

# **Preeklampitik Anne Bebeklerinin 36. Aydaki Nörogelişimlerinin Değerlendirilmesi**

## ***Neurodevelopmental Evaluation of Infants of Preeclamptic Mothers at 36 Months Of Age***

**Dr. İbrahim TAŞ<sup>1</sup>**

**Prof. Dr. Fahri OVALI<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>BezmiAlem Vakıf Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları  
Anabilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup>İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp  
Fakültesi Çocuk Sağlığı ve hastalıkları  
Anabilim Dalı, Göztepe Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

### **Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:**

*Prof. Dr. Fahri OVALI*  
*İstanbul Medeniyet Üniversitesi*  
*Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve*  
*Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonato-*  
*loji Bilim Dalı. Göztepe-İstanbul*

**Tel/phone:** +90 216 280 33 33

**mail:** fovali@yahoo.com

### **Anahtar Kelimeler:**

preeklampsia, nörogelişim,  
prematürite

### **Keywords:**

preeclampsia, neurodeve-  
lopment, prematurity

### **Öz**

Preeklampsia değişik klinik tablolarla seyredabilen, preterm doğum, maternal ve fetal/neonatal morbidite ile mortalitenin başlıca nedenlerinden biridir ve nörogelişim problemlerine neden olabilmektedir. Çalışmamızda 32 hafta ve altında doğan preeklampitik anne bebeklerinin 36.aydaki nörogelişiminin değerlendirmesi ile majör sekel oranını, bilişsel, dil, ince ve kaba motor alanlarında gelişimsel gecikmenin varlığını ve oranını saptamayı amaçladık. 32 hafta ve altında doğan preeklampitik anne bebekleri ve başka nedenlerden dolayı erken doğum yapmış normotansif annelerin prematüre bebekleri; ebeveyn eğitim durumu, doğum öncesi ve doğum öyküsü, morbidite, fiziki gelişim, laboratuvar sonuçları, nörolojik muayene ve Bayley nörogelişim testi ile değerlendirildi. 36 preeklampitik anne bebeği ve 28 kontrol grubu olmak üzere toplam 64 preterm olgu dâhil edildi. Preeklampitik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında erken dönem morbidite ve 36. ay nörogelişim açısından fark saptanmadı. Ancak kontrol grubuna göre beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı, taburculuk kilosu persantili istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı. Kız bebeklerin Bayley dil gelişim skorlarının erkeklerle göre daha yüksek olduğu ve 5.dk APGAR skoru ile Bayley indeks skoru arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Nörolojik muayenesinde majör nörolojik defisit olan bebeklerin Bayley dil gelişim ve motor skorlarının da anormal olduğu görüldü. Sonuç olarak preeklampsinin erken doğan bebeklerde prematürlüğün yanında artı bir risk oluşturmadığı görüldü.

### **Abstract**

Preeclampsia is a disorder of pregnancy leading to preterm birth, maternal and neonatal mortality and morbidity and may cause neurodevelopmental problems. We aimed to evaluate the neurodevelopment of infants of preeclamptic mothers at 36 months of age, namely majör neurological sequelae, cognitive, language, fine and gross motor abnormalities and their prevalences. Infants of preeclamptic mothers delivering before 32 weeks of gestation were included into the study. Mothers who delivered before 32 we-

**Geliş Tarihi - Received**

17/07/2018

**Kabul Tarihi - Accepted**

15/08/2018

eks of gestation for another reason constituted the control group. Parental educational status, prenatal and natal history, morbidities, physical development, laboratory results, neurological examinations and Bayley neurodevelopmental scores were compared. There were 36 infants in the study group and 28 infants in the control group. There were no statistically significant differences between both group regarding early morbidities and 36th month neurodevelopment. In the study group, leukocyte and absolute neutrophil counts and weight at discharge were significantly lower. Bayley developmental scores were higher in the girls and there was a positive correlation between the 5th minute Apgar scores and Bayley scores. Bayley scores were also lower in infants whose neurological exams were abnormal. We concluded that preeclampsia does not pose an additional risk to preterm infants, apart from their own risks.

