





Okul Öncesi Dönemde Geç Prematürelerin Nörogelişimsel Prognozunun Erken Prematürelerle Karşılaştırılması: Prospektif Kohort Çalışması

Selahattin Akar 
Sultan Kavuncuoğlu 
Esin Yıldız Aldemir 
Engin Öztüregen 
Gülseren Arslan 

Comparison of Neurodevelopmental Prognosis Between Late and Early Preterm Infants in Preschool Period: A Prospective Cohort Study

Öz

Amaç: Okul öncesi dönemde geç prematürelerin nörolojik ve gelişimsel alanlarda uzun dönem prognozunu araştırmak.

Yöntem: Çalışmaya hastanemizde doğan yenidoğan yoğun bakım II-III. düzey ünitesinde izlenen, gebelik yaşı sırasıyla 32^{0/7}-33^{6/7} hafta orta, 34^{0/7}-36^{6/7} geç ve 32 haftadan küçük erken prematüreler alındı. Araştırma sırasında olguların yaşı 37-45 ay (ort 42±3 ay) idi.

Bulgular: Çalışmaya 240 geç ve 163 erken prematüre alındı. Geç prematürelerin ortalama gebelik yaşı ve doğum ağırlığı sırasıyla 35.32±1.13 hafta ve 1865±403 g, erken grubun ise 30,38±1,73 hafta ve 1253±310 g idi. Olgular ortalama 42 ayda değerlendirildi. Majör nörolojik sekel oranı geç prematürelerde erken prematüre grubuna göre anlamlı düşük bulundu (p=0.001). Serebral palsi ve epilepsi ilk sıradaydı. Denver Gelişimsel Tarama Testi sonuçlarına göre geç prematürelerin %10.8'i, erken grubun %18.4'ünde gecikme saptandı, sonuç anlamlı idi (p=0.001). Sosyoekonomik kültürel skorlamada ebeveyn eğitimi, gelir düzeyi ile gecikmeli Denver II arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamadı.

Sonuç: Geç prematürelerin term algısıyla doğurtulması engellenmeli, doğanların erken prematürelere gibi uzun süreli izlemi yapılarak erken tedavi ve rehabilitasyon şansı verilmelidir.

Anahtar kelimeler: geç prematüre, erken prematüre, nörolojik-gelişimsel prognoz, majör nörolojik sekel, serebral palsi

ABSTRACT

Objective: To investigate the long term prognosis of late term prognosis in neurologic and developmental areas in preschool period.

Method: Moderate preterm (32^{0/7}-33^{6/7} gestational week), late preterm (34^{0/7}-36^{6/7} gestational week) and early preterm (<32 gestational week) infants who were followed-up in the II-III level intensive care unit of our hospital were included in the study. Age of the subjects during the study varied between 37 and 45 months (mean 42±3 month).

Results: A total of 240 late and 163 early preterm infants included in the study. The mean gestational age and birth weight were found as 35.32±1.13 week and 1865±403 g in late preterm infants and 30.38±1.73 weeks and 1253±310 g in early preterm infants, respectively. The cases were evaluated in 42 months on average. The incidence of major neurologic sequelae was significantly lower in late preterm compared to early preterm infants (p=0.001). Cerebral palsy and epilepsy ranked first. According to the results of the Denver Developmental Screening Test, developmental delay was found in 10.8% of late preterm and 18.4% of early preterm infants, and the difference was significant (p=0.001). In the socio-economic cultural scoring, no statistically significant correlation was found between parents' educational level, income level and delayed Denver II score.

Conclusion: Delivering late preterm infants with considering them term infants should be avoided if there is no definitive indication, and the delivered infants should be followed-up for a long time to give a chance for early treatment and rehabilitation.

Keywords: late preterm, early preterm, neurologic-developmental prognosis, major neurologic sequelae, cerebral palsy

Alındığı tarih: 18.01.2020

Kabul tarihi: 20.05.2020

Yayın tarihi: 31.05.2020

Atf vermek için: Akar S, Kavuncuoğlu S, Aldemir ES, Öztüregen E, Arslan G. Okul öncesi dönemde geç prematürelerin nörogelişimsel prognozunun erken prematürelerle karşılaştırılması: Prospektif Kohort Çalışması. İKSSTD 2020;12(2):159-68.

Selahattin Akar

Bakırköy Kadın Doğum ve

Çocuk Hastalıkları EAH

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

İstanbul - Türkiye

✉ selahattinakar2001@yahoo.com

ORCID: 0000-0001-5915-8652

S. Kavuncuoğlu 0000-0002-6323-8994

E. Y. Aldemir 0000-0001-6141-7940

Bakırköy Kadın Doğum ve

Çocuk Hastalıkları EAH

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

İstanbul - Türkiye

E. Öztüregen 0000-0003-3814-5363

Bakırköy Kadın Doğum ve

Çocuk Hastalıkları EAH

Psikolog

İstanbul - Türkiye

G. Arslan 0000-0001-5468-0476

Bakırköy Kadın Doğum ve

Çocuk Hastalıkları EAH

Pediyatrik Nöroloji Kliniği

İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Son 20-25 yılda dünyada prematüre doğumlar %25 oranında artmıştır. Bu oran erken prematürelere (<32 hafta) %4 orta ve geç prematürelere (32-37 hafta) %30 sıklıktadır. Orta ve geç prematürelere göre 7.5 kat az, term yenidoğanlara göre ise 10 kat fazla ölüm oranı bildirilmektedir^(1,2).

Acil obstetrik, fetal nedenler (preeklampsi, hipertansiyon, plasental kanama, fetal distres, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), çoğul gebelik vs) ve term algısıyla doğurtulan orta-geç prematürelere hipoglisemi, solunum sıkıntısı, hiperbilirübinemi olmak üzere çeşitli sorunlar nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ)'ne yatırılmaktadır^(3,4). Taburculuk sonrası term algısıyla uzun süreli izlem programına alınmayan bu çocukların okul öncesi ve okul döneminde motor (kaba-ince), duyuşsal, öğrenme-algılama, dil, sosyal ve duygusal alanlarda yaşadıkları sorunlar eğitimcilerin ve pediatristlerin dikkatini çekmiş ve bu konuda çalışmalar başlamıştır⁽⁵⁾. Yapılan çalışmalarda; geç prematürelere termlere göre %36 sıklıkta nörogelişimsel gerilik veya sekel riski taşıması nedeniyle okul öncesi hazırlık sınıfında sorunlar yaşandığı bildirilmektedir. Yazarlar bu nedenle geç prematürelere hem okul öncesi (anasınıfı) hem de ilkökula erken gönderilmemesini önermişlerdir⁽⁴⁾.

