

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN BEBEKLERİN
PERİNATAL MORBİDİTE, MORTALİTE VE UZUN DÖNEM
NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARININ GEBELİK
HAFTALARINA VE PERSENTİL GRUPLARINA GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hilal ÇEVİK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgileriyle bana yol gösteren, fikirlerimi destekleyerek çalışmalarımda bana cesaret veren sevgili danışman hocam Prof. Dr. Şule Yiğit'e,

Eğitimim süresince ve tez yazımı aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Murat Yurdakök ve Öğr. Üyesi Dr. Hasan Tolga Çelik'e,

Beraber çalıştığım çocuk gelişim uzmanı Damla Ateşer Çakcak'a,

Yetişmemde emeği olan Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, başta Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ekibi olmak üzere tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hilal Çevik
Haziran 2019

ÖZET

Çevik H. 2019. İntrauterin büyüme geriliği olan bebeklerin perinatal morbidite, mortalite ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarının gebelik haftalarına ve persentil gruplarına göre karşılaştırılması

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Neonatoloji Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi. Ankara.

“Small for gestational age” (SGA) terimi doğum ağırlığı belirli gestasyonel yaşa göre onuncu persentilin altında olan bebekleri tanımlar. SGA bebeklerde doğum kilosu normal olan bebeklere kıyasla perinatal dönemde yoğun bakım yatışı, hipoglisemi, polisitemi, indirekt hiperbilirubinemi, sepsis, konvülsiyon, hipotansiyon, nekrotizan enterokolit, mekanik ventilatör ihtiyacı gibi sorunlar daha çok görülmektedir. Bu bebeklerde mortalite riski de belirgin artmıştır. Persentil düştükçe morbidite ve mortalite oranları yükselmektedir.

Biz çalışmamızda SGA bebeklerin perinatal dönemde yaşadıkları sorunları ve bu sorunların sıklığını belirlemeyi, her bebeğin 0 ile 10.persentiller arasındaki gerçek persentilini hesaplayarak sık görülen klinik sorunlar için bir risk persentili ortaya koymayı, yine bu sorunların nörogelişim üzerindeki etkilerini düzeltilmiş 9-15. aylarda Bayley-III testi ile değerlendirmeyi ve gruplar arasındaki farkları incelemeyi amaçladık.

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı’nda Mart 2019-Haziran 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Hastanemizde Eylül 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında doğan, gebelik haftasına göre vücut ağırlığı 10. persentil eğrisinin altında olan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden veya annesinin yanından taburcu edilen bebekler yatan hasta ve doğum kayıtlardan belirlendi. Çalışmaya 117 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm SGA bebeklerin gerçek persentilleri interpolasyon ile hesaplandı.

SGA bebekler doğum ağırlıklarına göre önce 3.persentil ve altı ile 3-5. persentiller arası ve 6-9. persentiller arası olarak üç gruba ayrıldı. İlk gruba ağır, ikinciye orta ve üçüncü gruba hafif SGA denildi. Bu bebeklerin perinatal dönemde aldıkları tanılar ve uygulanan tedaviler hastane kayıtlarından elde edildi.

Tüm olgulara psikomotor gelişimlerini değerlendirmek amacıyla deneyimli bir çocuk gelişim uzmanı tarafından düzeltilmiş 9-15. aylarda Bayley-III testi uygulandı.

Ağır SGA grubu 26, orta SGA grubu 22 ve hafif SGA grubu 69 hastadan oluşmaktaydı. Olguların 73’ü kız, 44’ü erkek bebektir. Bebeklerin ortalama persentilleri 5,14±4,28 idi. Perinatal dönemde morbidite sıklığı açısından incelendiğinde sepsis (p:0,039), NEK (p:0,021), hipotansiyon (p:0,009), kan ürünü transfüzyonu (p:0,006) ve mekanik ventilasyon (p:0,015) ihtiyacı, hastanede yatış süresi (p:0,020) ve mortalite (p:0,014) açısından ağır, orta ve hafif SGA grupları arasında anlamlı fark bulundu.

Düzeltilmiş 9-15. aylarda Bayley-III testi yapılan hastaların 24’ü kız (%70,6), 10’u erkekti (%29,6). Bebeklerin ortalama doğum haftaları 38,21±1,34 hafta idi. Tüm bebeklerin doğum ağırlığı persentili ortalama 5,44±3,30 persentil idi (p<0,001). Ortalama 13.ayda büyüme yakalaması ve Bayley puanları açısından değerlendirilen bebeklerde persentil grupları arasında fark görülmedi. Dil alanında puanlar doğum şekli ile ilişkili bulundu. Sezaryenle doğan bebekler normal yolla doğanlara göre dil alanında anlamlı olarak yüksek puan almıştı (p: 0,007).

Bu çalışmada belirlenen persentil gruplarına göre SGA bebeklerin perinatal sonuçlarının ve mortalitelerinin istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı olduğu, persentil azaldıkça morbidite ve mortalite sıklığının arttığı görüldü. Literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamız SGA bebeklerin erken dönem komplikasyonlarının ve uzun dönemde nörogelişimsel prognozlarının belirlenmesi için SGA bebeklerin 10.persentil altı tek grup olarak ele alınması yerine yeni persentil aralıklarının belirlenmesi gerektiğini göstermektedir. Bu nedenle daha geniş bir grupta ve çok merkezli çalışmalar yapılması gerektiğini, böylelikle riskli persentillere sahip bebeklerin erken dönemde tanınabileceğini ve tedavi edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: SGA bebek, perinatal, gerçek persentil, nörogelişim

ABSTRACT

Çevik H. 2019. The comparison of perinatal morbidity, mortality rates and long term neurodevelopmental outcomes of infants who have in utero growth restriction, according to gestational age and percentile groups

Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics

The term “Small for gestational age” (SGA) describes infants having birth weight less than the tenth percentile for gestational age. Problems seen more commonly in SGA babies compared to AGA peers include need for neonatal intensive care, hypoglycemia, polycythemia, indirect hyperbilirubinemia, sepsis, convulsions, hypotension, necrotizing enterocolitis and need for mechanical ventilation. Mortality risk is also significantly increased in those babies. As the birth weight percentile decreases, the frequency of morbidity and mortality increases.

In our study, we aimed to determine the perinatal problems that SGA may have and the prevalence of these problems, to find a specific risk percentile for common clinical conditions by calculating the actual percentiles between 0 and 10 and to evaluate and compare the effects of these clinical problems on the neurodevelopmental status of SGA babies by using Bayley III.

The study was carried out in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics Division of Neonatology between March 2019 and June 2019. We recruited infants from the birth registry records born between September 2017 and September 2018, at any gestational weeks whose birth weight is less than the 10th percentile for gestational age, discharged with mother or from the neonatal intensive care unit. These babies were separated into three groups based on their actual percentiles as mild (birth weight above 5th percentile and below 10th percentile), moderate (birth weight between 3rd-5th percentiles) and severe (birth weight below 3rd percentile) SGA. The information about their diagnosis and treatments was obtained from hospital records.

Bayley-III was applied to 34 cases in order to assess their psychomotor development levels.

A total of 117 patients were included to the study. The number of cases in the severe SGA group was 26, whereas the moderate SGA group consisted of 22 patients and the mild SGA group had 69 patients. Out of all patients, 73 were female and 44 were male. The mean percentile of all cases was $5,14 \pm 4,28$. There was a significant difference among SGA groups in terms of perinatal morbidity including sepsis ($p:0,039$), NEC ($p:0,021$), hypotension ($p:0,009$), need for transfusion ($p:0,006$) and mechanical ventilation ($p:0,015$), the length of stay ($p:0,020$) and of mortality ($p:0,014$).

Out of 34 cases assessed with Bayley III at adjusted 9-15. months, 24 (70,6%) infants were girls and 10 (29,6%) were boys. The mean gestational age of the babies was $38,21 \pm 1,34$ weeks. The mean percentile of the cases was $5,44 \pm 3,30$ ($p < 0,001$).

There were no significant difference among catch-up growth rates and Bayley scores of three percentile groups at average 13 months. Language scores were associated to mode of delivery which shows significantly higher scores for babies born with cesarean section ($p: 0,007$).

In this study we found that perinatal outcomes and mortality were significantly different from each other based on percentile groups and as the percentile decreases, the morbidity and mortality rates increase. Our study indicates that instead of evaluating SGA babies as a one large group below 10th percentile, new percentile thresholds should be established to determine short-term adverse outcomes and long-term neurodevelopmental prognosis for SGA babies. The number of studies about this topic is very limited. We therefore think that multicenter studies with larger groups should be carried out to estimate prognosis in infants from different SGA groups and in this way, it will be possible to recognize babies with high risk percentiles in the early period and to intervene in the earlier period.

Keywords: SGA infant, perinatal, actual percentile, neurodevelopment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. "İntrauterin Büyüme Geriliği" (İUBG) ve "Small for Gestational Age" (SGA) Tanımı	4
2.2. İUBG ve SGA Sınıflaması	6
2.3. SGA Sıklığı	6
2.4. SGA'nın Nedenleri	7
2.4.1. Maternal Nedenler	7
2.4.2. Plasental nedenler	12
2.4.3. Fetal Nedenler.....	15
2.5. SGA Bebeklerde Tanı	17
2.5.1. SGA Bebeklerde Antenatal Tanı	17
2.5.2. SGA Bebeklerde Yenidoğan Döneminde Tanı.....	18
2.6. SGA Bebeklerde Görülen Komplikasyonlar	19
2.6.1. Preterm doğum.....	19
2.6.2. Perinatal asfiksi.....	19
2.6.3. Hipotermi	20
2.6.4. Hipoglisemi.....	20
2.6.5. Polisitemi ve Hipervizkozite.....	21
2.6.6. Enfeksiyon	21
2.6.7. Hipokalsemi	21
2.6.8. Mortalite	21

2.7. SGA Bebeklerin Sonuçları	22
2.7.1. Erken Dönemde Morbidite.	23
2.7.2. Uzun Dönemde Morbidite	26
2.8. SGA Bebeklerin İzlemi	27
2.8.1. Nörolojik ve Gelişimsel Değerlendirmenin Unsurları.....	27
2.8.2. SGA İzlem Ekibi.	31
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	60
8. EKLER.....	81
EK.1. Çalışma vaka kayıt formu	
EK.2. Etik Kurul Onay Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	Gestasyon haftasına göre uygun doğum ağırlıklı bebekler (Appropriate for gestational age)
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
BBGÖ	Bayley Bebek Gelişim Ölçeği
BÇ	Baş çevresi
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EMR	Erken membran rüptürü
GHT	Gebelik hipertansiyonu
HFO	High frequency ossilation (Yüksek frekanslı ossilasyon)
HIV	Human Immunodeficiency virüs
HPA	Hipotalamopitüiter adrenal aks
IGF-I	Insulin-like growth factor-I
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
İKK	İntrakraniyal kanama
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
LGA	Gestasyon haftasına göre ağırlığı büyük bebekler (Large for gestational age)
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MV	Mekanik ventilasyon
NBKV	Nedeni bilinmeyen kronik villitis
NEK	Nekrotizan enterokolit
PSM	Plasentaya sınırlı mozaizm
RDS	Respiratuar distres sendromu
ROP	Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity)

SGA	Gestasyon haftasına göre ağırlığı küçük bebekler (Small for gestational age)
SS	Standart sapma
TNF	Tümör nekrozis faktör
VEGF- A	Vascular endotelial growth factor
WISC- R	Weschler's intelligence scale-revised
YDYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
YÜT	Yardımcı üreme teknikleri

TABLolar DİZİNİ**Sayfa**

Tablo 1. İUBG/SGA'nın fetal nedenleri.....	16
Tablo 2. İUBG/SGA bebeklerde erişkin dönemde görülen çeşitli “gelişimsel kökenli sağlık sorunları ve hastalıklar”	27
Tablo 3. Olguların demografik ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 4. Olguların persentil gruplarına göre demografik özellikleri ve perinatal sonuçları.....	38
Tablo 5. Düzeltilmiş 9-15.aylarda Bayley-III testi yapılan hastaların özellikleri.....	41
Tablo 6. Persentil gruplarına göre Bayley-III puanları.....	43
Tablo 7. Olguların Bayley puanlarına göre gruplandırılması.....	44

1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

İntrauterin büyüme geriliği kavramı in utero normal büyüme potansiyeline ulaşamayan ve bu nedenle beklenenden daha küçük olan bebekleri tanımlar. İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) olan bebekler genetik veya çevresel birtakım faktörlere bağlı olarak büyüme potansiyellerine tam ulaşamazlar. “Small for gestational age” (SGA) ise doğum ağırlığı belirli gestasyonel yaşa göre onuncu persentilin altında olan bebekleri tanımlar (1). SGA ve intrauterin büyüme geriliği kavramları birbirinin yerine kullanılsa da ikisi arasında farklar vardır. SGA in utero büyümeden bağımsız olarak sadece doğum kilosunu yansıtır. Bununla beraber perinatal hasara bağlı İUBG’liği olan bir bebek gestasyonel yaşına göre uygun vücut ağırlığına sahip olabilir. Gerek SGA gerekse İUBG olan bebekler in utero normal gelişim gösteren ve doğum ağırlığı 10-90. persentil arasında olan bebeklerle karşılaştırıldığında artmış mortalite ve morbidite riski taşırlar.