## Giriş

Epidemiyolojik çalışmalarda, ağırlıklı olarak preterm doğum endikasyonlarındaki artışa bağlı olarak preterm eylem oranının arttığı ve PE'nin bu endikasyonların en yaygın olanlarından biri olduğu bildirilmiştir (1, 2, 3). Prematürite tek başına neonatal mortalite ve morbidite üzerinde büyük bir etkiye sahiptir, fakat PE'si olan kadınların preterm yenidoğanları artı bir sorun teşkil etmektedir. Çünkü bu bebekler yenidoğan döneminde görülen ciddi hastalıkların patogenezinin sorumlu tutulan oksidatif stres artışına maruz kalırlar (4). Son yıllarda neonatoloji ile ilgili bilimsel ve teknolojik gelişmeler sayesinde yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde bakım kalitesinin artmasıyla prematüre bebeklerin yaşam oranında belirgin artış saptanmıştır. Ancak bu bebeklerin bir kısmı doğumda veya doğum sonrası kaybedilirken, yaşayanlarda nöromotor disfonksiyonlar dışında konuşma gecikmesi, görsel veya sözel algılama sorunları, öğrenme güçlüğü, okul ve davranış problemleri, hiperaktivite, dikkat eksikliği gibi minör komplikasyonlar gelişebilmektedir (5,6).

Çalışmamızda 32 hafta ve altında doğan preeklampitik anne bebeklerinin 36.aydaki nörogelişiminin değerlendirilmesi ile majör sekel oranını, bilişsel, dil, ince ve kaba motor alanlarında gelişimsel gecikmenin varlığını ve oranını saptamayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2008-Aralık 2009 tarihleri arasında hastanemizdeki 32 hafta ve altında doğan preeklampitik anne bebekleri (çalışma grubu) ve başka nedenlerden dolayı erken doğum yapmış normotansif annelerin prematüre bebekleri (kontrol grubu); ebeveyn eğitim durumu, doğum öncesi ve doğum öyküsü, morbidite, fiziki gelişim, laboratuvar sonuçları, nörolojik muayene ve Bayley nörogelişim testi ile değerlendirildi. Annenin prenatal steroid kullanımı, magnezyum tedavisi sorgulandı. Bebeğin cinsiyeti, doğum ağırlığı, taburculuk kilosu ve baş çevresi, gebelik haftası, doğum şekli (sezaryen/nor-

mal yolla doğum), ve 5. dakika Apgar skoru kaydedildi. Postnatal alınan ilk hemogramda total beyaz küre, trombosit ve mutlak nötrofil sayısı (ANS) değerleri, oksijen aldığı toplam gün sayısı, PDA, RDS varlığı, BPD gelişimi, evresi ve steroid alıp almadığı, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), intraventriküler kanama (İVK), morbidite, periventriküler lökomalazi açısından hastalar değerlendirildi. Çalışmaya alınan prematürelerin Vücut ağırlığı ve baş çevresi ölçümleri yapıldı. Olguların taburculuk ve postnatal 3. yaşta saptanan tartıları ve baş çevreleri düzeltilmiş yaşlarına göre Olcay Neyzi'nin Türk çocuklarında persentil eğrileri çizelgesine göre, doğum ağırlığı ise Ovalı'nın intrauterin gelişme persentil eğrileri (7) ile değerlendirildi. Preeklampsi teşhisi önceden kan basıncı normal olan kadında, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (kan basıncı  $\geq 140/90$  mmHg), diyastolik kan basıncının tek ölçümde 110 mmHg olması veya ardışık iki ölçümde 90 mmHg olması ve proteinüri varlığı (24 saatlik idrarda protein miktarının 300 mg üzerinde olması) ile konuldu. Postnatal 36. aydaki çocukların nörolojik muayenesi için Değiştirilmiş Amiel-Tison değerlendirme testi (8), nörogelişimin değerlendirilmesinde; Bayley Skalası (2. edisyon) çift kör olarak kullanıldı. MDİ veya PDİ skorları  $<85$  (1 standart deviasyon) saptananlar: anormal gelişme skoru. MDİ veya PDİ skorları 70-84 saptananlar: hafif gelişme geriliği. MDİ veya PDİ skorları 55-69 arasında saptananlar: orta,  $<55$  saptananlar ciddi gelişme geriliği olarak kabul edildi (9). Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra grupların karşılaştırıldığı analizlerde ortalamalar için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için Ki-kare ve Fisher exact testi, korelasyon için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p<0.05$  düzeyinde kabul edilerek değerlendirildi (\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$  ve \*\*\* $p<0.001$ ).