Erken prematürelere nörolojik-gelişimsel alanlarda uzun dönem prognoz konusunda çok sayıda araştırma yapılmasına karşılık geç prematürelere uzun süreli izlem ve etyolojik risk faktörleri konusunda çalışmalar kısıtlıdır^(4,6). Son yıllarda yapılan çalışmalarda geç prematürelere saptanan nörolojik ve gelişimsel sorunların büyük oranda beyin matürasyonunun tamamlanmamasına bağlanmaktadır. Otuz dördüncü haftada beyin gelişiminin term beyin yapısının %65'i kadar olduğu bildirilmektedir⁽⁷⁾. Prematüre doğumla korteksin mikrostrüktürel ve fonksiyonel bağlantılarında gelişme durur, beynin bölümleri arasındaki motor, duyuşsal, işitme ve dil bağlantıları kesilir. Bu çocuklardaki fonksiyonel öğrenme ve hafıza sorunlarının; anatomik, nörokimyasal, hormonal akstaki defektlere bağlı olduğu gibi, beyin reorganizasyonundaki kapasite azlığına da bağlı olduğu bildirilmektedir⁽⁸⁾.

Geç prematürelere term doğan çocuklarla karşılaştırıldığı araştırmalarda; öğrenme güçlüğü, davranışsal

sorunlar, dikkat eksikliği gibi sorunların daha sık görüldüğü vurgulanmaktadır. Bir başka çalışmada ise nörolojik ve gelişimsel alanda uzun dönemde ortaya çıkan sorunlarda bağımsız risk faktörlerinden erkek cinsiyet, beyaz ırk, düşük sosyoekonomik düzey, pre-eklampsi ve anne sütü alamamanın etkileri üzerinde durulmuştur⁽⁹⁾.

Bu araştırmada geç prematürelere nörolojik ve gelişimsel alanlarda uzun dönem prognozu belirlemek ve etkileyen risk faktörlerini (perinatal, neonatal, demografik ve sosyoekonomik-kültürel) ortaya koymak amaçlandı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma, hastanemizde 2007 yılında doğan, çalışma sırasında 36 ayını dolduran; geç prematürelere erken prematürelere üzerinde yapıldı.

Erken prematüre (EP), orta prematüre (OP) ve geç prematüre (GP) erken prematüre tanımında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Çocuk Sağlığı Enstitüsü (NICHD) 2005 kriterleri kullanıldı⁽¹⁰⁾. Bu sınıflamada Ballard Skorlamasına⁽¹¹⁾ göre Gebelik yaşı (GY) 32 haftadan küçük prematürelere "erken prematüre" ve 32^{0/7}-33^{6/7} hafta olanlar "orta prematüre" ve 34^{0/7}-36^{6/7} olanlar "geç prematüre" olarak adlandırılmaktadır. Çalışmamızda orta ve geç prematürelere tek grup olarak adlandırıldı. Konjenital anomalisi olan, sevk edilen, çalışmaya katılmayı reddeden ailelerin çocukları araştırmaya dahil edilmedi.

Olgulara ait bilgiler YYBÜ veri tabanından, poliklinik izlem kartlarından alındı ve kaydedildi. Perinatal risk faktörlerinden; annenin sigara içme öyküsü, erken membran rüptürü (EMR), fetal distres, doğum salonunda resüsitasyon öyküsü, 5. dakika Apgar skoru sorgulandı. Olguların demografik özelliklerinden GY, doğum ağırlığı (DA), cinsiyeti, intrauterin büyüme özellikleri, kronolojik yaşı, güncel boy ve ağırlık sorgulandı. Gebelik yaşı tayininde Ballard Skoru⁽¹¹⁾, intrauterin büyümenin değerlendirilmesinde Ovalı ve ark.⁽¹²⁾ eğrileri kullanıldı. Intrauterin büyümede 10 persentil altındaki olgular Small for Gestational Age (SGA), 10-90 persentil dağılımındakiiler Appropriate for Gestational Age (AGA) olarak kabul edildi. Postnatal büyümede Neyzi ve ark.⁽¹³⁾ Türk çocukları büyüme eğrileri kullanıldı, 3 persentilin altında (- 2 SD) olma büyüme geriliği olarak kabul edildi. Erken neonatal sorunlardan III.düzye YYBÜ'de izlem, meka-

nik ventilasyon desteği, sepsis, respiratuvar distress sendromu (RDS), hipoglisemi, bronkopulmoner disp-lazi (BPD), hiperbilirubinemi, intrakranial kanama (İKK), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), konvülsiyon sorgulandı. Sepsis tanımı-nda Töllner skorlaması ⁽¹⁴⁾, NEK evrelemesinde Modifiye Bell Kriterleri ⁽¹⁵⁾, İKK evrelemesinde Papile sınıflaması ⁽¹⁶⁾, ROP tanımlaması ve sınıflamasında ise Amerikan Pediatri Akademisi 2006 ⁽¹⁷⁾ kriterleri kulla-nılmıştı. RDS tanısı klinik ve radyolojik bulgularla tanımlanmıştı. Kan şekeri 47 mg/dl ⁽¹⁸⁾ altında olması hipoglisemi olarak değerlendirilmişti.

Çalışmaya alınan çocukların ailelerine ulaşıldı, tele-fonda çalışma anlatıldı, sözlü onam alındı kabul edenlere randevu verildi. Çağrılan prematüre çocuk-lar ve ailesi araştırmacı hekim tarafından karşılandı, çalışma anlatıldı, yazılı onam alındı.

Olguların sistemik ve nörolojik muayenesi araştırmacı hekim tarafından yapıldı. Sorunlu olgular pediatrik nörolog ile konsülte edildi. Denver II Gelişimsel Tarama Testi (DGTTII) ⁽¹⁹⁾ ile gelişimsel değerlendirme gelişim uzmanı tarafından kör olarak yapıldı ve çalış-manın sonunda bulgular birleştirildi. Testin dört alanındaki işlevler çocuğa yaptırıldı, kişisel sosyal, kaba motor, ince motor, dil-işitme alanı değerlendirildi. Testin sonunda yaşına uygun alanda iki veya daha fazla gecikme durumu “ Anormal Gelişim ” olarak değerlendirildi. Test sonuçlarının şüpheli olduğu durumlarda çocuk 3 ay sonra tekrar değerlendirile-rek sonuç normal veya gecikmeli (anormal) olarak kabul edildi.