SGA bebekler simetrik ve asimetrik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Simetrik grupta vücut ağırlığına ek olarak baş çevresi de 10. persentilin altındadır, orantılı bir küçüklük söz konusudur. Asimetrik SGA da ise baş çevresi 10. persentilin üzerindedir, yani baş çevresi göreceli olarak korunmuştur, orantısız bir büyüme mevcuttur. Bu iki duruma neden olan sebepler farklıdır. Simetrik grup için daha çok gebeliğin erken döneminde geçirilen enfeksiyonlar, uteroplazental yetmezlik veya kromozomal anomaliler neden iken asimetrik grupta geç dönemde ortaya çıkan uteroplazental yetmezlik söz konusudur.

Epidemiyolojik olarak SGA doğumlar orta-düşük gelirli ülkelerde daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki term bebeklerin yaklaşık %10’u SGA iken gelişmekte olan ülkelerde bu sayı %20’lere ulaşmaktadır (2-4). 2012 yılında, the Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) in 14 doğum kohortundan elde edilen verileri ve International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) doğum kilosu standartları kullanılarak bulunan veriler düşük ve orta gelirli ülkelerde canlı doğumların %19,3’ünün SGA olduğunu göstermiştir (2). Bu raporda yenidoğan ölümlerinin %22’sinin SGA bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir.

Yani İUBG ve SGA; prematürite, perinatal mortalite ile nörolojik ve respiratuvar morbiditelere yol açan önemli bir gebelik komplikasyonudur (5). Perinatal mortalite oranı İUBG olan fetüslerde normal doğum ağırlıklı bebeklere göre 12 kat artmıştır (6).

SGA veya İUBG bebeklerin erken dönemde karşılaştığı sorunlar artmış yoğun bakım yatışı, hipoglisemi, polisitemi, sepsis, konvülziyon, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, artmış mekanik ventilatör ihtiyacı, respiratuvar distress, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi şeklinde sıralanabilir. Bu hastalıkların görülme sıklığı SGA bebeklerin preterm, term veya postterm olmasına göre değişmektedir. Preterm SGA bebekler prematüritenin sorunlarını da beraberinde taşıdıklarından daha riskli bir gruptur.

1988 yılında Tenouvo'nun yaptığı çalışmada hipoglisemi, polisitemi ve anormal neonatal nörolojik bulguların SGA bebeklerde kontrollere kıyasla belirgin yüksek ($p<0.05-0.01$) görüldüğü rapor edilmiştir (7). Aynı çalışmada asfiksi sıklığı SGA grubunda daha yüksek saptanmış ancak istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Kromozomal anomaliler ve diğer malformasyonlar ise SGA bebeklerde kontrollere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($p<0.01$)

İUBG/SGA sadece erken dönem olumsuz sonuçlarla ilişkili değildir, yapılan son çalışmalar İUBG/SGA doğmuş olmanın, erişkin dönemde obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından önemli bir risk faktörü olduğuna işaret etmektedir (8). Yine simetrik SGA bebekler daha az hücre sayısına sahip oldukları için hayat boyu gelişimleri daha yavaş olur.

Literatür gestasyon haftasına göre SGA olan bebeklerin nörogelişimsel açıdan da daha riskli olduğunu göstermektedir. Bu bebekler hafif-orta bilişsel ve davranışsal anormallikler gösterebilirler.

Şimdiye dek yapılmış çalışmalar genellikle SGA bebekleri doğum ağırlığına göre 10.persentilin altı olarak değerlendirmiş (9-11); bazı çalışmalar ise 3. persentil altı ve 3 ile 10. persentiller arası olmak üzere iki grupta incelemiş ve perinatal dönemdeki olumsuz klinik sonuçları persentil gruplarına göre ayrı ayrı ele almamıştır (12-13).

Çalışmamıza gebelik haftasına bakılmaksızın SGA doğan bebekler dahil edildi. Bu bebeklerin doğumdan taburculuğa kadar yaşadıkları metabolik, respiratuvar

ve nörolojik sorunlar yeni belirlenen persentil gruplarına göre incelendi ve bazı riskli tablolar için gerçek bir persentil belirlendi.

Yine gelişimsel parametreleri değerlendirmek adına bu bebeklerden ailesi Ankara ilinde ikamet eden ve katılmayı kabul edenlere çocuk gelişimi uzmanı tarafından düzeltilmiş 9-15. aylarında Bayley-III Gelişimsel Değerlendirme Testi uygulandı ve elde edilen ölçek ile bileşik puanlar belirlenen persentillere göre incelendi.

Yaptığımız literatür taramasında, SGA doğan bebeklerin erken dönemde yaşadıkları metabolik, respiratuvar ve nörolojik problemleri esas persentillerine göre değerlendiren herhangi bir araştırmaya rastlamadık. Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile SGA olan bebeklerin erken dönem morbiditelerini spesifik persentillere göre değerlendiren kısıtlı sayıdaki klinik çalışmadan biridir. Çalışmamız sonucunda SGA olan bebeklerin gerçek persentillerine göre perinatal dönemde yaşadıkları olumsuz sonuçları değerlendirmeyi ve belirli klinik riskler açısından yeni eşik persentiller tanımlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İntrauterin Büyüme Geriliği (İUBG) ve “Small for Gestational Age” (SGA) Tanımı

İUBG tanısı sıklıkla kadın doğum hekimi tarafından konulan, in utero büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsü tanımlayan prenatal bir tanıdır. Sıklıkla SGA ve İUBG kavramları birbirinin yerine kullanılmaktadır; ancak ayırım yapılması oldukça önemlidir. SGA tanımı ise genellikle pediatrist veya neonatolog tarafından bebeğin doğumdaki fiziksel değerlendirmesine dayanılarak yapılır. Buna göre bebeğin doğum ağırlığı 10. persentilin veya toplumun büyüme grafiğine göre iki standart sapmanın altında ise bebek SGA olarak adlandırılır. “Appropriate for gestational age” (AGA) vücut ağırlığı olması gereken gebelik haftasına göre 10. ve 90. persentil arasında olan bebekleri, LGA (Large for gestational age) ise doğum ağırlığı olması gereken gebelik haftasına göre 90. persentil üzerinde olan bebekleri tanımlamak için kullanılır.

SGA yapısal sınırlı büyüme potansiyeli ve patolojik büyüme geriliği olan tüm bebekleri kapsar (14). Her İUBG bebek SGA olmadığı gibi her SGA bebekte de İUBG görülmeyebilir. Bununla beraber İUBG ve SGA görülme sıklığı, risk faktörleri, perinatal dönemde ve erken çocukluk döneminde yol açtıkları olumsuz sonuçlar benzerdir ve bu açıdan literatürde ayırım yapılmamıştır.

Tüm canlı doğumların %7-9’unda ve ölü doğumların %6’sında İUBG/SGA olduğu bildirilmiştir (15,16,17,18). Dünyada perinatal morbidite ve mortalitenin prematüriteden sonra ikinci sırada gelen sebebi İUBG’dir. İUBG/SGA doğan bebekler gestasyonel yaşa göre uygun “Appropriate for gestational age” (AGA) bebeklerden 20 kat daha fazla mortalite oranına sahiptir (19,20).

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olan yenidoğanlarda doğumdan sonra perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, hipotermi, hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi, polisitemi, sarılık, beslenme güçlüğü, beslenme intoleransı, nekrozitan enterokolit, geç başlangıçlı sepsis, pulmoner kanama gibi çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Bu bebeklerin ileri dönemde nörodavranışsal anormallikleri de ortaya çıkabilir (21).

İUBG/SGA antropometrik ölçümlerine göre asimetric (tip 1) veya simetric (tip 2) olarak iki gruba ayrılır. Bu sınıflandırmada fetal malnütrisyon derecesini göstermek için kullanılan ve gram olarak vücut ağırlığının cm olarak boya bölünmesi ile hesaplanan Ponderal indeks de kullanılır. ($PI = [ağırlık (g) \times 100] \div [boy(cm)^3]$). 10. persentilden küçük olması fetal malnütrisyonu gösterir. Üçüncü persentilden küçük olması ise ağır fetal büyüme geriliğine işaret eder (22).

Tüm İUBG/SGA vakalarının %70-80 ini oluşturan asimetric büyüme sıklıkla baş çevresinin korunduğu ve gebeliğin geç dönemlerinde ortaya çıkan tiptir (23,24). Asimetric tipte gebeliğin geç döneminde ortaya çıkan uteroplazental yetmezlik söz konusudur. Genelde bebeğin gelişimi üçüncü trimestra kadar normal iken sonrasında bunu kilo alımında yavaşlama ortaya çıkar. Total hücre sayısında azalma yoktur; ancak hücre boyutu azalmıştır. Fetal baş ve uzun kemikler normaldir fakat fetal abdomen ve yumuşak doku büyümesi geri kalmıştır. Durum potansiyel olarak geri dönüşümlüdür. Daha iyi prognozlidir. Bu bebeklerin, simetric İUBG/SGA olan bebeklere göre büyüme yakalama oranları daha fazladır. Asimetric SGA'ların çoğunluğu hayatlarının ilk yılında büyüme yakalarlar (25). Asimetrinin azalmış metabolik desteğe karşı kan akımının yeniden düzenlenmesi ve göreceli olarak beyin akımının korunmasına yönelik fetal adaptasyonun iyi olmasının sonucu olduğu düşünülmektedir (26).

Öte yandan her üç antropometrik ölçümün (vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi) de azaldığı durumda simetric SGA'dan bahsedilir ve tüm vakaların %20-30'unu oluşturur (23, 24, 27). Simetric tipte sık görülen nedenler erken başlangıçlı fetal enfeksiyonlar, kromozomal anomaliler ve erken başlangıçlı uteroplazental yetmezliktir. Bebeğe total hücre sayısında bir azalma söz konusudur. Ancak hücre boyutu normaldir. Antenatal görüntülemelerde baş çevresi, abdominal çap, femur uzunluğu orantılı olarak azaldığı görülür. Ponderal indeks normaldir (>2). Bu

bebeklerde postnatal ölçümlerde baş çevresi, abdominal çap, biparietal çap ve femur uzunluğu orantılı olarak azalmış saptanır. Malnutrisyon daha az oranda görülür. Hayatın ilk yıllarında büyümeyi yakalama daha az oranda izlenir. Prognoz daha kötüdür.

2.2. SGA Sınıflaması

SGA bebekler literatürde persentillerine göre sıklıkla iki gruba ayrılırlar. Klinikte 3-10. persentiller arası bebekler hafif-orta SGA, 3. persentil altındaki bebekler ise ağır SGA olarak isimlendirilir.

İUBG bebekler doğum haftalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

- Preterm SGA: 37 haftanın altında doğan ve SGA olan bebekler
- Term SGA: 37 ile 42 hafta arasında doğan ve SGA olan bebekler
- Postterm SGA: 42 haftadan daha büyük doğan ve SGA olan bebekler

2.3. SGA Sıklığı

SGA tüm gebeliklerin yaklaşık olarak % 3-7'sine eşlik eder ve ölü doğumların %20'sinde SGA saptanır. Epidemiyolojik olarak SGA doğumlar orta-düşük gelirli ülkelerde daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki term bebeklerin yaklaşık %10'u SGA iken gelişmekte olan ülkelere bu sayı %20'lere ulaşmaktadır (2-4). Gardosi ve arkadaşları (28) İngiltere'de 1997-2003 yılları arasında gerçekleşen tüm ölü doğumları incelemişler ve vakaların %43'ünün SGA olduğunu ortaya koymuşlardır.

2010 yılında düşük ve orta gelişmiş ülkelerde SGA doğan bebek sayısı 32.4 milyon (tüm canlı doğumların %27'si) olarak kayıtlara geçmiştir. Aynı yılın verileri Güney Asya ve Afrika'nın sahil kuşağı ülkelerinin en yüksek SGA prevalansına sahip olduğunu göstermiştir. Ülke bazında bakıldığında ise 12.8 milyon doğum sayısı ve %46.9 doğum sıklığı ile Hindistan dünyadaki en yüksek SGA doğum sayısına sahiptir (29).

