zenginliği olan çevrede büyüyen bebeklerin yüksek riskli olsalar bile, bilişsel işlevlerinin yaşlılarını yakalayabildiğini bildirmişlerdir. Literatürde, çocuğun içinde bulunduğu aile yapısı, gelir düzeyi, anne ve babanın eğitim düzeyleri, sağlık durumları gibi sosyoekonomik durumla ilişkili etmenlerin gelişim üzerine önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (41-43). Resnick ve ark. (41) çalışmalarında, doğum ağırlığı 1000 g'ın üzerinde olan erken doğmuş bebeklerin annelerinin lise düzeyinden düşük ve boşanmış olmasını bilişsel gelişim için önemli bir risk etmeni olduğunu vurgulamışlardır. Vohr ve ark. (44) ise sosyo demografik etmenlerin ilk bir yıllık gelişim üzerine sınırlı etkileri olduğunu, ancak beşinci yaşta bu etmenlerin oldukça önem taşıdığını, hatta iyi sosyoekonomik düzeye sahip bebeklerde erken doğumun gelişim üzerine olası etkilerini değiştirip, düzelterebileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim olgu grubumuzda anne eğitim düzeyi ile gelişimsel gecikme arasında anlamlı ilişki yoktu. Çalışma grubumuzda üç anne (%2,5) üniversite, 26 anne (%22,2) lise, 88 anne (%75,2) ise ilk-orta öğrenim düzeyindeydi. Ailelerin sosyoekonomik düzeyi kendi içinde sınıflandırıldığında standart sapmanın altında 14 (%12) aile vardı. Düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerle DGTT II sonuçları arasında istatistiksel ilişki saptanamadı. Genel olarak çalışma grubumuz anne ve baba eğitim düzeyi ve sosyo-ekonomik yönden düşük ailelerden oluşmaktaydı. Buna rağmen ebeveynlerin çocuklarının gelişimi için çok çaba harcadıklarını, onlara fazla vakit ayırdıklarını ve olanaklarını zorlasa bile takip ve tedavilerini aksatmadıklarını saptadık. Ağır nörolojik sekelli 11 olgunun sekizinin düzenli olarak izlem polikliniğine kontrollerine getirildiğini ve iyileştirme programlarına devam ettiğini, bir olgunun çalışma sırasında yönlendirildiğini, bir olgunun iyileştirme programını kabul etmediğini saptadık. Bu sonucu ailelerin korumacı tutumlarına ve geçirdikleri sorunlardan kaynaklanan kaybetme korkularına bağladık.

Sonuç olarak ÇDDA bebekler, 32 hafta ve 1500 g'dan büyük bebeklere ve zamanında doğmuş bebeklere göre gelişimsel sorunlar açısından daha riskli bir gruptur. Gelişimsel sorunların önceden tahmin edilerek belirlenmesi, olguların

uygun rehabilitasyon ve tedavilerinin planlanması sakatlıkların önlenmesi açısından çok önemlidir. Çok düşük doğum ağırlıklı erken doğmuş bebeklerin gelişiminin başlangıçta ortalama değerde seyrederken, 5-6 yaşlarında ortalamanın altına düştüğünü gösteren çalışmalar da vardır (43).

Biz çalışmamızda üç yaşındaki erken doğmuş bebeklerin nörogelişimsel seyrini araştırdık ancak bu sonuçların seyri gösteren son sonuçlar olmadığını düşündüğümüzde özellikle bilişsel, ince motor işlevler açısından bu olguların 6-7 yaşlarında tekrar değerlendirilmesini planlıyoruz.

(Teşekkür: Bu çalışmanın gerçekleşmesinde maddi katkılardan dolayı Türk Pediatri Kurumu'na teşekkür ederiz.)

### Çıkar çatışması: Bildirilmedi.

### Kaynaklar

1. Allen MC. Risk assessment and neurodevelopmental outcomes. In: HW Taeusch, RA Ballard (ed) s. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2005: 1026-30.
2. Wilson DE, Hack CM. Follow up for high risk neonates. In: Fanaroff AA, Richard JM, Michele CW (ed) s. Neonatal perinatal medicine diseases of the fetus and infant. 7th ed. Volume two. St Louis: Missouri, 2002; 934-8.
3. Ertem İÖ. Sağlık hizmetlerinde çocukların gelişimlerinin izlenmesi ve desteklenmesi. Sted 2006; 15: 67-74.
4. Ballard JL, Khoury JC, Weding K, et al. New ballard score, expanded to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-23.
5. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1723-9.
6. Papille I, Burstein R, Koffien H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage. A study of infants with weights less than 1500 g. J Paediatr 1978; 92: 529-34.
7. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. Ped Clin North Am 1986; 33: 179-201.
8. Amiel TC, Steward A. Follow up studies during the first five years of life. A pervasive assesment of neurologic function. Arc Dis Child 1989; 64: 496-8.
9. Denver, Anlar B, Yalaz K. Denver II gelişimsel tarama testi, Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu HÜTF Ped. Nöroloji Bilim dalı Ankara 1995: 1-43.
10. International committee for clasification of ROP. The international clasification prematurity revisited. Arch Ophthalmol 2005; 123: 991-9.
11. Ritchie SK. Primary care of the premature infant discharges from the neonatal intensive care unit. Am J Maternal/Child Nurs 2002; 27: 76-85.
12. Korkmaz A, Canpolat FE, Armangil D, ve ark. HÜ İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi 2003-2006 dönemi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin uzun süreli izlem sonuçları. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2009; 52: 101-12.
13. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, et al. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 725-31.
14. Kerimoğlu G, Kavuncuoğlu S, Arslan G, ve ark. Prematüre bebeklerin uzun dönemdeki nöromotor gelişimleri. SSK Tepecik Hast Derg 2004; 14:33-9.
15. Kesiak M, Gulczynska E, Nowakowska D, et al. Influence of antenatal steroid therapy on newborn nervous system. Ginekol Pol 2002; 73: 709-18.
16. Rajadurai VS, Tan KH. The use and abuse of steroids in perinatal medicine. Ann Acad Med Singapore 2003; 32: 324-33.
17. Roth SC, Baudin J, Pezzani-Goldsmith M, et al. Relation between neurodevelopmental status of very preterm infants at one and eight years. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 1037-48.
18. Thompson CM, Buccimazza SS, Webster J, et al. Infants of less than 1250 grams birth weight at Groote Schuur Hospital: outcome at 1 and 2 years of age. Pediatrics 1993; 91: 961-8.