Ailenin sosyal, ekonomik-kültürel düzey sınıflaması için skorlama yapıldı ve bulgular kaydedildi. Ailenin gelir düzeyi (asgari ücret altı ve üstü), anne babanın eğitim düzeyi (eğitimsiz ilk, orta, yüksek öğrenim), anne ve baba mesleği (işsiz, işçi, memur, serbest meslek), konut durumu, oda sayısı, evdeki toplam nüfus sorgulandı, işlendi. Ortalamanın altında kalan

(24 puan altı) sosyo-ekonomik durumu kötü, üstün-de olanlar orta-iyi olarak kabul edildi. Araştırma projesi etik kurulca onaylandı. (25.06.2009/270)

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (SPSS for Windows, 16.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) ista-tistik paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin analizinde ki-kare analizi, sürekli değişkenlerin analizinde normal dağı-lan değişkenler için student t testi, normal dağılma-yan değişkenler için Mann-Whitney U testi uygulan-dı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirle-nen olası faktörler kullanılarak bağımsız prediktörler lojistik regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık %95 güven aralığında p< 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 1 Ocak-31 Aralık 2007 yılında doğan araş-tırma tarihinde ortalama 42 aylık olan 240 geç ve 163 erken prematüre alındı. Geç prematürelerin sırasıyla ortalama GY ve DA; 35±1 hafta ve 1865±403 g, erken grubun ise 30±2 hafta ve 1253±310 g idi (Tablo 1). Cinsiyet ve intrauterin büyüme oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.654, p=0.543 ve p=0.631) (Tablo 2). Perinatal özellikler ve erken neonatal sorunlar arasında gebelikte sigara kullanımı, EMR varlığı ve hiperbilirubinemi dışındaki tüm değişkenler geç prematürelerde erken prematü-re grubuna göre anlamlı düşük bulundu (Tablo 3).

Değerlendirme tarihinde prematürelerin takvim yaşı 37-45 ay olup ortalama 42±3 aydı. Güncel ağırlıkta geç prematürelerin %4.5 (n=11) ve erken prematüre-lerin %9.2 (n=15); boyda geç prematürelerin %2 (n=15) ve erken grubun %4.9 (n=8)'nin 3 persentil altında olduğu saptandı. YYBÜ'de izlem, ventilatör

Tablo 1. Olguların kronolojik yaş,doğum ağırlığı ve gebelik haftası,güncel boy ve ağırlık özellikleri.

	Geç Pramatüre (n=240)		Erken Pramatüre (n=163)	
	Ortlama	Dağılım Aralığı	Ortlama	Dağılım Aralığı
Kronolojik yaş (ay)	42±3	39-45	42±3	37-45
Doğum ağırlığı (gr)	1865±403	840-3600	1254±311	740-2130
Gebelik yaşı (hafta)	35±1	33-37	30±2	26-32
Mevcut boy (cm)	100±4	92-106	98±6	85-106
Mevcut ağırlık (kg)	16±1	13-19	15±3	10-19

kg: kilogram, cm: santimetre

Tablo 2. Olguların demografik ve gebelik haftasına göre uygunluk özelliklerinin karşılaştırılması.

	Geç Pramatüre (n=240)		Erken Pramatüre (n=163)		p
	n	%	n	%	
Kız	123	51.2	89	54.6	
Erkek	117	48.8	74	45.4	0.543
AGA	197	82.1	126	77.4	0.455
SGA	43	17.9	37	22.6	0.631

AGA: Appropriate for Gestational Age, SGA: Small for Gestational Age

destegi, ileri evre (\geq Evre 3) İKK ve posthemorajik hidrosefali büyümeyi olumsuz etkileyen önemli risk faktörleri olarak belirlendi.

Sistemik ve nörolojik muayene sonucunda belirlenen majör nörolojik sekel sıklığı geç prematürelere %2.4 (n=6) olup erken prematüre grubuna (%13.9 (n=23)) göre anlamlı düşük bulundu (p=0.001). En önemli sekel serebral palsi (CP) olup; geç prematürelere üçünde (%1.2), erken grubun 10 (%6)'unda tanımlandı ve fark anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4). İleri evre İKK, düşük Apgar skoru, hipoglisemi öyküsü ve aşırı prematüre/aşırı düşük doğum ağırlığı olumsuz nörolojik sonuçlarda etkili risk faktörleriydi (Tablo 5). Epilepsi tanımlanan 6 olgunun 4'ü, posthemorajik hidrosefalili

Tablo 4. Olguların major nörolojik sekel durumlarının karşılaştırılması.

Nörolojik sekel	Geç Pramatüre (n=240)		Erken Pramatüre (n=163)		p
	n	%	n	%	
Spastik tetraparezi	1	0.4	3	1.8	0.062
Spastik diparezi	2	0.8	7	4.2	0.001
Epilepsi	2	0.8	4	2.4	0.061
Posthemorajik Hidrosefali	1	0.4	5	3.1	0.042
Sağırılık	-	-	2	1.2	0.302
Körlük	-	-	2	1.2	0.302
Toplam	6	2.4	23	13.9	0.001

AGA: Appropriate for Gestational Age, SGA: Small for Gestational Age

EP olarak doğan çocuklardı. Geç prematürelere ikisi epilepsi tanısı ile izlenmekteydi. Bu olgularda hipoglisemi, sepsis, İKK, hidrosefali ve menenjit gibi risk faktörlerinden en az birinin mevcut olduğu görüldü. Sağırılık ve körlük sadece erken prematüre grubundaki olgularda ve %1.2 oranında belirlendi.