2012 yılında, the Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG) in 14 doğum kohortundan elde edilen verileri ve International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st) doğum kilosunu standartları kullanılarak bulunan veriler düşük ve orta gelirli ülkelerde canlı

doğumların %19,3 ünün SGA olduğunu göstermiştir (2). Bu raporda yenidoğan ölümlerinin %22 sinin SGA bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir.

2.4.”Small for Gestational Age” (SGA) Nedenleri

SGA maternal, plasental, fetal veya genetik faktörlere bağlı ortaya çıkabilir. SGA bebeklerin yaklaşık üçte birinde genetik nedenler ön planda iken kalan üçte ikisinde fetal çevrenin sorumlu olduğu düşünülür (30).

2.4.1.Maternal Nedenler

Annede uteroplasental kan akımını azaltan vasküler hastalıklar, preeklampsi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi durumlar fetal beslenme ve büyümeyi olumsuz etkiler. Spinillo ve arkadaşları (31) 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada 613 SGA bebek kontrol grubundaki 784 bebeği karşılaştırmış ve preeklampsinin ağır fetal büyüme geriliği ile pozitif korelasyon gösteren tek maternal yüksek risk faktörü olduğunu göstermişlerdir. Yine başka bir çalışmada preeklampsinin doğum kilosunda %5 azalma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Ağır preeklampsi vakalarında bu azalmanın %12’ye ulaştığı, erken başlangıçlı hastalıkta ise doğum kilosunun beklenilenden %23 oranında düşük olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kontrol gebe grubu ile kıyaslandığında preeklamptik annelerden doğan bebeklerde SGA riskinin 4 kat daha fazla olduğu vurgulanmıştır (32).

Özetle annenin hipertansif hastalıkları (gestasyonel veya non-gestasyonel), vaskülopati ilişkili diyabet, kronik kardiyak ve renal hastalıklar, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipit sendromu, orak hücreli anemi gibi hastalıklar normal uteroplasental kan akımını ve perfüzyon basıncını değiştirerek fetal gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir. Kazanılmış trombofililer SGA’ya ek olarak erken başlangıçlı preeklampsi ve fetal kayıp gibi olumsuz gebelik sonuçlarına yol açabilir.

Annedeki yapısal faktörler de fetal gelişim üzerinde önemli etkilere sahiptir. Annenin gebelik öncesi ağırlığı, maternal yapı ve annenin gebelik süresince kilo alımı doğrudan maternal beslenme ile ilişkilidir ve fetal gelişim ile korelasyon gösterir. Clausson ve arkadaşları (33) annenin boyu kısaldıkça tüm gestasyonel yaşlarda SGA doğum riskinin arttığını ortaya koymuşlardır. Yine Doctor ve arkadaşları (34) SGA ve AGA bebeklerin annelerini karşılaştırdıkları bir çalışmada

gebelik öncesi daha düşük kilolu olmanın ve gebelikte daha az kilo alımının SGA açısından istatistiksel anlamlı ($p<0.05$) risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir.

Pek çok çalışma kültürel ve sosyoekonomik etkenlerin de SGA doğum üzerinde etkili olabileceğine işaret etmektedir. Doctor ve arkadaşlarının (34) çalışmasında bekar anne olmanın SGA için risk faktörü olduğu belirtilmiştir. 1998'de yapılan bir diğer çalışmada eğitim düzeyi düşük annelerin SGA bebek sahibi olma oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (33).

Parite sayısı fetal boyutu etkileyen bir diğer faktördür. Nullipar kadınların SGA bebek doğurma insidansı daha yüksek bulunmuştur (35). Dahası önceden SGA bebek sahibi olan kadınların sonraki doğumda SGA bebek doğurma riski daha yüksektir (36).

Anne yaşı ile ilgili literatürde tutarlı veri bulunmamaktadır. 2013 yılında Khalil ve arkadaşlarının (37) İngiltere'de yaptığı bir çalışmada SGA doğum ile anne yaşı arasında U şeklinde bir ilişki saptanmıştır. Buna göre 30 yaş altı ve 40 yaş üstü kadınlarda SGA doğum riski artmaktadır. Başka bir çalışmada 33.602 kadın gestasyonel 11-13. haftalarda SGA açısından incelenmiş ve ileri anne yaşı SGA riskinde 1,7 kat artışla ilişkili bulunmuştur (38). Sekiz yüz yirmi dört SGA bebek ile 1648 kontrol grubunun rastgele seçildiği bir başka vaka-kontrol çalışmasında, Odibo ve arkadaşları (39) anne yaşında artış ile büyüme geriliği arasında pozitif doz-cevap ilişkisi bulmuşlardır. Buna göre annenin 35 ve 40 yaşından büyük olduğu durumlar diğer etkenlerden bağımsız olarak intrauterin büyüme geriliği ile ilişkili bulunmuştur. Odds oranları sırasıyla 1,4 ve 3,2 olarak belirtilmiştir. İleri anne yaşı ve SGA arasındaki ilişkinin mekanizması henüz net ortaya konulamamakla birlikte olası karıştırıcı faktörler kronik hipertansiyon, diyabet ve artmış anöploid riskidir. Bununla beraber bu faktörler için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile bağımsız anlamlı bir ilişki olduğu görülmektedir. Benzer bir bulgu hayvan çalışmalarında da tanımlanmıştır (40).

Bazı yazarlar ileri anne yaşı ile ilişkili artmış SGA riskinin olası bir nedeni olarak azalmış oksijen değişimini ortaya atmışlardır (41, 42). Bununla beraber Spinillo ve arkadaşları (31) AGA ve SGA doğumları karşılaştırdıkları çalışmada ileri anne yaşı ve SGA doğum arasında korelasyon bulamamıştır. Benzer şekilde bir

başka çalışmada da SGA doğum ve ileri anne yaşı arasında ilişki gösterilememiştir (43).

Bir diğer maternal faktör etnik kökendir. Beyaz ve Latin ırkından gelen kadınların daha yüksek oranda LGA bebek doğurduğu, Afrika-Amerika ve Doğu Asya kökenli kadınların ise SGA doğum insidansının daha yüksek olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur (44-46). Doğum kilosundaki bu cinsiyet ve etnik farklılıklar gestasyonel 30. haftadan sonra daha belirgin olmaktadır (47). Yeni Zelanda'da doğan bebeklerle yaptıkları bir çalışmada Thompson ve arkadaşları (48) Pasifik kökenli kadınların en düşük, Hint kökenli kadınların ise en yüksek SGA doğum oranına sahip olduğunu ortaya koymuştur. Başka bir çalışmada Hint kökenli kadınların Çin ve Malezya kökenli kadınlara göre daha fazla düşük doğum ağırlıklı bebeklere sahip olduğu bulunmuştur (49).

Çalışmalar düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riski çok düşük olan kadınlar (evli, 20-34 yaşları arasında, 13 yıl veya daha fazla eğitim süresi olan, yeterli prenatal bakım almış, maternal sağlık risk faktörü ve sigara ile alkol kullanımı olmayan) arasında bile SGA doğum riskinin Afrika-Amerikalı kadınlarda beyaz kadınlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (45, 46). Buna ek olarak araştırmacılar Amerika'da doğan siyahi kadınların diğer ülkelerde doğan siyahi kadınlara kıyasla daha yüksek prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma oranına sahip olduğunu da göstermiştir. Fetal gelişimdeki bu farklılıkların kalıtsal değişikliklerden mi yoksa stresin de dahil olduğu farklı çevresel etkenlerden mi kaynaklandığı halen net değildir.

Sigara kullanımı tüm çalışmalarda tutarlı bir şekilde intrauterin gelişimi olumsuz etkilediği gösterilen bir faktördür. Gelişmiş ülkelerde fetal gelişim geriliğinin tek ve en önemli nedeni sigara kullanımıdır (50). Sigara içen kadınlarda İUBG/SGA insidansının içmeyenlere göre 3-4,5 kat daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (51, 52). Lieberman ve arkadaşları (53) sigara kullanımının SGA insidansı üzerinde doz bağımlı bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Buna göre bu etki özellikle ağır içicilerde ve üçüncü trimesterde sigara içenlerde görülmektedir. Bu araştırma, üçüncü trimesterde sigara bırakılırsa bebeklerin doğum ağırlığının normal popülasyonla benzer olacağını göstermiştir. McCowan ve arkadaşları (54) 2009 yılında yaptıkları çalışmada gestasyonel 15. haftadan önce sigarayı bırakan

annelerin bebekleri ile sigara içmeyen annelerin bebekleri arasında preterm doğum ve SGA görülme sıklığı açısından bir farklılık olmadığını ortaya koymuştur.

Başka araştırmacılar sigarayı azaltmanın bile fetal gelişmede iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermiştir (55, 56).

Sigaranın fetal büyüme ve gelişme üzerindeki etkileri için pek çok olası neden öne sürülmüştür. Patogeneizde nikotinin yol açtığı plasental vazokonstriksiyon, buna bağlı azalmış uterin kan akımı, yüksek fetal karboksihemoglobin düzeyleri, fetal hipoksi, annenin kötü beslenme alışkanlıkları ve maternal ve plasental metabolizmadaki değişikliklerin rol oynadığı düşünülmektedir (57, 58).

Annenin alkol tüketimi de SGA doğum için risk faktörü olarak düşünülmektedir. Aşırı alkol tüketimi fetal alkol sendromuna yol açarken ılımlı alkol tüketimi İUBG/SGA ile ilişkili olabilmektedir (59, 60). Bununla beraber gebelikte günde 10-20 mililitre saf alkol içeren içeceklerin tüketiminin bebeğin doğum kilosunu üzerinde etkisi olmadığını gösteren araştırmalar mevcuttur. Bu çalışmaya göre günde 30 ml ve üzeri saf alkol tüketimi SGA doğum riskinde artışa yol açmaktadır. Odds oranları birinci, ikinci ve üçüncü trimester için sırasıyla 3,2, 2,7 ve 2,9 olarak belirtilmiştir (61).

Annenin gebelikte marihuana, kokain gibi maddeleri kullanması bozulmuş fetal gelişim ile ilişkilidir. Bir çalışmaya göre idrar örneklerinde pozitiflik saptanan annelerin bebeklerinin doğum kilolarında 79 gramlık bir azalma olduğu saptanmıştır (62).

Kokainin tek başına doğum kilosunu üzerine olumsuz etkisi olduğu ortaya sürülmüştür. 2008'de yapılan bir çalışma kokain kullanan annelerin bebeklerinde sosyal, psikososyal, davranışsal ve biyomedikal faktörler için düzeltmeler yapıldıktan sonra bile doğum kilosunda 143 gramlık bir azalma bulmuştur (63).

Annenin bazı ilaçlara toksik düzeyde maruz kalmasının da İUBG/SGA'ya yol açtığını gösteren çeşitli yayınlar vardır. Varfarin, steroid, antikonvülzanlar, antineoplastik ve antimetabolitler ile folik asit antagonistlerinin İUBG'ye yol açtığı rapor edilmiştir (64).

Annenin beslenme durumu, esas olarak gelişmekte olan ülkelerde, fetal gelişimi belirgin şekilde etkilemektedir (65, 66). Fetal gelişim ile etkileşen ve fetal

gelişimi etkileyen pek çok faktör bulunmasına rağmen gelişmekte olan ülkelerde maternal malnütrisyonun İUBG ve SGA doğumların önemli nedenlerinden biri olduğu varsayılmaktadır. Özellikle adölesan gebelikler, fetal ağırlığın anne beslenmesinden yüksek oranda etkilendiği özel bir durum teşkil etmektedir. 15 yaşından küçük annelerin büyüme geriliği olan bebek doğurma riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (67). Adölesan gebelikler halen aktif olarak büyüyen annenin ek besin gereksinimi yüzünden olduğu kadar gelişmiş ülkelerdeki adölesan gebelerin sosyoekonomik statüsü sebebiyle de komplike hale gelmektedir (68).

Mikrobelerin fetal gelişim ve gebelik sonuçları üzerindeki etkileri çok iyi çalışılmamıştır. Annenin mikrobelerin alımının fetal gelişimi etkilediği gösterilmiştir. Çinko eksikliği infertilite ve spontan düşüklerle olduğu kadar fetal büyüme geriliği ile de ilişkilidir (69, 70). Yine erken gebelik döneminde C vitamini alımının doğum kilosunda artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). A vitamini öncülleri, karotenoidler, folik asit, demir gibi antioksidan özellikli mikrobelerin tüketiminin doğum ağırlığı üzerine olumlu katkı sağladığı öne sürülmüştür (72). Et-balık ve meyve tüketiminin de SGA riski ile ters orantılı bir ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Gelişmekte olan ülkelerde gebelikte besin eksikliğine bağlı etkiler daha belirgindir ve tanınması daha kolaydır. Rao ve arkadaşları (72) Hindistan'daki bebeklerin üçte birinin maternal malnütrisyona bağlı 2500 gramın altında doğduğunu belirtmiştir. Aynı araştırma annenin süt, yeşil yapraklı sebze, meyve ve folat alımı ile bebeğin doğum kilosuna arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Başta kahve olmak üzere pek çok gıdada bulunan kafeinin SGA'ya neden olabileceği ile ilgili yayınlar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılında yapılmış bir çalışmada kafein alımındaki artışın SGA riskinde anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir (74).