19. Den Ouden L, Rijken M, Brand R, et al. Developmental milestones in preterm infants. *J Pediatr* 1991; 118: 399-403.
20. Pharoah POD, Stevenson CJ, Cooke RWI, et al. Prevalance of behaviour disorders in low birth weight infants. *Arch Dis Child* 1994; 70: 271-4.
21. Morris BH, Smith KE, Swank PR, et al. Patterns of physical and neurologic development in preterm children. *J Perinatol* 2002; 22: 31-6.
22. Casey PH, Kramer HC, Bernbaum J, et al. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J Pediatr* 1991; 119: 599-605.
23. Bayley N. Nature and purpose of the scale. In: Bayley N, (ed). *Bayley scales of infant development*. Second edition. Orlando: U.S.A. The Psychological Corporation, 1993: 1-8.
24. Latal-Hajnal B, Von Siebenthal K, Kovari H, et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003; 143: 163-70.
25. Karin B, Nelson MD. Neonatal signs as predictors of cerebral palsy. *Pediatrics* 1979; 64: 225-32.
26. Behnke M, Eyler FD, Carter RL, et al. Predictive value of Apgar scores for developmental outcome in premature infants. *Am J Perinatol* 1989; 6: 18-21.
27. Piecuch RE, Leonard CH, Cooper BA, et al. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12 year period. *Pediatrics* 1997; 100: 633-9.
28. Picoock FS. Neurosonographic features of periventricüler echodensities associated with cerebral palsy in preterm infants. *J Pediatric* 1990; 116: 417-22.
29. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW, et al. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/ very preterm infants. *Early Human Development* 2005; 81: 909-16.
30. Gleissner M, Jarch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricüler hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med* 2000; 28: 104-10.
31. Majnemer A, Riley P, Shevell M, et al. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 53-60.
32. Gray PH, Burns YR, Mohay HA, et al. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with BPD. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: 128-34.
33. Kavuncuoğlu S, Aldemir EY, Altuncu E, ve ark. Bronkopulmoner displazili hastalarımızın uzun dönem izleminde somatik büyüme, akciğer sorunları ve nörogelişimsel özelliklerinin irdelenmesi. *Türk Ped. Arş* 2008; 43: 17-23.
34. Hristeva L, Booy R. Prospective surveillance of neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 1993; 69: 14-8.
35. Bennet R, Bergdahl S. The outcome of neonatal septicemia during fifteen years. *Acta Pediatr* 1989; 78: 40-3.
36. Msall ME, Phelps DL, DiGaudio KM, et al. Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5.5 years. Behalf of the Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Pediatrics* 2000; 106: 998-1005.
37. Obladen M, Luttkus A, Rey M, et al. Differences in morbidity and mortality according to type of referral of very low birth weight infants. *J Perinat Med* 1994; 22: 53-64.
38. Yu YH, Doyle LW. Regionalized long-term follow up. *Semin Neonatol* 2004; 9: 135-44.
39. Weiglas-Kuperus N, Baerts W, Smrkovsky M, Sauer PJ. Effects of biological and social factors on the development of very low birth weight children. *Pediatrics* 1993; 92: 658-65.
40. Macey TJ, Harmon RJ. The impact of premature birth on the development of the infant in the family. *J Consul Clin Psychol* 1987; 55: 846-52.
41. Resnick MB, Gueorgu ieva RV, Carter RL, et al. The impact of low birth weight, perinatal conditions and sociodemographic factors on educational outcome in kindergarten. *Pediatrics* 1999; 104:e74.
42. Koller H, Lawson K, Rose SA, et al. Patterns of cognitive development in very low birth weight children during the first six years of life. *Pediatrics* 1997; 99: 383-9.
43. Vohr RB, Oh W. Growth and development in preterm infants small for gestational age. *J Pediatr* 1983; 103: 941-5.