Denver Gelişimsel Tarama Testi II ile GP grupta %10.8 ve erken prematürde %18.4 sorun saptandı ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0.001). Her iki grupta kişisel sosyal, kaba motor gelişim alanında gerilik oranları benzerdi (p>0.05). Ancak erken prematürelere dil ve ince motor alandaki gecikme GP

Tablo 3. Olguların perinatal ve neonatal dönemdeki morbidite ve risk faktörlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Geç Pramatüre (n=240)		Erken Pramatüre (n=163)		p
	n	%	n	%	
Gebelikte Sigara Kullanımı	47	19.5	33	22.6	0.371
EMR	32	13.3	34	20.8	0.580
Antenatal Steroid	33	13.7	45	27.6	0.001
Doğum salonunda resüsitasyon	17	7.1	34	20.9	0.001
5. dk. Apgar skoru <6	20	8.3	26	15.9	0.001
Anemi	76	31.6	82	50.3	0.001
Hiperbilirubinemi	50	20.8	45	27.6	0.554
RDS	37	15.4	41	25.1	0.011
Sepsis	35	14.5	38	23.3	0.020
Hipoglisemi	26	10.8	25	15.3	0.001
Menenjit	16	6.6	23	14.1	0.003
NEK	13	5.4	15	9.2	0.001
BPD	6	2.5	16	9.8	0.001
Konvülsiyon	7	2.9	10	6.1	0.001
İKK >Evre III	2	0.8	9	5.5	0.001
Posthemorajik hidrosefali	1	0.4	5	3.1	0.042
>Evre III ROP	-	-	5	3.06	0.001

EMR: Erken membran rüptürü, RDS: Respiratuvar distres sendromu, BPD: Bronkopulmoner displazi, NEK: Nekrotizan enterekolit, İKK: İntrakranial kanama, ROP: Prematüre Retinopatisi

Tablo 5. Serebral palsili olguların özellikleri.

Olgu	DA	GY	5.DAK Apgar	CP TİPİ	> Evre III İKK	Hidrocefali	Menenjit	Sepsis	Hipoglisemi	Anormal DGTT II	Rehabilitasyon başlangıç zamanı (ay)
1	1210	32	7	SD	Evre III	-	-	+	+	+	9
2	1190	32	6	SD	-	-	-	+	+	+	12
3	970	28	7	ST	Evre III	+	-	-	-	+	12
4	1010	29	5	ST	Evre III	+	-	-	-	+	8
5	960	28	6	SD	-	-	-	+	+	+	18
6	980	28	7	SD	Evre III	-	-	-	-	+	9
7	890	29	5	ST	Evre IV	+	-	-	-	+	8
8	1100	28	4	SD	-	-	-	+	+	+	15
9	850	27	5	SD	Evre IV	+	-	+	+	+	12
10	875	27	4	SD	Evre III	+	-	+	+	+	24
11	1470	35	5	ST	Evre III	+	-	-	-	+	12
12	1240	33	5	SD	Evre III	-	+	+	+	+	9
13	1310	34	7	SD	-	-	+	+	+	+	9

DA: Doğum ağırlığı (gram), GY: Gebelik yaşı, CP: Cerebral Palsi, SD: Spastik dipleji, ST: Spastik tetrapleji, İKK: İntrakranial kanama.

Tablo 6. Geç ve Erken Prematürelerin DENVER II Gelişim Tarama Testi sonuçlarının değerlendirilmesi.

	Geç Prematüre (n=240)				Erken Prematüre (n=163)				P
	Normal		Anormal		Normal		Anormal		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Genel	214	89.2	26	10.8	133	81.6	30	18.4	0.001
Kişisel-Sosyal Gelişim	232	95.1	8	4.9	149	91.5	14	8.5	0.231
Kaba Motor Gelişimi	237	98.8	3	1.2	153	93.9	10	6.1	0.061
Dil Gelişimi	230	95.9	10	4.1	133	81.6	30	18.4	0.001
İnce Motor Gelişimi	228	92.7	12	7.3	135	82.9	28	17.1	0.001

Tablo 7. Anormal DGTT II'nin perinatal, neonatal risk faktörleriyle ilişkisi.

Parametre	OR	95% C.I. for OR	P
Doğum salonunda resüsitasyon	3.645	1.703 5.008	0.001
Apgar 5. dk<6	4.534	1.525 4.705	0.015
BPD	2.101	1.436 3.694	0.005
Hipoglisemi	3.316	1.983 4.583	0.002
Sepsis	0.847	0.762 1.145	0.228
İKK > Evre 3	5.040	1.682 6.957	0.001

Lojistik regresyon analizi, BPD: Bronkopulmoner Displazi, İKK: İntrakranial Kanama

grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p=0.001$) (Tablo 6). Denver II Gelişimsel Tarama Testi'nde anormal sonucu doğum salonunda resüsitasyonun 3.6 kat, 5.dakika düşük Apgar skorunun 4.5 kat, BPD'nin 2 kat, ileri evre İKK'nın 5 kat ve hipogliseminin 3.3 kat arttırdığı saptandı (Tablo 7).

Geç prematürelerin %4.6'sinin ve erken grubun %7.4'ünün düşük sosyoekonomik ve kültürel düzey-

de olduğu görüldü. Geç prematüre grupta annelerin %46.7'si ve babaların %51.2'sinin eğitim düzeyi ilköğretim iken bu oran EP grupta sırasıyla %40.4 ve %54.6 idi (Tablo 8). Gruplar arasında gecikmeli DGTT II ile sosyal-kültürel ve ekonomik değişkenler açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$), (Tablo 9).

TARTIŞMA

Bu çalışmada amacımız; geç prematürelerin okul öncesi dönemdeki nörolojik ve gelişimsel prognozunu incelemek; perinatal, neonatal ve sosyodemografik faktörlerin etkisini değerlendirmektir. Literatürde geç prematürelerin uzun süreli izleminde term gruplarla karşılaştırmalı çalışmaların sayısı kısıtlıdır, özellikle erken prematürelerle karşılaştırılan ve perinatal, neonatal risk faktörlerini irdeleyen çalışmaya bildiğimiz kadarıyla rastlanmamıştır.

Gerek acil obstetrik ve/veya fetal nedenlerle, gerekse term algısı ile doğurtulan geç prematürelerin uzun

Tablo 8. Geç ve Erken Prematürelerin Sosyoekonomik-Kültürel özelliklerinin değerlendirilmesi.