Çevresel bazı toksinlerin (kurşun, arsenik, civa) SGA ile ilişkili olduğu ve besin zincirine girip vücuttaki demir, C vitamini ve olasılıkla diğer mikrobelerin deposunu azalttığı ve böylelikle fetal gelişimi etkilediğine inanılmaktadır (75, 76).

Son yıllarda bir diğer maternal SGA nedeni olarak yardımcı üreme teknikleri (YÜT) öne sürülmüştür (77). Metaanalizler göstermiştir ki YÜT kullanarak gebe kalan kadınlar normal gebe kalan kadınlar ile kıyaslandığında düşük

doğum ağırlığı, preterm doğum ve SGA riskinde artış görülmüştür. Ancak genel görüş YÜT ile gebe kalanlarda altta yatan infertilitenin bu artmış risklere katkıda bulunduğu yönündedir.

2.4.2.Plasental Nedenler

Memelilerde intrauterin gelişimin majör belirleyicisi fetüse plasenta yoluyla sağlanan besindir (78). Hatta pek çok türde terme yakın fetal ağırlık besinlerin anneden fetüse taşınması için yüzey alanı sağlayan plasentanın ağırlığı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Plasentanın besin taşıma kapasitesi boyutuna, morfolojisine, kan akımına ve içerdiği taşıyıcıların yoğunluğuna bağlıdır (78). Dahası anahtar besin ve hormonların plasentada sentezi ve metabolizması fetal büyüme ve gelişme oranını etkiler (79). Bu plasental faktörlerden herhangi birindeki değişim intrauterin gelişim üzerinde birtakım etkilere yol açar. Bununla birlikte fetüs sadece plasentadan besin çeken pasif bir alıcı değildir. Özellikle fetoplasental ilişki bozulduğunda fetal genom plasental adaptasyonlar yoluyla anneden besin elde etmek için güçlü bir çaba ortaya koyar. Heinonen ve arkadaşları (80) 15047 AGA ve 1569 SGA bebeğin plasental ağırlığı ve doğum kilosunu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmalarında SGA bebeklerin plasentasının AGA bebeklerinkine oranla %24 daha küçük olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada SGA bebeklerin esas plasental ağırlığı aynı doğum ağırlığına sahip AGA bebeklerinkinden daha düşük bulunmuştur.

Azalmış plasenta boyutu ve buna bağlı azalmış fetal ağırlık ile ilişkili klinik durumlar maternal vasküler hastalıklar, uterin anomaliler (fibroidler, anormal uterin anatomi), plasental infarktlar, nadir kord yerleşimleri ve plasentasyon anomalileridir.

İUBG olan plasentada terminal villusların sayısı ve yüzey alanı azalmıştır. Bu durum vaskülarizasyonun bozuk olduğunu ortaya koyar. Büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli trofoblast invazyonu ve uteroplazental kan akımında artış gereklidir. Doppler velosimetri teknikleri İUBG fetusların umbilikal damarlar ve uterin arterlerinde vasküler dirençte bir artış olduğunu göstermiştir. Bu durum trofoblastların spiral arterleri yetersiz invazyonuna sekonder ortaya çıkar (81,82).

Velamentöz kord yerleşimi, tek umbilikal arter, kordon düğümü, plasental ayrılma ve plasental infarktler İUBG/SGA grupta daha sık görülür. Bunlar besin maddelerinin fetusa geçişini azaltarak İUBG/SGA'ya yol açar (83-85).

Çoğul gebelikler fetal gelişim geriliği için yüksek risk teşkil eder. Bu durum kalabalıktan ve plasentasyon anormalliklerinden, vasküler bağlantılardan ve umbilikal kord yerleşimlerinden kaynaklanabilir. Fetal gelişimdeki farklılık tek gebeliklerle karşılaştırıldığında ikiz gebeliklerde yaklaşık 30-32. haftada belirgin hale gelmektedir (86,87). Ancak gestasyonun daha erken dönemlerinde de ortaya çıkabilir (88). Plasentasyon anomalileri de çoğul gebeliklerde daha sık görülmektedir (89). Monokoryonik ikizler fetal gelişim geriliğine yol açabilen plasental vasküler bağlantıları paylaşırlar. Besinlerin plasentadan taşınması için fetüsler arası rekabet gelişme geriliği ve diskordans insidansını artırır. %15 ve daha yüksek oranda büyüme diskordansı ikiz gebeliklerin %30'unda görülür (90).

Çoğul gebeliklerde in utero alanın sınırlı olması, plasenta previa insidansının daha yüksek olmasına yol açabilir. Ek olarak kord yerleşim anormallikleri (marjinal ve velamentöz kord yerleşimleri) ve tek umbilikal arter çoğul gebeliklerde daha sıklıkla görülür. Plasentanın enfeksiyöz hastalıkları da fetal gelişim geriliğinin önemli nedenlerinden birisidir. Mikroorganizmaların en sık bulaşma şekli membran rüptürü varlığında maternal doğum kanalından asendan yolla olur. Etkenler genellikle enterokoklar, koagülaz negatif stafilokoklar, anaerobik streptokoklar ve *Escherichia coli*'dir. Plasental enfeksiyonlar membranlar intakt iken bile görülebilir ve bu duruma sıklıkla kadınların yaklaşık %70'inde alt genital traktusta görülen Ureaplasma türleri ve *Mycoplasma hominis* yol açar. Viral etkenlerden herpes simplex olası bir plasental enfeksiyon nedenidir. Hematojen yolla olduğu düşünülen nadir plasental enfeksiyonlar *Listeria monocytogenes* kaynaklıdır. Bir diğer bulaş yolu endometriyal enfeksiyonların direkt yayılımı şeklindedir. Diğer nadir bulaş yolları amniyosentez veya koryon villus örnekleme esnasında iyatrojenik, peritondan veya fallop tüplerinden anterograd yayılım veya spermden bulaşmadır (91).

Mikroorganizmaların uyardığı immün cevap inflamasyon alanına nötrofillerin gelmesine ve inflamatuvar sitokinlerin salınmasına yol açar. İnterlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi mediyatörler

plasentadaki vasküler yapılarda vazokonstrüksiyon, mikrotrombüsler oluşmasına yol açar ve artan direnç fetoplazental hemodinamiyi değiştirir. Yine amniyotik sıvıdaki sitokinler ve prostoglandinler fetal dolaşım ve akciğerler üzerinde de birtakım etkilere yol açar. Tüm bu etkiler neticesinde SGA ortaya çıkar.

Plasental malarya enfeksiyonu kompleman C5a ve C5a reseptör sayılarındaki artış fetal gelişim esnasında plasental vasküler remodeling için gerekli olan anjiyojenik faktörlerin disregülasyonuna yol açarak plasental vasküler yetmezliğe sebep olur (92).

Maternofetal ara yüzde bulunan dendritik hücrelerin aktivasyonunun optimal immün cevap sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu dendritik hücreler periferik kanda kolaylıkla saptanabilirler ve aktivasyon durumlarına göre gebeliğin seyrine karar verilebilir. Cappaletti ve arkadaşları (93) yaptıkları bir çalışmada İUBG/SGA ile komplike olan gebelikleri ve normal sağlıklı gebelikleri karşılaştırmışlar ve İUBG olan bebeklerin annelerinde dolaşımdaki aktif dendritik hücre sayılarının azaldığını bulmuşlardır. Dendritik hücrelerdeki bu farklılık potansiyel olarak gebelik süresince desidüadaki vasküler gelişimi ve fetal büyümeyi etkilemektedir.

Plasentaya sınırlı mozaisizm (PSM) genellikle trizomileri içeren plasental kromozomal mozaisizmi ifade eder. Fetüste kromozomal anomali bulunmaz. PSM'ye normal kilodaki kontrollere göre fetal büyüme geriliği olan plasentalarda daha sıklıkla rastlanır. Wilkins-Haug ve arkadaşları (94) PSM'yi fetal büyüme geriliği için bir risk faktörü olarak ele almışlardır. 70 SGA ve 70 AGA bebeğin incelendiği bu çalışmada PSM'nin SGA bebeklerin plasentasında belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir. Bu plasentaların histolojik incelemesinde baskın olarak karyotip anomalisi olan plasentalar daha fazla desidüal vaskülopati, infarkt ve intervillöz trombüs formasyonu göstermiştir. Bir başka çalışmada ise PSM'nin uygun gelişim gösteren yenidoğanlarla kıyaslandığında gelişimi geri kalmış bebeklerin plasentasında 2 kat daha sık olduğu kaydedilmiştir (95).

Nedeni bilinmeyen kronik villitis (NBKV) patolojik olarak mononükleer hücrelerden oluşmuş fokal inflamasyon içeren alanlar ve koryonik villuslarda fibrinoid nekroz ile karakterize bir durumdur. Esas olarak bir dışlama tanısıdır.

NBKV SGA, açıklanamayan prematürite, preeklampsi, perinatal asfiksi ve intrauterin ölüm vakalarının plasentalarında %7-33 oranında saptanır (96).

İUBG/SGA'nın bir diğer plasental nedeni ise plasental gen ekspresyonundaki farklılıklardır. Szentpeteri ve arkadaşları (97) İUBG ve normal gebelikleri karşılaştırdıkları bir çalışmada *endoglinin* plasental gen ekspresyon paternini incelemişlerdir. Buna göre İUBG olan grupta plasental endoglin geninin anlamlı ölçüde fazla ifade edildiğini ve plasental endoglin protein düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Böylelikle plasental endoglin düzeyindeki artışın kronik fetal hipoksiye yol açan vasküler disfonksiyonla sonuçlandığı sonucuna varmışlardır. Kronik fetal hipoksi sekonder olarak anjiyogenezi stimüle etmek için vasküler endotelyal growth faktör (VEGF)-A salınımını indüklemektedir. Bu durum fetal plasental dolaşımı yeniden düzenlemek adına bir geri besleme cevabı olarak açıklanabilir. Aynı grup bir diğer çalışmada İUBG gebeliklerde normal kontrollere kıyasla VEGF-A geninin aşırı ifadesinin olduğunu ancak gelişme geriliği ile VEGF-A gen ekspresyonu arasında korelasyon gözlenmediğini rapor etmiştir. İUBG gebeliklerdeki hipoksik ortamın plasentada VEGF-A gen ekspresyonunda artışına ve bunun sonucunda da anjiyogenezin uyarılmasına neden olduğu öne sürülmüştür (98).

2.4.3.Fetal Nedenler

SGA'nın fetal nedenlerinin %7-19'undan kromozomal anormallikler sorumludur.(Tablo-1):

Tablo 1. SGA'nın fetal nedenleri

<ul style="list-style-type: none"> • Kromozomal anormallikler • Genetik sendromlar • Major konjenital anomaliler • Çoğul gebelikler • Konjenital enfeksiyonlar • Metabolik hastalıklar
--

En sık kromozomal anormallikler trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edwards sendromu) ve trizomi 21 (Down sendromu) dir. 1993 yılında İngiltere’de yapılan bir çalışmada 17-39. gestasyonel haftasında olan 458 fetüsten kandan karyotip analizi yapılmış ve 89 fetüste (%19) karyotip anormalliği bulunmuştur. 26. haftadan küçük fetüslerde en sık kromozomal anomali triploidi iken 26 hafta ve daha büyüklerde trizomi 18 olarak kaydedilmiştir (99). Anandakumar ve arkadaşları (100) bir başka çalışmada kromozomal anormallik insidansını %10 olarak bulmuştur. Trizomiler dışında görülen kromozom anormallikleri otozomal delesyonlar, halka kromozomlar ve uniparental dizomidir (101). Otozomal trizomilerin SGA’ya yol açmasında plasental villuslardaki küçük musküler arterlerin sayısında azalmanın rol oynadığı öne sürülmüştür. Buna bağlı plasental vasküler dirençte artış olmaktadır (102).

İUBG/SGA’ya sebep olduğu bilinen genetik sendromlardan bazıları Bloom sendromu, Russell-Silver sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Brachman de Lange sendromu, Rubinstein-Taybi sendromu ve Fanconi sendromudur. Daha pek çok sendrom fetal gelişim geriliği ile ilişkilidir (103).