Çalışma için Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı.

## Bulgular

Çalışmaya 32. gebelik haftasından önce doğan preeklampitik 208 anne bebeği alındı; çeşitli nedenlerle ulaşılamayan 117 bebek, exsitus nedeniyle 29 bebek ve ulaşılabilecek randevu verilirken gelmeyen 17 bebek, gestasyonel diyabet ve korioamniyonit olan 2 bebek ile ailesi test yapmayı kabul etmeyen 7 bebek çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya 36 preeklampitik anne bebeği ve kontrol grubundan 28 olmak üzere 64 bebek ile devam edildi. Olguların 35'i (%54,7) kız ve 29'u (%45,3) erkek olup, iki grup arasında cinsiyet açısından fark yoktu ( $p>0,05$ ). Preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre çoğul gebelik ve sezeryan ile doğum açısından fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Çalışma ve kontrol grupları arasında gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum ağırlığı persantili ve 5.dakika APGAR skoru açısından anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre annede Mg tedavisi uygu-

laması istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek oranda tespit edildi ( $p<0,001$ ).

Preeklampatik anne bebekleri ile kontrol grubu arasında RDS, IVK, BPD, PDA ve sepsis oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) Preeklampatik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Preeklampatik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre beyaz küre ve mutlak nötrofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 1).

Preeklampatik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre oksijen tedavisi kesilme zamanı, yatış süresi, taburculuk BÇ persantili, ilk transfontanel usg, taburculuk öncesi transfontanel usg ve postnatal steroid açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmazken ( $p>0,05$ ) preeklampatik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre taburculuk kilosu persantili istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük saptandı ( $p<0,05$ ).

Preeklampatik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre 3 yaşındaki BÇ persantili, kilo persantili, nörolojik muayene, ilk başını tuttuğu ay, ilk oturmaya başladığı ay, ilk yürüme ve ilk anlamlı kelime açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Preeklampatik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre Bayley dil bilişsel ham test puanı ve indeks skoru ile Bayley mo-

tor gelişim ham test puanı ve indeks skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Nörolojik muayenesi anormal olan altı bebeğin altısının da Bayley dil ve motor gelişimi anormal saptandı. Nörolojik muayenesi normal olan hiçbir bebekte de Bayley motor skalasında anormallik saptanmadı

## Tartışma

Preeklampsinin prematürelikten bağımsız olarak nörogelişim üzerindeki etkilerini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda annede preeklampsi olmasının nörogelişimi olumsuz etkilediği bildirilirken (10), diğerlerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi preeklampsinin nörogelişim üzerine olumlu olumsuz etkisi saptanamamıştır (11).

Sütçüoğlu ve ark çalışmasında ÇDDA premature olguların %32,8'inde ağır RDS bulunmuş, %37,7'sinde surfaktan tedavisi, %39,3'ünde mekanik ventilasyon gereksinimi olmuş; düzeltilmiş 24. ayda ise ağır RDS, surfaktan ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan bebeklerde nörogelişimsel bozukluk daha fazla saptanmıştır (12). Szymonowicz ve Yu çalışmasında ağır preeklampatik annelerin ÇDDA bebeklerinde aynı GH'daki normotansif anne bebeklerine göre anlamlı derecede daha fazla RDS, PDA, oksijen ve mekanik ventilasyon ihtiyacı saptanmış ve bu bebekler daha uzun süre