	Geç Prematüre (n=240)	Erken Prematüre (n=163)	p
Anne mesleği			
Ev Hanımı, n %	196 (%81.6)	128 (%78.6)	0.486
İşçi/Memur, n %	25 (%10.4)	18 (%11)	0.162
Serbest, n %	13 (%5.4)	10 (%6.1)	0.257
Üst düzey, n %	6 (%2.6)	7 (%4.3)	0.746
Baba mesleği			
İşsiz, n %	26 (%10.9)	15 (%9.2)	0.469
İşçi/Memur, n %	104 (%43.3)	75 (%46)	0.118
Serbest, n %	98 (%40.8)	70 (%43)	0.523
Üst düzey, n %	12 (%5)	3 (%1.8)	0.154
Akrabalık			
1.derece, n %	32 (%13.3)	18 (%11)	0.203
2.derece, n %	9 (%3.7)	6 (%3.7)	0.159
Uzaktan, n %	55 (%23)	29 (%17.8)	0.078
Yok, n %	144 (%60)	110 (%67.5)	0.457
Gelir düzeyi			
Asgari ücret, n %	55 (%23)	34 (%20.8)	0.912
Asgari Ücret altı, n %	135 (%56.2)	88 (%54)	0.153
Asgari ücret üstü, n %	50 (%20.8)	41 (%25.2)	0.280
Anne Eğitim Düzeyi			
Eğitimsiz, n %	9 (%3.8)	7 (%4.3)	0.121
İlköğretim, n %	112(%46.7)	66 (%40.4)	0.815
Lise, n %	79(%32.9)	57 (%35)	0.917
Üniversite, n %	40 (%16.6)	33 (%20.3)	0.065
Baba eğitim düzeyi			
Eğitimsiz, n %	5 (%2)	8 (%5)	0.384
İlköğretim, n %	123 (%51.2)	89 (%54.6)	0.535
Lise, n %	85 (%35.5)	49 (%30)	0.069
Üniversite, n %	27 (%11.3)	17 (%10.4)	0.433
Sosyo ekonomik Skor	25±12	26±18	0.139

sürekli izleminde yaşadığı sorunlar, matürasyonu tamamlanmamış beyin ve sinir sistemi yapısıyla ilgili olup özellikle okul öncesi ve okul döneminde davranış, algılama, öğrenme, konuşma alanındaki bozukluklar pediatristlerin ve eğitimcilerin dikkatini çekmiştir ⁽⁶⁾. Perinatal ve neonatal risk faktörlerinin uzun dönem gelişimsel sürece olumsuz etkisi sorgulanırken, Kinney HC ⁽⁷⁾ çalışmasında geç prematürelerin beyin yapısının immatür olduğunu 34. gebelik haftasında beyin ağırlığının term bebek beyninin %65'i kadar olduğunu bildirmiş, matürasyonun prognoza etkisini vurgulamıştır. Araştırmamızda genel hatları ile geç prematürelerin 6 (%2.4)'sı, erken prematürelerin 23 (%13.9)'ünde majör nörolojik sekel tanımlandı. Değerlendirmede anormal DGTT II sıklığı GP grupta 26 (%10.8) ve erken prematürelere 30 (%18.4) idi. Dil gelişiminde ve ince motor alanda gerilik erken prematürelere anlamlı yüksek saptanırken (p=0.001), buna karşılık kaba motor ve kişisel sosyal alanda skorlar her iki grupta benzer bulundu (sırasıyla p=0.231 ve p=0.061).

Benjamin Morse ve ark. ⁽⁴⁾ anaokuluna giden sağlıklı geç prematürelerle termleri karşılaştırdıkları çalışmada nörolojik-gelişimsel geriliği %19 sıklıkta rapor etmişlerdir. Yazarlar geç prematürelere term gruba göre annede sigara öyküsünün, komplikasyonlu gebelik ve doğumun, ventilatör tedavinin etyolojik risk faktörleri olduğunu vurgulamışlardır. Yine aynı çalışmada okul öncesi döneme vurgu yapılarak 36 ay ve 4 yaştaki gerilik sıklığını sırasıyla %13 ve %10 ola-

Tablo 7. Geç ve erken prematürelerin DENVER II Gelişim Tarama Testi ve Sosyoekonomik-Kültürel Düzeyin Karşılaştırılması.

	Geç Prematüre (n=240)				Erken Prematüre (n=163)				P
	Normal		Anormal		Normal		Anormal		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Baba Eğitim Düzeyi									
Eğitimsiz	4	%1.7	1	%0.4	4	%2.5	4	%2.5	0.268
İlköğretim	115	%48.0	8	%3.3	74	%45.3	15	%9.2	0.167
Lise	73	%30.4	12	%5	44	%27.0	5	%3.1	0.371
Üniversite	22	%9.1	5	%2.1	11	%6.7	6	%3.7	0.258
Anne Eğitim Düzeyi									
Eğitimsiz	6	%2.5	3	%1.3	4	%2.4	3	%1.8	0.980
İlköğretim	96	%40	16	%6.6	57	%35.0	9	%5.6	0.784
Lise	77	%32.1	2	%0.8	46	%28.2	11	%6.7	0.504
Üniversite	35	%14.6	5	%2.1	26	%16.0	7	%4.3	0.231
Gelir Düzeyi									
Asgari ücret	50	%20.8	5	%2.1	26	%16.0	8	%4.9	0.673
Asgari ücret altı	121	%50.4	14	%5.8	72	%44.1	16	%9.8	0.583
Asgari ücret üstü	43	%18.0	7	%2.9	35	%21.5	6	%3.6	0.342
Sosyoekonomik Skor									
Kötü	13	%5.4	11	%4.6	8	%4.9	12	%7.4	0.524
Normal-iyi	201	%83.8	15	%6.2	125	%76.7	18	%11.0	0.435

rak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda; benzer yaş grubundaki (ort. 42 ay) geç ve erken prematürelerin perinatal risk faktörleri incelendiğinde; gebelikte sigara öyküsü, EMR, antenatal steroid, doğum odasında resusitasyonun nörolojik-gelişimsel süreç üzerine etkisi sorgulandı. Yapılan araştırmalardan farklı olarak (20,21) çalışmamızda gebelikte sigara kullanımı, EMR ve antenatal steroid kullanımı ile uzun dönem nörolojik ve gelişimsel sonuçlar arasında ilişki bulunmadı (Lojistik regresyon analizi, 95 CI for OR p>0.05).

Araştırmamızda geç prematürelerin %7.1'i erken prematürelerin %20.9'u doğum salonunda resusite edilmiş ve 5. dk'da düşük Apgar skoru sırasıyla %8.3 ve %15.9 sıklıkta idi. Her iki grup bu veriler ışığında değerlendirildiğinde gecikmeli DGTT II sıklığını doğum salonunda resusitasyonun 3.6 kat, düşük Apgar skorunun 4.5 kat arttırdığı saptandı. Her iki grupta kişisel sosyal gelişim ve kaba motor gelişimi alanlarında gerilik mevcuttu ancak gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Buna karşılık ince motor gelişim ve dil gelişimi alanında gerilik erken prematürelerde yüksekti ve fark anlamlıydı ve bulgular Göçer ve ark. (20) ile Koç ve ark. (23) bulgularına benzerdi.