Konjenital anomaliler fetal gelişme geriliği vakalarının yaklaşık %1-2’sinden sorumludur. Bu anomalilerden SGA’ya en sık yol açtığı bulunanlar trakeoözefagiyal fistül, kalp hastalıkları (104), konjenital diyafragma hernisi (105), omfalosel ve gastroşizis gibi karın ön duvarı defektleri, nöral tüp defektleri ve anorektal malformasyonlardır. Yapılan bir çalışmada konjenital malformasyonu olan bebekler arasında SGA insidansı %22 bulunmuştur. Aynı çalışma malformasyon sayısı arttıkça SGA sıklığının da arttığını rapor etmiştir. Yazarlar bunun üç farklı mekanizmaya bağlı olabileceğini öne sürmüştür (106). İlk mekanizmaya göre SGA malformasyonların bir sonucudur veya malformasyona bir reaksiyon olarak ortaya çıkar (107). İkinci mekanizma SGA’nın fetüsü malformasyonlara yatkın hale getirdiğidir (4). Son olarak da SGA’nın ortak etiyolojik faktörlere bağlı malformasyonlarla aynı anda ortaya çıktığı öne sürülmüştür (108).

Konjenital enfeksiyonlar tüm SGA vakalarının %5’inde etiyolojik faktör olarak saptanır. Gelişmiş ülkelerde sık karşılaşılan enfeksiyonlar toksoplazmozis ve sitomegalovirüs enfeksiyonudur (109). Gelişmekte olan ülkelerde sık görülen enfeksiyonlar ise malarya, konjenital HIV, sifiliz ve rubelladır. Afrika, Güney Doğu

Asya gibi gelişmekte olan ülkelerde malarya önde gelen enfeksiyöz nedendir ve endemik olduğu bölgelerde vakaların %40'ından sorumludur (110-112).

Malarya immün aracılı inflamatuvar süreçleri ve trombositleri aktive ederek vasküler yapılarda trombüs oluşmasına ve damar obstrüksiyonuna yol açar. Buna bağlı olarak kan akımında azalma ve fetüse sağlanan besin ve oksijen düzeyinde düşme meydana gelir. Tüm bunlar SGA gelişimi ile sonuçlanır (113).

Fetal metabolik hastalıkların SGA ile sonuçlandığı rapor edilmiştir. Bu metabolik bozukluklar pankreas agenezisi, konjenital langerhans hücre adacık yokluğu, konjenital lipodistrofi, galaktozemi, jeneralize gangliozidoz tip 1, hipofosfatazya, I-cell hastalığı, fenilketonüri ve geçici neonatal diyabeti kapsar (114).

2.5. SGA Bebeklerde Tanı

2.5.1. SGA bebeklerde antenatal tanı

Fetal gelişim geriliği tanısının dayandırılabilceği tek en iyi sonografik bulgu tahmini fetal ağırlığın 3, 5 veya 10. persentilin altında olmasıdır (115). Annenin medikal öyküsü ve büyüme eğrilerinden gelen bilgi ve amniyotik sıvı hacminin değerlendirilmesi tanısal performansı artırmaktadır. Bu sayede yapısal olarak küçük olan fetüs, gelişim geriliği olan fetüs ve küçük olmayan ancak büyüme potansiyeline ulaşamayan fetüs ayrımını yapmak kolaylaşır.

Sonografi ile elde edilen biyometrik ölçümlerden baş çevresi (HC), karın çevresi (AC), femur uzunluğu (FL) ve bu değerlerin birbirlerine oranları simetrik/asimetrik SGA ayrımı yapmada oldukça yardımcıdır.

Umbilikal arter Doppler velosimetrisinde elde edilen bulgular tanısal olarak hassas olmamakla beraber (116-118) sonucu öngörebilir.

Yani, fetal gelişim geriliği için risk faktörlerinin yokluğunda, vücut ağırlığı 10. persentilin altında olan, üç hafta boyunca normal büyüme eğrisinde ilerleyen, amniyotik sıvı hacmi normal olan ve normal Doppler velosimetri ölçümü olan bebekleri fetal büyüme geriliğinin olumsuz sonuçları açısından düşük riskli grupta olduğu kabul edilir. Öte yandan 10. persentilin altında olup büyüme eğrisinden sapma gösteren, oligohidramniyoz ve maternal risk faktörü olan bebekler fetal büyüme geriliğinin olumsuz sonuçlarından büyük olasılıkla etkilenir. Bu bebeklerin

Doppler velosimetri ölçümleri de anormalse komplikasyonlar açısından yüksek riskli grupta sayılırlar.

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği yayınladığı kılavuzda tahmini fetal ağırlığın 10.persentilin altında olmasını fetal büyüme geriliği açısından fikir verici kabul edip, ileri inceleme (amniyotik sıvı değerlendirilmesi ve umbilikal arter Doppler incelemesi gibi) önermektedir. (119). İngiliz Obstetri ve Jinekoloji Derneği ise fetal ağırlığın veya karın çevresinin 10. persentilin altında olmasını fetal büyüme geriliği için bir kriter kabul etmektedir (120).

2.5.2. SGA bebeklerde yenidoğan döneminde tanı

Klasik olarak SGA bebeklerin yenidoğan döneminde tanınmasında fizik muayene bulguları yol göstericidir. Bu bebeklerin ciltleri ince, gevşek ve soyulmuştur, iskelet kas kitlesi ve cilt altı yağ dokusu ciddi oranda azalmıştır. Bununla beraber antenatal bakımın iyileşmesi ve postterm gebeliklerden kaçınılması sonucu bu bulgular daha az görülmektedir. Ciddi derecede etkilenmiş bebeklerin yüzü tipik olarak küçük ve buruşuktur. Umbilikal kordları sıklıkla incelmıştır (2). Kraniyal sütürler genişlemiş olabilir. Ön fontanel azalmış membranöz kemik formasyonu sebebiyle beklenenden daha geniştir. Asimetrik SGA olan yenidoğanlarda baş gövde ve ekstremitelere oranla göreceli olarak daha büyük görünür. Bu bebekler genellikle düşük ponderal indekse sahiptir.

Fiziksel bulguları nörolojik muayene bulguları ile birleştiren ve her bulguya belirli bir puan vererek gebelik yaşını tayin eden skorlama sistemleri de İUBG/SGA tanısında klinisyenlere yardımcı olur. Günümüzde en sık kullanılanı Yeni Ballard Skorlaması'dır. Fiziksel kriterler ayak tabanı çizgileri, meme dokusu varlığı ve boyutu, lanugo özellikleri, kulak kıkırdağı yapısı ve dış genitelya görünümünü kapsar. Nörolojik muayene kriterleri Amiel-Tison tarafından tanımlanmıştır ve postür değerlendirmesi, aktif ve pasif tonus ve refleksleri içerir (121). Tüm bu incelemelerin doğru yapılabilmesi için bebeğin uyanık ve sakin halde olması gerekir.

Gestasyonel yaş tayininde skorlama sistemlerine ek olarak göz merceğinin anterior kapsülünün muayenesi ve elektroensefalografik inceleme de ek bilgi sağlayabilmektedir, ancak bu yöntemler rutinde tercih edilmez.

2.6. SGA Bebeklerde Görülen Komplasyonlar

Doğum haftasından bağımsız olarak SGA bebekler perinatal dönemde hem mortalite hem de uzun ve kısa dönem morbiditeler açısından artmış risk taşımaktadır (20).

SGA bebeklerin perinatal dönemde karşılaştıkları sorunlar preterm doğum ve bununla ilişkili respiratuvar distress, nekrotizan enterokolit, prematürite retinopatisi ile perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, hipotermi, hipoglisemi, polisitemi ve hiperviskozite, sepsis ve artmış mortaliteyi kapsar. SGA bebeklerin yoğun bakım ihtiyaçları ve hastanede kalış süreleri normal doğum ağırlıklı bebeklere göre artmıştır. 1999 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir çalışmada doğum sonrası entübasyon, yaşamın ilk günü nöbet ve sepsis gibi yoğun bakım yatışı gerektiren tabloların ≤ 3 . persentil bebeklerde anlamlı olarak yüksek saptandığı rapor edilmiştir (19). Yüz otuz iki term SGA bebekle yapılan prospektif bir kohort çalışmasında fetal ağırlığın < 3 .persentil olmasının daha yüksek perinatal olumsuz sonuçla ilişkili olduğu bildirilmiştir (122). Bu çalışmaların da işaret ettiği gibi üçüncü persentil altındaki SGA bebekler yoğun bakım ihtiyacı açısından daha risklidir.

2.6.1. Preterm Doğum

SGA bebekler preterm doğum açısından risk taşımaktadır. Bazen in utero büyüme geriliğinin derecesine göre hekimlerce erken doğum kararı alınabilir. Preterm SGA bebeklerde AGA bebeklerle karşılaştırıldığında prematürite ile ilişkili nekrotizan enterokolit, respiratuvar distress, bronkopulmoner displazi ve prematüre retinopatisi gibi komplasyonlar ve ölüm riski artmıştır (123).

2.6.2. Perinatal Asfiksi

Fetal büyüme geriliği olan veya SGA bebekler doğumda uterin kontraksiyonların ortaya çıkaracağı ek hipoksik stres ile zorlu bir geçiş süreci yaşayabilirler. Bu durum özellikle plasental nedenlere bağlı İUGR olan fetüslerde sorun olmaktadır. Bozulmuş plasental fonksiyon hipoksi ve metabolik asidozla sonuçlanır ve hipoksik iskemik ensefalopati, iskemik kalp hasarı, mekonyum

aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon ve akut gastrointestinal ve böbrek hasarı gibi çoklu organ yetmezliği riskini artırır. Tenovuo'nun (7) SGA ve AGA bebekleri karşılaştırdığı çalışmasında SGA grupta asfiksi sıklığı 2 kat fazla saptanmıştır, ancak istatistiksel anlamlı bir fark ortaya konulamamıştır. Yine Cnatingius ve arkadaşları (124) 2018'de yayınladıkları bir çalışmada SGA bebeklerde asfiksi görülme sıklığını %3,3, AGA bebeklerde ise %1,4 olarak bulmuşlardır. Aynı çalışma ağır SGA (<3 persentil) bebeklerde asfiksi riskinin 3 kat, orta SGA bebeklerde ise 1,5 kat arttığını göstermiştir.

2.6.3. Hipotermi

SGA bebekler AGA kontrollere kıyasla artmış hipotermi riski taşırlar (34). Hipotermi'nin sebebi intrauterin stresin bir sonucu olarak SGA bebeklerin cilt altı yağ dokusundaki azalmaya bağlı artmış ısı kaybı ve kahverengi yağ dokusunda termogenezi sağlayan katekolaminlerin deplesyonu ile azalmış besin depoları nedeniyle düşük ısı üretimidir (2). Yüz on sekiz SGA bebek ile 118 AGA bebeğin karşılaştırıldığı bir çalışmada SGA grupta hipotermi riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir (7).

2.6.4. Hipoglisemi

Hipoglisemi SGA bebeklerde oldukça sık görülmektedir. SGA ağırlaştıkça hipoglisemi riski de artar. Bunun sebebi SGA'yı da beraberinde getiren ve yağ, protein ve glikojen depolarında azalma ile sonuçlanan büyüme geriliğidir. Hipoglisemiye yatkınlık in utero başlamaktadır. İntrauterin düşük insülin konsantrasyonu glikojen sentezinde ve glikojen depolarında azalma ile sonuçlanır. Doğum sonrası karşı düzenleyici hormonların zayıf cevabı ve periferik organlarda bu hormonlara duyarsızlık hipoglisemi gelişimine katkıda bulunur (125). Hipoglisemi tipik olarak doğumdan sonraki ilk 10 saatte ortaya çıkar.

Kramer ve arkadaşları (126) yaptıkları geniş retrospektif bir çalışmada gebelik yaşına göre vücut ağırlığı persentili azaldıkça hipoglisemi görülme yüzdesinin arttığını göstermişlerdir. Bir başka çalışmada doğum ağırlığı 10. persentil altında olan bebeklerin %5'inde, doğum ağırlığı 10-90. persentil arasında olan bebeklerin ise sadece %1'inde semptomatik hipoglisemi görüldüğü rapor edilmiştir (34).

2.6.5. Polisitemi ve Hiperviskozite

Polisitemi venöz hematokrit değerinin %65'in üzerinde olması olarak tanımlanmaktadır. SGA bebeklerde polisitemiye maternofetal transfüzyon ve kronik intrauterin hipoksiye ikincil eritropoietin (EPO) artışı yol açar. EPO artışı ise eritrosit kitlesinde ve hematokritte yükselme ile sonuçlanır. Yapılmış bir çalışmada SGA bebeklerin %18'inde hiperviskozite saptanmıştır. Bu bebeklerin çoğunun hematokrit değeri %64'ten yüksek bulunmuştur (127). Polisitemi riski fetal büyüme geriliği/SGA ağırlığı arttıkça artar. Bir başka çalışmada AGA bebeklerle (%7,5) kıyaslandığında hafif (%9,5), orta (%13,8) ve ağır (%41,8) SGA olan bebeklerde gittikçe artan oranda polisitemi görülmüştür (126).