**Tablo 1.** Gruplara göre laboratuvar sonuçları

	Çalışma grubu n=36	Kontrol grubu n=28	p
Trombosit (/mm <sup>3</sup> ), ort±ss	212000 ±131000	201000 ±79000	0,7
Beyaz Küre (/mm <sup>3</sup> ) , ort±ss	11225 ±4593	22900 ±29247	0,001**
Mutlak nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> ) , ort±ss	4449 ±7663	9036 ±12240	0,004**

**Tablo 2.** Grupların 3 yaşındaki antropometrik ve nörolojik değerlendirmesi

	Çalışma grubu n=36	Kontrol grubu n=28	p
Üç yaşındaki BÇ persantili, ort±ss	36,47 ±25	26,8 ±24	0,08
Üç yaşındaki ağırlık persantili, ort±ss	38,2 ±32	35,5 ±32,1	0,87
İlk başını tuttuğu ay, ort±ss	3,94 ±1,57	3,52 ±1	0,18
İlk oturmaya başladığı ay, ort±ss	7,8 ±1,74	7,9 ±1,7	0,84
İlk yürüme, ort±ss	14,6 ±2,68	14,26 ±2,86	0,36
İlk anlamlı kelime, ort±ss	13,6 ±3,9	14,6 ±4,3	0,33
Nörolojik muayene:			
Normal, n (%)	33 (91,7)	25 (89,3)	0,99
Majör anormallikler, n (%)	3 (8,3)	3 (10,7)	

**Tablo 3.** Grupların 3 yaşındaki Bayley değerlendirmesi

	Çalışma grubu N=36	Kontrol grubu N=28	P
Bayley dil bilişsel gelişim ham test puanı, ort±ss	150 ±15,8	149 ±15,2	0,89
Bayley dil bilişsel gelişim indeks skoru, ort±ss	87 ±15,6	85 ±18,4	0,99
Bayley motor gelişim ham test puanı, ort±ss	100 ±18,8	97 ±18,6	0,59

mekanik ventilasyon desteği almışlardır (13). Baud ve ark çalışmasında doğum şekli ve antenatal steroid faktörleri kontrol edildikten sonra bile preeklampitik grupta artmış RDS ciddiyeti ve kronik akciğer hastalığı bildirilmiştir (14). Yapılan benzer çalışmalarda da hipertansif annelerin bebeklerinde kontrol grubuna göre RDS insidansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; bu sonuçların hipertansif grupta sezaryan doğum oranının yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür (15, 16). Bizim çalışmamızda ise her iki grup arasında ne sezaryan ne de RDS oranı açısından fark saptanmadı. Ayrıca preeklampsinin PDA, IVK, sepsis, PVL ve BPD insidansında farklılık yaratmadığı görüldü. Cheng ve ark da, gruplar arasında respiratuar sonuç bakımından istatistiksel farklılık bulamamıştır (17). Buna benzer şekilde Paul ve ark preeklampitik annelerden doğan bebeklerle preeklampitik olmayan annelerin bebekleri arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi mekanik ventilasyon ihtiyacı bakımından farklılık bulamamıştır (18). Hansen ve ark çalışmasında preeklampitik anne bebekleri ile ilgili yaptığı çalışmada GH, doğum ağırlığı ve diğer klinik özellikler kontrol edildikten sonra bile preeklampsi, bizim çalışmamızın aksine, artmış BPD riski ile ilişkili bulunmuştur (19). Cheng ve ark çalışmasında IVK oranı (grade 1-4) preeklampitik grup için %50 ve non-preeklampitik grup için %26 bulunmuş; bununla birlikte bunların çoğu grade 1 IVK olup, yaşamın ilk saatlerinde ortaya çıkmıştır (17). Preeklampitik Anne bebeklerinde IVK (20) ve PVK (21) insidansının anlamlı derecede düşük bulunduğu çalışmalar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise preeklampitik Anne bebeklerinde IVK oranlarında farklılık saptanmadı.