Jennifer ve ark. (24) YYBÜ'de yatan ve yatmayan geç prematüreleri 3 yaşında Bayley III testi ile değerlendirdiği çalışmalarında her iki grupta dil, bilişsel ve motor alanlarda fark olmadığını bildirmiştir. Yazarlar bu bebeklerin annelerinde preeklampsi, kanama gibi sorunlar nedeniyle doğuma alındığını, resusitasyon gereksinimi olduğunu yoğun bakımda yatanlarda özellikle SGA oranının yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Jong ve ark. (25) 2015 yılında yaptıkları çalışmada 24 aylık geç prematüreleri term grupla Bayley III testi ile karşılaştırdıklarında olguların algılama, alıcı dil, iletişim ve motor alanlarda sorunlu olduğunu rapor etmişlerdir.

Uzun dönem sonuçlara cinsiyetin etkisi sorgulandığında araştırmamızda Claudhari ve ark. (26) çalışmasına benzer bulundu. Her iki grupta erkek prematürelerde kızlara göre gecikmeli DGTT II sıklığı anlamlı bulundu. Samantha Johnson ve ark. (9) saptanan gelişimsel gecikmede erkek cinsiyet ve beyaz ırkın olumsuz etkilerine vurgu yapmıştır. Göçer ve ark. (22) erken prematüreleri 36. ayda değerlendirdiği araştırmada; gecikmeli DGTT II ile erkek cinsiyet arasında anlamlı ilişki olduğunu rapor etmiştir.

vanBaar ve ark. (27) geç prematürelerde davranışsal sorunların daha sık olduğuna dikkat çekerek literatürde erken neonatal sorunların etkisi konusunda araştırmaların yetersiz olduğunu vurgulamışlardır. Biz de bu çalışmamızda erken neonatal sorunların nörolojik-gelişimsel sonuçlar üzerine etkilerini sorguladık. Nörolojik-gelişimsel değerlendirmede DGTT II kullanmamız bu çalışmanın eleştiriye açık yanındır, çünkü DGTT II testinin özellikle erken prematürelerin değerlendirilmesinde yetersiz olduğu, ancak tarama testi olarak kullanılabilmesi bildirilmektedir. Araştırmamızda olgu sayımızın fazla olması, diğer testler için olanaklarımızın kısıtlılığı ve DGTT II'nin Türk çocuklarına adapte edilmiş bir test olması nedeniyle kullanıldı. Hipoglisemi uzun süreli izlemde nörolojik-gelişimsel alanları olumsuz etkilemektedir (28,29). Çalışmamızda hipogliseminin özellikle erken prematürelerde sık olduğu, anormal DGTT II ile anlamlı ilişki gösterdiği saptandı.

Neonatal sepsis özellikle menenjit ile komplike olduğunda %20-100 sıklıkta ağır nörolojik-gelişimsel geriliğe neden olmaktadır (30). Göçer ve ark. (22) çalışmasında sepsis geçiren 3 yaşındaki erken prematürelerin DGTT II skorlarında belirgin gecikme bulmuşlardır. Buna karşılık hastalığın uzun dönem sonuçlara etkisiz olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır (21). Koç ve ark. (23) ortalama 87 aylık erken prematüre çocukların okul başarısını araştırdığı çalışmasında neonatal sepsisin WISC-AR zeka puanını etkilemediğini rapor etmişlerdir. Araştırmamızda hem geç hem erken prematürelerde sepsis öyküsü gecikmeli DGTT II ile istatistiksel anlamlı ilişkili bulunmuştur.

İntrakranial kanama gebelik haftası küçük prematürelerin en önemli morbiditesi olup uzun süreli izlemde sekel oranı yüksektir. Özellikle bilişsel ve motor alanda ciddi geriliğe neden olmaktadır (31,32). Piecuch ve ark. (33) 1000 gr altındaki prematürelerin 55 aylıkken değerlendirilmesinde sekel oranını %39 saptamış, İKK derecesi, BPD ve PVL'nin prognoza etkisine dikkat çekmiştir. Sherlock ve ark. (34) erken prematüreleri sekiz yaşında değerlendirdiği çalışmada serebral palsy ve kötü motor performansın ileri evre İKK ile ilişkisini vurgulamıştır. Göçer ve ark. (22) benzer grupta Evre III üzeri İKK'lı olguların anormal DGTT II ile korelasyon gösterdiğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda İKK tanımlanan geç prematürelerde gecikmeli DGTT II sıklığı %10, erken prematürelerde %12 olarak bulunmuştur. Her iki grubun dil ve ince motor alanda

geriliği dikkati çekmektedir. Evre III ve üzeri İKK geç prematürelerde iki, erken grupta 9 olguda saptanırken, çocukların tamamında ve tüm alanlarda DGTT II gecikmeli bulunmuştur.

Serebral palsy majör nörolojik sekellerden ilk sıradaki morbidite olup sıklığı literatürde gelişmiş ülkelerde 1000'de 2.1 iken riskli gruplarda ise %10'a kadar varabilmektedir ⁽³⁵⁾. Vries ve ark. ⁽³⁶⁾ erken prematürelerde sıklığı %5, 33-36 gebelik haftasında %6 olarak rapor etmişlerdir. Göçer ve ark. ⁽²²⁾ 32 haftadan küçük prematürelerde CP sıklığını %8.5 olarak bildirmişlerdir. Petrini ve ark. ⁽³⁷⁾ geç prematürelerde gebelik yaşı azaldıkça serebral palsy ve mental retardasyon riskinin arttığını rapor etmişlerdir. Çalışmamızda geç prematürelerden 3 çocukta ve erken prematürelerin 10'unda serebral palsy tanımlandı. Olguların risk faktörleri irdelendiğinde; geç prematürelerde düşük Apgar skoru, ileri evre İKK, posthemorajik hidrosefali, sepsis, menenjit ve hipoglisemi saptanırken; erken grupta sepsis, hipoglisemi, ileri evre İKK ve aşırı düşük doğum ağırlıklı olma dikkati çekiyordu (Tablo 5).

Posthemorajik hidrosefali ileri evre İKK'nın önemli bir komplikasyonudur. Çalışmamızda 11 ileri evre İKK'lı olguların altısında (%54.5) hidrosefali gelişti (GP1,EP5). Volpe (38) hidrosefalili olgularda %80 motor, %53 bilişsel sorun, %10 normal gelişim olabileceğini bildirmiştir. Hidrosefali gelişen tüm olgularımız serebral palsy tanısı aldı ve DGTT II tüm alanlarda gecikmeliydi.