2.6.6. Enfeksiyon

SGA bebeklerde yenidoğan ve çocukluk döneminde hücrel immünite bozulmuş olabilir. Kesitsel bir çalışmada T ve B hücre sayısının doğumda düşük olduğu, T lenfosit sayısının çocukluk döneminde normale döndüğü ancak çoğalma kapasitelerinin az olduğu kaydedilmiştir (128).

SGA'nın en sık nedenlerinden biri olan annenin hipertansif hastalıkları da immüneyi olumsuz etkileyebilir. Hipertansiyonu olan annelerden doğan bebeklerin yaklaşık %50'sinde nötropeni görülmektedir (129). Tüm bu durumlar SGA bebeklerin enfeksiyon riskini artırmaktadır. Ferguson ve arkadaşları (129, 130) yaptıkları çalışmada nozokomiyal enfeksiyon sıklığını nötropenik grupta daha yüksek bulmuştur.

2.6.7. Hipokalsemi

Preterm SGA olan veya doğumda asfiktik kalan bebekler erken dönemde hipokalsemi açısından risklidir. Genellikle doğumdan sonraki ilk 72 saatte görülür. Büyüme geriliğinin ağırlığı ile risk artışı arasında ilişki vardır (126, 131).

2.6.8. Mortalite

Hem term hem preterm AGA bebeklerle karşılaştırıldığında SGA bebeklerde perinatal mortalitede artış görülür (132-140). Büyüme geriliği ağırlaştıkça perinatal mortalite de artar. Hatta doğum ağırlığı 6.persentilin altına indiğinde

mortalitede ani bir artış görülür (141). Kanada’da preterm ve term bebeklerle yapılmış bir çalışmada en yüksek mortalite oranı 5. persentilin altındaki bebeklerde gözlemlenmiştir (140).

Konjenital malformasyonlar, perinatal asfiksi ve kardiyorespiratuvar hastalıklar term bebeklerde yüksek mortalite oranına katkıda bulunur. Gestasyonel yaş düştükçe prematürite komplikasyonları mortalitede daha büyük rol oynar (136).

Kısıtlı kaynaklara sahip bölgelerde yenidoğan ölümlerinin %22’sini SGA bebekler oluştururken toplamda doğan bebeklerin %19’u SGA’dır (3).

Term Bebeklerde Mortalite

Pek çok çalışma term bebeklerde SGA olmanın mortalite için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur (133-137). Bir derlemede doğum ağırlığının neonatal mortalite ile korelasyon gösterdiği ve 1500 gramın altındaki term bebeklerde mortalite riskinin yüksek olduğu belirtilmiştir (137). Garcia-Bastiero ve arkadaşlarının (142) Mozambik’te yaptıkları çalışma term SGA bebeklerin mortalite riskinin term ve SGA olmayan bebeklere göre 4,5 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Preterm Bebeklerde Mortalite

Doğum ağırlığı ve persentilleri düştükçe bu grupta mortalite oranları artmaktadır. Mortalitenin yüksek olmasında prematüriteye bağlı klinik sorunların ve sonuçlarının bu bebeklerde daha sık görülmesi bir etkidir (132, 139, 140, 143, 144, 145). Fransız EPIPAGE çalışmasında 1997 yılında doğan preterm bebekler prospektif olarak sekiz yıl izlenmiştir. 24-28. haftalar arası doğan ve persentilleri 10. persentil altı, 10-20. persentil arası ve 20. persentilin üzeri olan bebeklerin mortalitesi sırasıyla %62, %42 ve %30 olarak bulunmuştur (144). 29-32. haftalar arası doğanlarda bu oranlar daha düşüktür.

2.7. SGA Bebeklerin Sonuçları

SGA bebekler süt çocukluğu döneminde ve erişkin dönemde kronik hastalıkların da dahil olduğu önemli ve uzun vadeli sekeller açısından risk taşırlar.

2.7.1. Erken Dönemde Morbidite

Fiziksel Büyüme

Büyüme geriliğinin ağırlığı ve etiyojisine bağlı olarak SGA bebekler farklı büyüme ve gelişme paternlerine sahip olabilirler. Orta derecede etkilenmiş bebekler ilk 6-12 ay içerisinde hızlı bir büyüme göstererek normal antropometrik ölçülere ulaşabilirler (146, 147). Karlberg ve arkadaşları (147) İsveç'te yaptıkları bir araştırmada term SGA bebeklerin %87'sinin ilk bir yılda normal boya eriştiğini ortaya koymuşlardır. Bir başka çalışmada ise SGA bebeklerin hedef kiloyu ilk 6 ayda yakaladıkları ancak AGA bebeklerle karşılaştırıldığında 47. ayda boyda geri kaldıkları saptanmıştır (25).

Çocukluk ve ergenlik dönemi boyunca ağır SGA bebekler AGA yaşlılarına göre sıklıkla daha zayıf ve daha kısa boylu olurlar. Paz ve arkadaşları (148), doğum ağırlığı 3 persentilin altında olan bebekler ile normal bebekleri inceledikleri prospektif bir çalışmada 17 yaşında ortalama boy uzunluğunun SGA grupta erkeklerde 6 cm, kızlarda 4 cm daha kısa olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmaya göre SGA ergenlerin boyları büyüme eğrisinde 10 persentilin altında kalmaktadır.

Nörogelişim

Term SGA'larda nörogelişim

SGA bebekler nörogelişimsel anormallikler ve düşük bilişsel performans açısından yüksek riskli sayılmaktadır (144, 149). Bununla birlikte yapılan pek çok çalışma farklı sonuçlar vermiştir. Bunun sebebi primer sonuçlar, değerlendirme ölçüsü, karıştırıcı faktörlerin düzeltilmesi ve SGA tanımındaki heterojenite ile çoğu çalışmada örneklem büyüklüğünün küçük olmasıdır.

SGA bebeklerde motor alanda görülebilen sorunlar dikkat eksikliği, hiperaktivite, ince ve kaba motor gerilik, sakarlık ve serebral palsi spektrumunda yer alır. Duyusal alanda en sık görme ve işitme sorunları ile karşılaşılır. Bilişsel alanda ise özel öğrenme güçlüklerinden zihinsel yetersizliğe kadar tablolar görülebilir (150).

Norveç'te 400.488 term SGA bebekle yapılan bir çalışmada 104 bebeğin yenidoğan döneminde kaybedildiği, 69 bebekte ise serebral palsi geliştiği bildirilmiştir. Retrospektif olarak incelendiğinde etkilenen bebeklerin yaklaşık

%90'ında serebral palsinin antenatal nedenlere bağlı olduğu görülmüştür (151). Bir başka çalışmada term doğan genç erişkinler Wechsler Erişkin Zeka Skalası'yla değerlendirilmiş ve elde edilen intelligence quotient (IQ) puanlarının SGA doğan grupta daha düşük olduğu bulunmuştur (ortalama fark -6,3, %95 CI) (152). Avustralya'dan bir yayın ise bilişsel yetenekler etkilenmemekle birlikte term ve ağır SGA doğan ergenlerin %32'sinin, term AGA doğan ergenlerin %18'inin öğrenme güçlüğü yaşadıklarını göstermiştir. Öğrenme güçlüğü ile SGA ağırlığı arasında ilişki bulunmuştur. Aynı çalışmada SGA doğan ergen kızlarda daha sık davranış problemleri rapor edilmiştir (153).

SGA'ya yol açan fetal nedenlerden kromozomal anomaliler, konjenital enfeksiyonlar ve konjenital malformasyonlar ile maternal nedenlerden sigara, alkol ve madde kullanımı gibi faktörler de ileri dönemde büyüme geriliğinin devam etmesine ve nörogelişimsel problemlere yol açabilir. Tüm bu nedenlerin yokluğunda sadece SGA olmak bile nörobilişsel fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilmektedir (154). Term SGA'larda postnatal dönemde aşırı veya yavaş kilo alımı da nörogelişimsel sonucu olumsuz etkileyebilir (153).

Yani SGA bebeklerin AGA bebeklere göre ileri dönemde de davranışsal, duyuşsal ve bilişsel alanlarda sorun yaşama olasılığı daha yüksektir.

SGA bir bebeğin sağlık problemlerinden bağımsız olarak ileri dönemde sosyoekonomik, sosyokültürel ve psikososyal etkenlere bağlı nörogelişimsel problemler yaşayabileceği de akılda tutulmalıdır. Bu etkenler annenin zeka düzeyi ve eğitim durumu, sosyoekonomik düzey, ev ortamı ve okul öncesi eğitimi kapsamaktadır (155).

Preterm SGA'larda nörogelişim

Bilişsel ve nörogelişimsel anormallikler aynı gestasyonel yaşta olan AGA bebeklere oranla preterm SGA bebeklerde daha fazla görülür. Yapılan bir çalışmada preterm doğan 342 bebeğin 5 yaşında nörogelişimsel değerlendirmesinde SGA doğmuş olmak anlamlı ölçüde hiperaktivite ile ilişkili bulunmuştur ($p<0,04$) (156). Yine Aşırı Düşük Gestasyonel Yaştaki Yenidoğan Kohort Çalışması göstermiştir ki: 28. haftadan önce doğan SGA bebekler 10 yaşına geldiklerinde, AGA gruba kıyasla, çoklu bilişsel ve davranışsal fonksiyon bozuklukları açısından artmış risk taşırlar. Bu

analize göre fetal büyüme geriliği ağırlaştıkça bilişsel ve akademik başarı düşmektedir (157).

Preterm SGA bebeklerin AGA bebeklerle karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda SGA bebeklerin bilişsel testlerde daha düşük puan aldığı (136, 144, 158, 159) okulda zorluk yaşadıkları veya özel eğitim gereksinimleri olduğu (136, 144), kaba motor ve minör nörolojik fonksiyon bozukluğuna sahip oldukları (136, 158), dikkat eksikliği- hiperaktivite bozukluğu gibi davranış problemleri gösterdikleri (144) ve büyüme geriliğine sahip oldukları (158) ortaya konmuştur.

2.7.2. Uzun Dönemde Morbidite

SGA erişkin dönemde kronik hastalıklara da kolaylaştırıcı zemin hazırlamaktadır. Barker hipotezine göre yaşamın erken döneminde bulunulan çevre sağlık üzerinde uzun dönem etkilere sahiptir (160). Antenatal olumsuz koşulların (maternal çevre, genom ve mikrobiyom) büyüyen fetus üzerindeki etkileri fetusu hayatta kalabilmek için bir takım adaptasyonlara iter. Bu fetal adaptasyon beyni korumaya yöneliktir ve fetal insülin ve IGF-I'in azalmış üretimi ve bunlara azalmış duyarlılığı kapsar. Ek olarak hipotalamopitüier adrenal aksta (HPA) aktivasyona yol açar. Bu metabolik programlanma fetal gelişimin kritik zaman penceresinde gerçekleştiğinden fetal genomda ortaya çıkan epigenetik değişiklikler ya da programlanma kalıcı olur (161). Bu antenatal epigenetik değişiklikler postnatal dönemde uygunsuz veya suboptimal çevre koşulları (sedanter yaşam ve az fiziksel aktivite) ile birleştiğinde anormal gelişim ve gelişimsel kökeni olduğu düşünülen bazı hastalıklara (Tablo-2) zemin hazırlar (162). Epigenetik düzenlemeler çevresel kimyasallar, düzensiz beslenme ve prenatal stresin bir sonucu olabilir.

Tablo 2. SGA bebeklerde erişkin dönemde görülen çeşitli “gelişimsel kökenli sağlık sorunları ve hastalıklar”.