Preeklampitik anne bebeklerinde anormal hematolojik bulgular (neonatal trombositopeni ve lökopeni) bildirilmektedir (17, 22). Cheng ve ark çalışmasında, lökosit sayısı ve trombosit sayısı preeklampitik anne bebeklerinde anlamlı derecede düşük bulunmuştur (17). Preeklampitik annelerden doğan ÇDDA bebeklerde nötropeni ve trombositopeninin doğumdan sonra 2-3 gün içerisinde belirlendiği, geçici olduğu ve tipik olarak çoğu olguda yaşamın ilk haftasında normale döndüğü bildirilmiştir (17, 23). Bizim çalışmamızda da preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre lökosit ve mutlak nötrofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptandı ( $p<0,01$ ), ancak trombosit düzeyinde farklılık saptanmadı.

Cheng ve ark çalışmasında bebeklerin çoğu 6 aylıkken tartı, boy ve baş çevresinde büyümeyi yakalamıştır (17). Başka bir çalışmada ise preeklampitik grupta 2 yaşta boy ve baş çevresinde büyüme normal, ancak tartı normal bulunmamıştır (13). Odegard ve ark ağır preeklampitik anne bebeklerinde beklenenden %12 daha düşük doğum ağırlığı saptanırken hafif preeklampitik anne bebeklerinde beklenenden farklı bir ağırlık saptanmamıştır (24). Bizim çalışmamızda preeklampitik anne bebeklerinin GH, doğum kilosu ve doğum kilosu persantili kontrol grubundan farklı değildi. Çalışma-

mızda preeklampitik anne bebeklerinde kontrol grubuna göre taburculuk kilosu persantili istatistiksel olarak anlamlı derecede daha küçük saptandı ( $p<0,05$ ). Ancak bu fark 3 yaşındaki kontrollerde saptanmadı. Bu bebekler geçen 3 yıl içinde büyümeyi yakalamışlardı.

Bazı çalışmalarda maternal HT pretermelerde CP için koruyucu etki gösterirken (25, 26), bazı çalışmalarda ise preeklampitik anne bebeklerinde CP daha yüksek oranda saptanmış (13) veya farklılık bulunmamıştır (27). Ounsted ve ark izlemede maternal hipertansiyonun 4 yaşta hafif gelişimsel gecikme ile ilişkili olduğunu bulmuşken (28), Taylor ve ark çalışmasının sonuçları ağır hipertansiyonun global entellektüel gecikme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (29). Many ve ark CP dışında, tüm kategorilerde yetersizlik ile ağır hipertansiyon veya preeklampsi arasında güçlü ilişkiler bulunmuştur (30). Spinillo ve ark gestasyonel hipertansiyonun 2 yaşta yüksek prevalansta nörogelişimsel problemlerle ilişkili olduğunu belirtmiştir (31). Bir başka çalışmada preeklampitik anneden doğan bebeklerde minor nörogelişimsel sorunlarda artmış risk bulunmuştur (27). Szymonowicz ve Yu çalışmasında preterm preeklampitik anne bebeklerinde benzer GH'daki kontrol grubuna göre anlamlı olmasa da daha yüksek oranda gelişimsel gecikme ve 2 yaşta PDI açısından anlamlı farklılık olmasa da anlamlı derecede düşük MDI ortalaması gösterilmiştir (13). Cheng ve ark çalışmasında 32 GH altında doğan preeklampitik anne bebeklerinde neonatal morbidite bakımından farklılık olmasa da preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre düzeltilmiş 2 yaşta daha az bilişsel gelişim gösterilmiş; çok değişkenli analiz sonrasında bile preeklampsi 24. ayda gecikmiş MDI için anlamlı bir risk faktörü olarak kalmıştır (17). 32 GH altı (25-32 GH arası) doğan bebeklerin 2 yaşta Bayley Gelişimsel Ölçeği II ile karşılaştırıldığı bir çalışmada median mental developmental indeks (MDI) kontrol grubunda 96 ve preeklampsi grubunda 86 bulunmuş, farklılık anlamlı bulunmuştur. Median psikomotor indeks (PDI) kontrol grubunda 80,5 ve preeklampsi grubunda 80 olup farklılık anlamlı bulunmamıştır. Preeklampsi, major nörogelişimsel bozukluklar (CP, MDI<70, PDI<70) ile ilişkili bulunmamış, kötü nörogelişimsel sonuç için risk faktörleri içinde göreceli olarak minor rol oynadığı bildirilmiştir (32). Başka bir çalışmada ise preeklampitik anne bebeklerinde 18. ayda gelişim testlerinde daha yüksek skorlar tespit edilmiştir (33). Bu sonuçlarla da uyumlu şekilde preeklampsinin heterojen bir sorun olduğu ve dolayısıyla nörogelişimsel sonuçların değişik şekillerde ortaya çıkmasının şaşırtıcı olmadığı bildirilmektedir (34). Ayrıca yapılan araştırmalarda bildirilen sonuçlardaki farklılıklar; farklı örneklem gruplarının alınması, örneklemelerin bazı çalışmalarda doğum ağırlığı, bazılarında gestasyonel hafta gözetilerek seçilmesi, farklı yaşlarda değerlendirilme yapılması; farklı değerlendirme tekniklerinin kullanılması, gelişimsel sorun tanımındaki farklılıklar, çalışmanın gerçekleştirildiği ülke ve yoğun bakımların altyapı ve gelişmişlik düzeyi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda Bayley II Gelişimsel Değerlendirme Ölçeği sonucunda preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak prematürelerin minör nörogelişimsel sorunları okul çağında daha iyi tanımlanabildiği için olguların 6-7 yaştaki nörogelişimsel özelliklerinin değerlendirilmesi uzun dönemde prognoz için yardımcı olacağı kanısındayız.