İşitme kaybı term yenidoğanlarda 1/800, prematürelerde 43/1000 sıklıkta bildirilmiştir ⁽³⁹⁾. Bir başka çalışmada; 20500 canlı doğumda 1.5/1000 riskli yenidoğanlarda 21/1000 olarak rapor edilmiştir; işitme kaybı aile öyküsü, akraba evliliği, mekanik ventilasyon, kan değişimi, konvülsiyon, menenjit, TORCH enfeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur ⁽⁴⁰⁾. Çalışmamızda geç prematürelerde sağırılık saptanmazken erken grupta 2 olguda sağırılık 15 olguda hafif işitme azlığı tanımlanmıştır. En önemli risk faktörleri olarak \geq evre III İKK, sepsis, menenjit saptandı. Sonuçlarımız Robertson ve ark. ⁽⁴¹⁾ Tomasik ve ark. ⁽⁴²⁾ çalışmasındaki risk faktörlerine benzer bulundu.

Neonatal dönemdeki subtle konvülsiyonların postneonatal dönemde %8-9 sıklıkta epilepsi geliştirdiği rapor edilmiştir ⁽⁴³⁾. Epilepsi uzun süreli izlemde önemli sekellerden biridir. Çalışmamızda geç prematürelerden 2 (%0.8) erken gruptan 4 (%2.4) olgu

epilepsi tanısıyla pediatrik nörolojide izlenmektedir, aynı zamanda serebral palsili bu olgular rehabilitasyon programına devam etmektedir.

Literatürde sosyal, ekonomik ve kültürel düzeyin uzun dönemde prematüre çocukların somatik ve nörogelişimsel prognozu üzerine etkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Epidemiyolojik bir çalışmada; büyüme ve gelişme üzerine en etkili faktörler olarak prematürenin yaşadığı ortam, bakım kalitesi, multidisipliner izlem, anne sütü, annenin ruhsal ve bedensel sorunları, düşük eğitim düzeyi, anne-bebek bağlanma yetersizliği beslenme sorunları ve rehospitalizasyon vurgulanmıştır ^(44,45). Vohr ve ark. ⁽⁴⁶⁾ sosyodemografik etkenlerin özellikle 5 yaştan sonra önem kazandığını ve iyi sosyoekonomik düzeye sahip prematürelerde gelişimin olumlu etkilendiğini bildirmişlerdir. Morris BH ve ark. ⁽⁴⁷⁾ erken prematürelerin ilk yılda sık hastaneye yatırıldığını bu durumun düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkisi olduğunu belirtmişlerdir. EPİPAGE çalışmasında ⁽⁴⁸⁾ iki yaşındaki erken prematürelerin majör nörolojik sekellerinin sosyokültürel ekonomik düzeyle ilişkisi vurgulanmıştır ⁽⁴⁵⁾. Özsoy Koç ve ark. ⁽²³⁾ okul çağındaki erken prematüreleri değerlendirdiği çalışmasında; düşük sosyoekonomik düzeyle <85 WISCAR zekâ puanı arasında ilişki olduğunu ve özellikle baba eğitimi ve mesleğinin anlamlı düzeyde etkisi olduğuna dikkat çekmişlerdir. Göçer ve ark. ⁽²²⁾ çalışmasında ise üç yaşındaki erken prematürelerde nörolojik-gelişimsel alanlarda uzun dönem prognozla sosyoekonomik düzey arasında ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda da sosyoekonomik kültürel düzey skorlamasında her iki grubun ortalama puanları benzerdi, fark saptanmadı. Sosyoekonomik-kültürel düzeyler arasında fark olmaması ve DGTT II skorlarının anlamlı farklı etkilennememesi; ailelerin yapısının büyük oranda benzerliği yanında, her düzeydeki ebeveynin çocuklarına desteğinin devam ettiğini, izlem ve rehabilitasyonda çaba harcadıklarını göstermektedir. Ayrıca her iki gruptaki ailelerin sosyal güvencelerinin olmasının da izlem ve rehabilitasyonda fark oluşturmadığı düşünülmüştür.

Geç prematürelerin sorunlarının okul öncesi ve okul yaşında ortaya çıktığı, bunların davranış sorunları ve okul başarısızlığı olarak rapor edildiği bilinmektedir. Geç, orta prematürelerin term grupla karşılaştırıldığı derlemede 17 çalışma irdelenmiş, 5-10 yaşındaki prematürelerin term doğanlardan 1.3-2.8 kat özel eğitim gereksinimi olduğu, sözel ve sayısal alanda başarısız

olduğu ve 1.3-2.2 kat sınıf tekrarı gerektiği bildirilmiş⁽⁶⁾. Mental gerilik sıklığının 1.3-1.9 kat yüksek olduğu vurgulanmıştır^(37,49). Bahsedilen derlemede⁽⁶⁾ geç ve orta prematürelerde term doğanlara göre otizm ve hiperaktivite sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir. Araştırmamızda geç prematürelerin %10.8 erken prematürelerin %18.4'ü gecikmeli DGTT II skoruna sahipti, bunun yanında 13 motor defisit 2 körlük, 2 sağlıklı olmak üzere motor ve duyuşsal alanda sorun yaşıyordu. Olgular izlem sırasında rehabilitasyon programına alındı.

Sonuç olarak prematürelerin uzun süreli izlemi bir halk sağlığı hizmetidir. Çok düşük doğum ağırlıklı prematüreler üzerine yoğunlaşan birçok izlem çalışmaları literatürde yerini alırken, geç prematürelerin okul öncesi, okul ve adölesan dönemde ortaya çıkan nörolojik-gelişimsel sorunları 2000'li yılların başında araştırılmaya başlanmıştır. Biz de bu çalışmamızda 2007 yılında doğan okul öncesi dönemdeki geç ve erken prematürelerin perinatal, neonatal dönem sorunlarından nasıl etkilendiğini ortaya koyduk. Gebelik haftasının intrauterin gelişmede anahtar rol oynadığını vurgulayarak term algısı ile geç prematürelerin doğurtulmamasını, zorunlu nedenlerle doğanların diğer prematüreler gibi izlenmesinin olası sekelere önleyeceği kanısındayız.

Etik Kurul Onayı: Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından onaylandı. (25.06.2009/-270 etik onay numarası)

Çıkar Çatışması: Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Finansal destek yoktur.

Hasta Onamı: Tüm hastaların yazılı onamı alındı.