<ul style="list-style-type: none"> • İskemik kalp hastalığı / İnme • Tip 2 Diyabet • Böbrek hastalığı • Karaciğer hastalığı • Hiperkolesterolemi • Metabolik sendrom • Obezite • Kanserler- meme, over, kolon, akciğer, kan • Şizofreni / Parkinsonizm 	<ul style="list-style-type: none"> • Alzheimer hastalığı • Polikistik over sendromu / Puberte prekoks • Kısalmış yaşam süresi • Depresyon, anksiyete, bipolar bozukluk • İmmün disfonksiyon • Osteoporoz • Sosyal problemler • Düşük bilişsel performans
---	--

İskemik Kalp Hastalıkları

SGA doğan erişkinler iskemik kalp hastalıkları ve ilişkili hastalıklar açısından artmış riske sahip olabilirler. Barker hipotezine göre fetal beslenme azlığı vasküler gelişim sürecinde birtakım değişikliklere yol açarak erişkin dönemde hipertansiyon, inme, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklara yatkınlık oluşturmaktadır. Bu ilişki en iyi İsveç’te yapılan bir çalışmada ortaya konmuştur, buna göre 6425 SGA ya da preterm doğan bebek 15 yıl izlenmiştir ve iskemik kalp hastalığı riski 35 haftadan büyük doğmuş aynı yaş ve cinsiyette AGA kontrollerle karşılaştırıldığında SGA grupta daha yüksek bulunmuştur (düzeltilmiş tehlike oranı 1,64; %95 CI 1.23-2.18) (163). SGA bebekler ve normal bebeklerin ultrasonografik olarak aortik duvar kalınlıklarının (aterosklerozun erken belirteçlerinden biri) karşılaştırıldığı bir başka çalışmada SGA grupta aortik sertliğin arttığı bulunmuştur (164). Tüm bu bulgular fetal dönemdeki sorunların sonraki dönemde kardiyovasküler hastalıklara katkıda bulunduğunu işaret etse de bu katkıyı ve klinik önemini daha iyi anlamak için uzun vadeli longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kronik Böbrek Hastalığı

SGA doğan bireylerin kronik böbrek hastalığı için artmış riske sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Norveç’te yapılan topluma dayalı geniş bir kohort çalışmasında 1967-2004 yılları arasında doğan ve doğum ağırlığı 10.

persentilin altında olan kişilerin konjenital malformasyonlar, çoğul doğum, anne yaşı ve eklampsi gibi karıştırıcı faktörler için düzeltmeler yapıldıktan sonra AGA gruba kıyasla son dönem böbrek hastalığı geliştirme ihtimali daha yüksek bulunmuştur (rölatif risk (RR) 1,5; %95 CI 1.2-1.9) (165). Bir başka sistematik derlemede ise düşük doğum ağırlığı ve kronik böbrek hastalığı arasında ilişki olduğu rapor edilmiştir (166).

2.8. SGA Bebeklerin İzlemi

Perinatal bakımın temel amacı sadece yaşatmak değil aynı zamanda ilerleyen yaşamda patolojik nörogelişimsel bulguların erken saptanması ve düzeltilmesine yönelik kaliteli bir bakım ve izlem hizmeti sunmaktır. Son yıllarda yaşam şansı giderek artan başta çok küçük prematüre bebekler başta olmak üzere SGA bebeklerin de içerisinde bulunduğu yüksek riskli yenidoğanların gelecekte nasıl bir birey olacakları uzun süreli izlemler neticesinde belirlenmektedir. Riskli bebeklerin tanınması ve önlemlerin alınması, erken müdahale büyük önem taşır. SGA bebeklerin belirli aralıklarla ve standart muayene ve gelişimi değerlendiren ölçeklerle izlenmesi gerekir (167).

Bebeğin başlangıçtaki durumu izlem planının çizilmesine yardım eder. Preterm bebeklerde 2-3 yaşına kadar düzeltilmiş yaş kullanılmalıdır. Normalde ilk bir yaşta üç ay aralıklarla, ikinci yaşta ise altı ay aralıklarla muayene idealdir. İki yaş en erken güvenilir nörogelişimsel değerlendirmenin yapılabileceği optimal bir dönemdir. Üç-beş yaş arasında bilişsel fonksiyonlar ve dil becerileri daha objektif değerlendirilir. Gelişimin değerlendirilmesi amacı ile ülkemizde sıkça kullanılan tarama testleri Denver II Gelişim Tarama Testi ve Ankara Gelişim Envanteri (AGTE) dir. Tarama testlerinde anormallik saptanan bebekler Bayley-III Bebek Gelişim Ölçeği ile ileri değerlendirmeye alınırlar. Okul dönemine gelindiğinde (7-10 yaş) davranışsal beceriler ve akademik başarı açısından izlem yapılır.

2.8.1. Nörolojik ve Gelişimsel Değerlendirmenin Unsurları

Nörolojik Değerlendirme

Tüm SGA bebeklere standart nörolojik muayene ve gelişimsel değerlendirmenin tüm yaşlarda yapılması gerekir. Nörolojik muayene ile kaba motor

fonksiyonlar ve tonus, refleksler, serebellar fonksiyonlar, kraniyal sinirler ve dil gelişimi değerlendirilebilir. Postür ve serbest hareketler fikir verici olabilir. Nörolojik incelemede yaşa uygun Amiel-Tison kullanılır. İlk 2 yaşta anormal gelişimi belirlemede en sık kullanılan standart test ise Bayley-III Bebek Gelişim Ölçeği'dir. Gecikmeyi göstermede oldukça yeterli bir testtir. Son dönemde ailenin de katılımını gerektiren ve kısa sürde kolaylıkla uygulanabilen Gelişimi İzleme ve Destekleme Rehberi (GİDR) de kullanılmaya başlanmıştır.

Gelişimsel Değerlendirme

Gelişimi saptama kartları (Development observation card, DOC) aileler tarafından sıklıkla kullanılmaktadır (sosyal gülümseme 2.ayda, başın kontrolü 4.ayda, tek başına oturma 8.ayda, tek başına ayakta durma 12.ayda gerçekleşmeli ve bebeğin duyup dinlediğinden emin olunmalıdır). “Trivandrum developmental screening chart” (TDSC) ve “Denver Developmental Screening Test” (Denver gelişimsel tarama testi) ile Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri gelişimsel geriliği belirlemek için kullanılan diğer testlerdir. Bayley Mental Gelişim İndeksi (MDI) ve Bayley Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) de gelişimsel durumun genel göstergeleri olarak kullanılabilir.

Bayley-III (Bebek Gelişim Ölçeği) Testi

Günümüzde gelişim geriliğinin erken tanı ve tedavisi için standart ölçekler kullanılmaktadır. Bayley-III (Bebek Gelişim Ölçeği) bu amaçla en yaygın kullanılan testtir (168). İlk olarak 1969 yılında Bayley (169) tarafından tanımlanmasının ardından 1993 ve 2006 yıllarında iki defa revize ve standardize edilerek günümüzdeki şeklini almıştır. İlk formu olan Bayley Bebek Gelişim Ölçeği çok küçük preterm, ileri derecede düşük doğum ağırlığı olan bebekler, riskli perinatal dönemi olan bebeklere ek olarak ağır kombine immün yetmezlik, HIV enfeksiyonu, perinatal dönemde kokain kullanımı, serebral palsi gibi yüksek riskli durumların eşlik ettiği hasta gruplarında da uygulanmıştır (170-176).

Testin önceki versiyonları temel olarak zihinsel ve psikomotor gelişim alanlarında puanlama yapmaktaydı. Zihinsel alanda erken bilişsel ve dil gelişimi değerlendirilirken ince ve kaba motor gelişim psikomotor alan içerisinde değerlendirilmekteydi. Örneğin zihinsel alanda alınan düşük puan iletişim, bilişsel

beceri ya da her ikisinde gerilik olduğuna işaret etmekteydi; ancak test ayrı olarak geriliğin hangi alanda olduğunu aydınlatmamaktaydı (177).

2006 yılında ise Bayley-II Bebek Gelişim testinin güncellenmiş şekli olan Bayley-III testi kullanılmaya başlanmıştır (178). Güncel versiyon bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal olmak üzere beş farklı alanda ayrı değerlendirme yapmaya olanak sağlamaktadır. Aynı zamanda dil ve motor alanlardaki gerilikleri alıcı ve ifade edici ile ince ve kaba motor olarak ayrı ayrı değerlendirme imkanı sunmaktadır.

Bilişsel alan düşünme, davranış ve çevresi hakkında bilgi edinme şeklini değerlendirmektedir. Dil alanı alıcı ve ifade edici olarak iki grupta incelenir. Çocuğun sesleri algılama düzeyi, kelimeleri ve komutları ne kadar anladığı alıcı dil alanında; ses, kelime, mimik ve jest kullanarak ne derecede iletişim kurduğu ifade edici dil alanında incelenmektedir. Motor alan incelemesi de ikiye ayrılmaktadır. İnce motor alanda el ve parmakların ne derece iyi kullanıldığı ve göz koordinasyonu, kaba motor alanda ise vücudun ne kadar iyi kullanıldığı gözlemlenir. Sosyal-duygusal ve uyumsal alanlar ise bakım verenin anket aracılığı ile sorgulanması sonucu değerlendirilir. Bu alanda kendi yaş grubundan beklenen sosyal-duygusal becerilere sahip olup olmadığı incelenir. Uyumsal alanda ise çocuğun günlük yaşamdaki taleplere uyum sağlama becerisi ölçülmektedir (179).

Bayley-III testi çocukların gelişimsel kapasitelerini belirlemek amacıyla 0 - 42 ay arası bireysel olarak uygulanır. Esas amacı gelişimsel geriliği olan çocukları belirlemek ve erken müdahale olanağı sağlamaktır. Bu test ile çocuğu yaşlıları ile karşılaştırmak üzere kullanılacak nicel ve nitel veri elde edilebilir (180). Bilişsel, dil, motor, sosyal-duygusal ve uyumsal alanlarda ayrı ayrı değerlendirme yapabilmektedir. Aynı zamanda alıcı ve ifade edici dil ile ince ve kaba motor alanlardaki geriliği de değerlendirme imkanı sağlamaktadır. Sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alanları ayrı bir anket formu ile değerlendirilmektedir.

Bayley-III testi anne ve bebekle yapılan bir görüşme ve uygulama sürecidir. Bilişsel ve motor gelişimi anlamak için test malzemeleri kullanılmaktadır. Testin uygulayıcısı tarafından kullanılan yönergeleri içeren bir kitap ve bir bavul içerisinde yer alan test materyallerinden oluşmaktadır. (Kitabın çoğaltılmasının uygun olmaması nedeniyle ekte sunulamamıştır).

Bayley testinin orijinal formu İngilizce'dir; ancak kullanıldığı ülkenin diline uyumlu hale getirilebilir.

Testin sonucunda herhangi bir alanda 70 puan altı önemli gecikmeyi, 70-84 puan arası riskli grubu ve 84 puanın üstü normali gösterir (180).

Zeka Değerlendirmesi

Yapılan çalışmalar düşük doğum ağırlıklı (<2500 gram) bebeklerde zekanın zamanında doğan bebeklere göre 5-7 puan daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber sadece zeka puanının kullanılması sözel anlama, konuşmayı sürdürme gibi becerileri göz ardı edebilir. Zeka testleri 3 yaşından sonra kullanılabilir. 5 yaşından büyük çocuklarda (6-18 yaş) Weschler's intelligence scale-revised (WISC-R) kullanılabilir (181).

Dil ve Konuşmanın Değerlendirilmesi

Yenidoğan döneminde işitme testlerinden geçen bebekler 12. ayda tekrar değerlendirilmelidir. Konuşma ve dil becerisi 1-2 yaş arasında "Language Evaluation Scale Trivandrum" (LEST) kullanılarak değerlendirilebilir. Ülkemizde Türkçe Erken Dil Gelişimi Testi (TEDİL) ve Okul Öncesi Dil Ölçeği (PLS-5) gibi dil gelişim testleri kullanılmaktadır.

Davranışların ve Görsel Motor Becerilerin Değerlendirilmesi

Dikkat eksikliği ve otizm spektrum hastalıkları ile problem çözme, organizasyon ve planlama gibi becerilerde, kopyalama, algıyı sentezleme, görsel hafıza, görsel-motor fonksiyon etkileşiminde sorun yaşama oranı yüksek riskli bebekler arasında daha sıktır. Davranışsal ve psikolojik diğer bozukluklar da normal popülasyona göre daha fazla görülür. Problemleri saptamada 1.5-5 yaş arasında "Achenbach child behaviour checklist" (CBCL) skalası kullanılabilir. Dikkat eksikliğinde hangi metodun seçileceğine karar vermek güçtür. Ebeveyn raporu en kolay yöntemdir. Uygun testleri kullanmak ve çocukla görüşme yapma yöntemleri de seçilebilir (181).

Okul Çağı Değerlendirmesi

Bu dönemde yapılan değerlendirmeler büyüme, ebeveyn-öğretmen anketi, dikkat eksikliği, okul performansı, davranış sorunları, yaşam kalitesi, kendine güven ve akademik başarı değerlendirmeleridir. Yüksek riskli bebeklerde okul çağında sorunlara sık rastlanır. “Weschler’s intelligence scale-revised” (WISC-R), “Bender-Gestalt” testi (BG), “Wide range achievement test” (WRAT), “Human figure drawing” (insan figürü çizimi) ve okul performansı okul çağı değerlendirmesinde kullanılan ölçütlerdir (182).

2.8.2. SGA İzlem Ekibi

İyi bir takip, tedavi planı ve aile eğitimi ile sekelli veya sekelsiz SGA bebeklerin yaşam kaliteleri yükseltilebilir.