**Sonuç:** Preeklampsinin erken doğan bebeklerde prematüreliliğin yanında artı bir risk oluşturmadığı görüldü. Ancak tüm prematüre bebeklerin, erken dönemde akut sorunların önlenmesi ve/veya tedavisi, uzun dönem sekeller açısından uzun süreli izlem programlarına alınması, çocukların bedensel ve gelişimsel potansiyellerinin en iyi duruma getirilebilmesi önemlidir.

### Kaynaklar

1. McCowan LME, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 123-9.
2. Brown MA, Buddle ML. Hypertension in pregnancy: maternal and fetal outcome according to laboratory and clinical features. *Med J Aust* 1996; 165: 360-5
3. Jonas O, Stern LM, Macharper T. A South Australian study of pregnancy and birth risk factors associated with cerebral palsy. *Int J Rehabil Res* 1989;12:159-66.
4. Van Zeban der Aa DM, Verwey RA, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Ruys JH. Maternal hypertension and very preterm infants' mortality and handicaps. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986;23:137-44
5. Sagial S, Rosenbaum P, Stoskopf B, Hoult L, Furlong W, Feeny D, Burrows E, Torrance G. Comprehensive assesment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: Comparison with a reference group. *J. Pediatr.* 1994;125:411- 417
6. Paz I, Gale B, Labor A Ve ark. The cognitive outcome of full-term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet. Gynecol.*1995;65:452.
7. Ovalı F. Intrauterine growth curves for Turkish babies born between 25 to 42 weeks gestation. *J Trop Pediatr* 2003; 49: 381-383
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. Bayley N. *Bayley Scales of Infant Development*. 2nd ed. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1993
10. Eide GE, Irgens LM and Markestad T, Farstad T, Skranes J, Stoen R, Elgen IE, Rettedal S, Leversen KT, Sommerfelt K, Ronnestad A, Kaaresen Pİ. Norwegian Children Born Extremely Preterm Prediction of Neurodevelopmental and Sensory Outcome at 5 Years in Norwegian Children Born Extremely Preterm. *Pediatrics* 2011;127:e630
11. Spinillo A, Iasci A, Capuzzo, E, Egbe TO, Colona L, Fazzi E. Two-year neurodevelopmental outcome after expectant management and indicated preterm delivery in hypertensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 625-9.
12. Sütçüoğlu S, Dikerler A, Halicioğlu O, İnal Akkaya M, Öztürk C, Aşık Akman S, Özer E. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde nörogelişimsel izlem sonuçları ve etkileyen faktörler. *İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast Dergisi*. 2012; 2(2):94-101
13. Szymonowicz W and Yu VYH. Severe pre-eclampsia and infants of very low birth weight, *Arch Dis Child* 1987; 62: 712-716
14. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG*. 2000; 107(7):877 – 84.
15. Catanzarite V, Quirk JG, Aisenbrey G. How do perinatologists manage preeclampsia? *Am J Perinatol* 1991; 8: 7-10.
16. Baniyas BB, Devoe LD, Nolan TE. Severe preeclampsia in preterm pregnancy between 26 and 32 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1992; 9: 357-60.
17. Cheng SW, Chou HC, Tsou KI, Fang LJ, Tsao PN. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia: neonatal outcome and 2-year developmental outcome, *Early Human Development* 2004; 76 : 39–46