Ethics Committee Approval: Approved by Bakırkoy Women's and Children's Diseases Education and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. (25.06.2009-270 ethical approval number).

Conflict of Interest: No conflict.

Funding: No funding.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all patients.

KAYNAKLAR

1. Martin JA, Hamilton BE, Suttan PD. Births final data for 2007 NatlVital Stat Rep. 2010;58:1-85.
2. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 Period Linked Birth/Infant Death Data Set NatlVital Stat Rep. 2008;57:1-32.

3. Kalyoncu Ö, Aygün C, Çetinoğlu E, Küçüködük Ş. Neonatal Morbidity and mortality of late preterm babies. J Maternal-Fetal and Neonatal Med. 2010;23(7):607-12. <https://doi.org/10.1080/14767050903229622>
4. Morse SB, Hao Zheng, Tang Y, Roth J. Early School-Age Outcomes of Late Preterm Infants Pediatrics. 2009;123(4):622-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1405>
5. Woythaler MA, McCormick MC and Smith VC. Late preterm infants have worse 24 month neurodevelopmental outcomes than term infants. Pediatrics. 2011;127(3):622-9. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3598>
6. de Jong M, Verhoeven M, Van Baar AL. School outcome, Cognitive functioning and behavior problems in moderate and late preterm children and adults: A Review. Semin Fetal Neonatal Med. 2012;17(3):163-9. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2012.02.003>
7. Kinney HC. The Near Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review Semin Perinatol. 2006;30:81-8.
8. JPitcher JB, Riley AM, Doeltgen SH, Kurylowicz L, Joh C. Rothwell physiological evidence consistent with reduced neuroplasticity in human adolescents born preterm. J Neurosci. 2012;32(46):16410-6. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3079-12.2012>
9. Johnson S, Evans TA, Draper ES, Field DS, Manktelow BN. Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2015;100(4):F301-8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307684>
10. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing Care and Outcome for Late Preterm Infants: A summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. Pediatrics 2006;118(3):1207-14.
11. Ballard IL, Khory SC, Wrong L, Eilers-Wosman BL, Lipp R. New ballard score; Expenden to include extremely premature infants. J Pediatrics 1991;119:417-23.
12. Ovalı F. Intrauterine Growth Curves for Turkish Infants; Born Between 25 and 42 Weeks of Gestation. J Trop Ped 2003;49(6):381-3. <https://doi.org/10.1093/tropej/49.6.381>.
13. Gökçay G, Furman A, Neyzi O. Updated growth curves for Turkish children aged 15 days 60 months. Child Care Health Dev. 2008;34(4):454-63. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2008.00813.x>
14. Töllner U. Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. Eur J Pediatr. 1982;138(4):331-7. <https://doi.org/10.1007/bf00442511>
15. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. Pediatr Clin North Am 1986;33(1):179-201. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)34975-6)
16. Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. J Pediatr 1983;103(2):273-7. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(83\)80366-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(83)80366-7)
17. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Section on Ophthalmology

- American Academy of Pediatrics; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. *Pediatrics*. 2006;117(2):572-6.
18. Mc Kinlay CJ, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal glycemia and neurodevelopmental outcomes at two years. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1507-18. [https:// doi: 10.1056/NEJMoa1504909](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504909).
 19. Çelikkiran S, Bozkurt H, Coşkun M. Denver developmental test findings and their relationship with socio-demographic variables in a large community sample of 0-4 year-old children. *Noro Psikiyatı Ars*. 2015;52(2):180-4. [https:// doi: 10.5152/npa.2015.7230](https://doi.org/10.5152/npa.2015.7230)
 20. William W Andrews, Suzanne P. Cliver, Fred Blásini, et al. Early preterm birth: association between in utero exposure to acute inflammation and severe neurodevelopmental disability at 6 years of age. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):466.e1-466.e11. [https:// doi: 10.1016/j.ajog.2007.12.031](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.12.031).
 21. Kesiak M, Gulczynska E, Nowakowska D, Wilczynski J. Influence of antenatal steroid therapy on newborn nervous system. *Ginekol Pol*. 2002;73(8):709-18.
 22. Göçer C, Kavuncuoğlu S, Arslan G, Ertem İ, Özbek S. Neurodevelopmental problems and factors affecting neurological morbidity of very low birth weight premature infants. *Türk Arch Ped*. 2011;46:199-206.
 23. Özsoy Koç Ö, Kavuncuoğlu S, Ramoğlu M, Aldemir E, Köprülü A, Eras Z. School performance and neurodevelopment of very low birth weight preterm infants: First report from Turkey *J Child Neurol*. 2016;31(2):170-6. [https:// doi: 10.1177/0883073815587028](https://doi.org/10.1177/0883073815587028)
 24. McGowan JE, Alderdice FA, et al. Impact of neonatal intensive care on late preterm infants; developmental outcomes at 3 years. *Pediatrics*. 2012;130(5):e1105-12. [https:// doi: 10.1542/peds.2012-0745](https://doi.org/10.1542/peds.2012-0745).
 25. Marjanneke de Jong, Marjolein Verhoeven, Carole A Lasham, Clemens B Meijssen, Anneloes L van Baar. behaviour and development in 24 month-old moderately preterm toddlers. *Arch Dis Child*. 2015;100(6):548-53. [https:// doi: 10.1136/archdischild-2014-307016](https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307016)
 26. Chaudhari S, Kulkarni S, Pajnigar F, Pandit AN, Deshmukh S. A Longitudinal follow of development of preterm infants. *Indian Pediatr*. 1991;28(8):873-80.
 27. vanBaar AL, Vermaas J, Knots E, deKleine MJK, Soons SP. Functioning at school age of moderately preterm children born at 32 to 36 weeks gestational age. *Pediatrics*. 2009;124(1):251-7. [https:// doi: 10.1542/peds.2008-2315](https://doi.org/10.1542/peds.2008-2315).
 28. Lems W, Hopkins B. Mental and motor development in preterm infants the issue of corrected age. *Early Hum Dev*. 1993;34(1-2):113-23.
 29. Lucas A, Morley R, Cole JT. Adverse neurodevelopmental outcomes of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ* 1988;297:1304-8.
 30. Robert Booy, Lidia Hristeva. Prospective surveillance of neonatal meningitis. *Arch Dis Child* 1994;71:75-80.
 31. Cooke RW. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(1):F60-3.
 32. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BG, Wyatt JS. Predictors of long term outcome in very preterm infants: Gestational age, versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. 2003;112(5):1108-14.