18. Paul DA, Kepler J, Leef KH, Siscione A, Palmer C, Stefano JL. Effect of preeclampsia on mortality, intraventricular hemorrhage, and need for mechanical ventilations in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 1998;15(6):381 – 6.
19. . Hansen AR, Barn'es CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal pre-eclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Pediatrics*. 2010; 156(4):532–6.
20. Koenig JM, Christensen RD. The mechanism responsible for diminished neutrophil production in neonates delivered of women with pregnancy-induced hypertension. *Am J Obst Gynecol*, 1991; 165,(2): 467–73,
21. Kuban KC, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strassfeld R, Wolff M. Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. *J Child Neurol* 1992;7(1):70–6.
22. Paul DA, Leef KH, Sciscione A, Tuttle DJ, Stefano JL. Preeclampsia does not increased the risk for culture proven sepsis in very low birth weight infants. *Am J Perinatol* 1999;16(7):365 – 72.
23. Koenig JM, Christensen RD. The mechanism responsible for diminished neutrophil production in neonates delivered of women with pregnancy-induced hypertension. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1991; 165, 467–73
24. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstetrics and Gynecology*, 2000; 96, 950–5
25. Gray PH, O'Callaghan MJ, Mohay HA, Burns YR, King JF. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1998;79:F88– 93
26. Murphy DJ, Sellers S, MacKenzie IZ, Yudkin PL, Johnson AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995;346:1449-54.
27. Spinillo A, Iasci A, Capuzzo, E, Egbe TO, Colona L, Fazzi E. Two-year neurodevelopmental outcome after expectant management and indicated preterm delivery in hypertensive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73: 625-9.
28. Ounsted MK, Moar VA, Good FJ, Redman CWG. Hypertension during pregnancy with and without specific treatment; the development of the children at the age of four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 19-24
29. Taylor DJ, Davidson J, Howie PW, Davidson D. Do pregnancy complications contribute to neurodevelopmental disability? *Lancet* 1985; 8431:713–716.
30. . Many A, Fattal A, Leitner Y, Kupferminc MJ, Harel S, Jaffa A. Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003;22(1):25-9
31. Spinillo A, Stronati M, Ometto A, Fazzi E, Lanzi E, Guaschino S. Infant neurodevelopmental outcome in pregnancies complicated by gestational hypertension and intra uterine growth retardation. *J Perinat Med* 1993; 21: 195–203.
32. Schlafbach LJ, Ersch J, Adams M, Bernet V, Bucher HU, Latal B. Impact of chorioamnionitis and preeclampsia on neurodevelopmental outcome in preterm infants below 32 weeks gestational age. *Acta Paediatr*. 2010 Oct;99(10):1504-9.
33. Silveira RC, Procianny RS, Koch MS, Benjamin ACW and Schindwein CF. "Growth and neurodevelopment outcome of very low birth weight infants delivered by preeclamptic mothers," *Acta Paediatr*, 2007; 96, 1738–42,
34. Seidman DS, Laor A, Gale R, Stevenson DK, Mashlach S and Dannon YL, "Pre-eclampsia and offspring's blood pressure, cognitive ability and physical development at 17-years-of-age," *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1991; 98, 1009–1014.