Sürekli izlem ekibinde neonatolog, pediatrik nörolog, gelişimsel pediatrist, çocuk gelişim eğitimcisi, pediatrik fizyoterapist, pediatrik konuşma terapisti, pediatrik odyolog, beslenme uzmanı olmalı ve bu ekip uyum içinde çalışmalıdır. Multidispliner yaklaşımın riskli bebek izleminde esas olduğu ve ancak takım çalışması ile başarılı sonuçlar alınabileceğinin bilincinde olunmalıdır. İzlem ekibinin tüm unsurları izlemi yapan hekim tarafından belirlenmeli ve sürekli işbirliği içinde olunmalıdır (183).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı'nda Mart 2019-Haziran 2019 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Hastanemizde Eylül 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında doğan, gebelik haftasına göre vücut ağırlığı 10. persentil eğrisinin altında olan, yenidoğan yoğun bakım ünitesinden veya annesinin yanından taburcu edilen bebekler yatan hasta ve doğum kayıtlardan belirlendi. Çalışmaya dahil edilen tüm SGA bebeklerin önce doğum ağırlıklarına göre gerçek persentilleri interpolasyon hesabı ile hesaplandı. Elde edilen değerler <3, 3-5.persentil arası ve 6-9. persentil arası olmak üzere üç gruba ayrıldı ve sırasıyla ağır, orta ve hafif SGA olarak isimlendirildi. Bu bebeklerin hastanede yattıkları sürede aldıkları tanı ve uygulanan tedaviler hastane kayıtlarından elde edildi.

Çalışmadan dışlanma kriterleri major konjenital anomali, kromozomal hastalık, TORCH enfeksiyonu, doğumda hipoksi öyküsü, gelişimsel geriliğe neden olabilecek altta yatan bir ya da daha fazla hastalık (anemi, hipotiroidi, serebral palsy, santral sinir sistemi gelişim anomalisi vb), görme ve işitme problemi olması olarak belirlendi. Çalışma döneminde düzeltilmiş olarak 9-15. aylarında olmayan, ailesine telefon ile ulaşılamayan, hastanemize muayene ve Bayley testi için gelemeyen hastalar ve aileleri çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalara Bayley testi yapılmadı.

Ankara ili içinde ikamet etmekte olan ailelere telefon ile ulaşılarak düzeltilmiş olarak 9-15. aylarında olan bebekler çağırıldı.

Gerekli tüm bilgiler hasta dosyalarından ve aileden alınarak kayıt formuna kaydedildi (Ek.1).

Hastaların fizik muayeneleri bir neonatoloji uzmanı ve pediatri asistanı tarafından birlikte yapıldı, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri, büyüme eğrilerindeki aralıklar, fizik muayene bulguları, ekte belirtilen form örneğine göre kaydedildi. Büyümeyi yakalama, izlem sırasında yaş ve cinse göre ağırlığın 10. persentilin üzerine çıkması olarak kabul edildi (184).

Tüm olgulara psikomotor gelişimlerini değerlendirmek amacıyla, deneyimli bir çocuk gelişim uzmanı tarafından Bayley-III testi uygulandı.

Uygulanacak Bayley-III testi ailelere anlatıldı ve onayları alındı.

Bizim çalışmamızda sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alanları anket formu kullanılmadı, bilişsel, dil ve motor alanlarında değerlendirme yapıldı.

Bütün istatistiksel analizler IBM SPSS for Windows Version 22.0 paket programı aracılığıyla yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum – maksimum) değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Çalışmada parametrik olmayan sayısal değişkenler karşılaştırılırken Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler bakımından üç bağımsız grup arasında fark olup olmadığı One way ANOVA testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığı Ki-Kare veya Kruskal-Wallis testleri ile incelendi. Olasılık değerinin $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SGA bebeklerde doğum kilosu gerçek persentillerinin bazı olumsuz klinik durumları ve mortaliteyi öngörmede tanısal karar verdirici özellikleri *Receiver Operating Characteristics* (ROC) eğrisi analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin varlığında bu sınırların sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin %5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 117 bebeğin önce doğum ağırlıklarına göre gerçek persentilleri interpolasyon hesabı ile hesaplandı. Elde edilen değerler <3, 3-5. persentil arası ve 6-9. persentil arası olmak üzere üç gruba ayrıldı ve sırasıyla ağır, orta ve hafif SGA olarak isimlendirildi. Ağır SGA grubu 26, orta SGA grubu 22 ve hafif SGA grubu 69 hastadan oluşmaktaydı. Olguların 73'ü kız, 44'ü erkek bebektir. Bebeklerin ortalama persentilleri 5,14±4,28 idi. Annelerin ortalama yaşınının 28,88±5,86 olduğu görüldü. Ağır SGA grupta annelerin ortalama yaşı 27,23±4,89, orta SGA grupta annelerin ortalama yaşı 29,64±6,39 ve hafif SGA grubunda 29,26±5,99 idi (p:0,292). Annelerin %82,9'u (n=97) 19-34 yaş arası, %17,1'i ise (n=20) 35 yaş ve üzeri idi. Parite sayısı ortalama 1,45±0,72 idi. Nullipar olan annelerin sayısı 76 (%66,1) idi.

Bebeklerin demografik özellikleri hafif, orta ve ağır SGA olmalarına göre incelendi. Sezaryen doğum sıklığı toplamda %77,8 bulundu. Bunun %73,9'unu hafif SGA bebekler oluşturmaktaydı. Tüm bebeklerin %39,3'ü prematüre idi. Ortalama gebelik haftası 36,5±3,3 hafta, ortalama doğum ağırlığı 2133±626 gram idi.

Doğum haftası ortalaması ağır SGA grubunda 35,7±3,6 hafta, orta SGA grubunda 36,0±4,5 hafta ve hafif SGA grubunda 36,9±2,7 hafta bulundu (p:0,361).

Ağır SGA grupta doğum ağırlığı, orta ve hafif SGA gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü (sırasıyla 1738±693g / 2050±682 g / 2308±505 g; p<0,001)

Baş çevresi ortalaması tüm grupta 31,4±3,3 cm idi. Baş çevresi ortalaması ağır SGA grupta 30±4,2 cm, orta SGA grupta 30,7±3,9 cm ve hafif SGA grupta 32,3±2,3 cm bulundu (p:0,027).

Beşinci dakika Apgar skoru ortalaması 9,75±0,56 iken ağır SGA grupta 9,46±0,83 saptandı. Gruplar arası 5.dakika Apgar skoru ortalamaları anlamlı olarak farklı bulundu (p:0,026). (Tablo 3)

Tablo 3. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Olgu Sayısı ve istatistikî değer	Toplam (n=117)			<3 persentil (n=26)			3-5 persentil (n=22)			6-9 persentil (n=69)			P değeri ^a
	Ortalama	±	Standart sapma	Ortalama	±	Standart sapma	Ortalama	±	Standart sapma	Ortalama	±	Standart sapma	
Anne yaşı	28,8	±	5,8	27,2	±	4,8	29,6	±	6,3	29,2	±	5,9	0,292
Parite	1,4	±	0,7	1,2 ^b	±	0,6	1,7 ^b	±	0,7	1,4	±	0,7	0,019
Gebelik haftası	36,5	±	3,3	35,7	±	3,6	36,0	±	4,5	36,9	±	2,7	0,361
Doğum ağırlığı (kg)	2133	±	626	1738 ^{b,c}	±	693	2050 ^b	±	682	2308 ^c	±	505	<0,001
Doğumda baş çevresi (cm)	31,4	±	3,3	30 ^b	±	4,2	30,7	±	3,9	32,3 ^b	±	2,3	0,027
Apgar 5. dakika	9,75	±	0,5	9,46 ^b	±	0,8	9,82	±	0,5	9,84 ^b	±	0,4	0,026
Yatış süresi (gün)	9,96	±	16,9	18,73 ^b	±	29,7	9,59	±	12,0	6,78 ^b	±	8,9	0,020

^aÜç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen P değeri. Kategorik değişkenler için ki-kare, normal dağılan sayısal değişkenler için One way ANOVA, normal dağılmayan sayısal değişkenler için ise Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İkili gruplar arası kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılan sayısal değişkenler için Student-t testi, normal dağılmayanlar içinse Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İleri karşılaştırmalar p<0,05 olduğu durumlarda yapılmıştır.

^{b,c} Aynı harf ile ifade edilen ortalamalar/oranlar iki grup arasındaki anlamlı farklılığa işaret etmektedir.

Tablo 4. Olguların persentil gruplarına göre demografik ve perinatal sonuçları

		Toplam (N=117)		<3 persentil (N=26)		3-5 persentil (N=22)		6-9 persentil (N=69)		P ^a
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kız	73	62,4	16	61,5	17	77,3	40	58	0,265
	Erkek	44	37,6	10	38,5	5	22,7	29	42	
Antenatal steroid	Yok	96	82,1	15	57,7	20	90,9	61	88,4	0,001
	Var	21	17,9	11^{b,c}	42,3	2^b	9,1	8^c	11,6	
GHT*	Yok	93	79,5	18	69,2	19	86,4	56	81,2	0,296
	Var	24	20,5	8	30,8	3	13,6	13	18,8	
EMR**	Yok	108	92,3	25	96,2	20	90,9	63	91,3	0,705
	Var	9	7,7	1	3,8	2	9,1	6	8,7	
Sigara	Yok	63	88,7	13	86,7	12	80	38	92,7	0,397
	Var	8	11,3	2	13,3	3	20	3	7,3	
Çoğul gebelik	Yok	102	87,2	22	84,6	20	90,9	60	87	0,807
	Var	15	12,8	4	15,4	2	9,1	9	13	
CS/NSVY	CS	91	77,8	24	7,7	16	27,3	51	73,9	0,129
	NSVY	26	22,2	2	92,3	6	72,7	18	26,1	
Akrabalık	Yok	103	88	23	88,5	21	95,5	59	85,5	0,456
	Var	14	12	3	11,5	1	4,5	10	14,5	
Prematürite	Yok	71	60,7	13	50	14	63,6	44	63,8	0,449
	Var	46	39,3	13	50	8	36,4	25	36,2	
Hipoglisemi	Yok	87	74,4	18	69,2	15	68,2	54	78,3	0,509
	Var	30	25,6	8	30,8	7	31,8	15	21,7	
Sepsis	Yok	92	78,6	16	61,5	17	77,3	59	85,5	0,039
	Var	25	21,4	10^b	38,5	5	22,7	10^b	14,5	
Fototerapi	Yok	75	64,1	15	57,7	13	59,1	47	68,1	0,552
	Var	42	35,9	11	42,3	9	40,9	22	31,9	
NEK	Yok	112	95,6	23	88,5	20	90,9	69	100	0,021
	Var	5	4,3	3^b	11,5	2^c	9,1	0^{b,c}	0	
Transfüzyon	Yok	105	89,7	20	76,9	18	81,8	67	97,1	0,006
	Var	12	10,3	6^b	23,1	4^c	18,2	2^{b,c}	2,9	
Mekanik ventilasyon	Yok	106	90,6	21	80,8	18	81,8	67	97,1	0,015
	Var	11	9,4	5^b	19,2	4^c	18,2	2^{b,c}	2,9	
İnotrop ihtiyacı	Yok	108	92,3	22	84,6	18	81,8	68	98,6	0,009
	Var	9	7,7	4^b	15,4	4^c	18,2	1^{b,c}	1,4	
Diyaliz ihtiyacı	Yok	114	97,4	25	96,2	20	90,9	69	100	0,057
	Var	3	2,6	1	3,8	2	9,1	0	0	
Mortalite	Yok	110	94	24	92,3	18	81,8	68	98,6	0,014
	Var	7	6	2	7,7	4^b	18,2	1^b	1,4	

^aÜç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen P değeri. Kategorik değişkenler için ki-kare, normal dağılan sayısal değişkenler için One way ANOVA, normal dağılmayan sayısal değişkenler için ise Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İkili gruplar arası kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılan sayısal değişkenler için Student-t testi, normal dağılmayanlar içinse Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İleri karşılaştırmalar p<0,05 olduğu durumlarda yapılmıştır.

^{b,c,d} Aynı harf ile ifade edilen ortalamalar/oranlar iki grup arasındaki anlamlı farklılığa işaret etmektedir.

*Gebelik hipertansyonu ** Erken membran rüptürü

SGA bebeklerde morbiditeler arasındaki ilişkiler persentil gruplarına göre incelendi (Tablo 4). Tabloya göre SGA ağırlığı azaldıkça antenatal steroid almış olma oranı anlamlı bir şekilde azalmaktaydı (p:0,001). Hipoglisemi görülme sıklığı açısından persentillere (p:0,509) ve doğum haftalarına (p:0,900) göre gruplar arasında fark bulunmadı. Persentil grupları incelendiğinde perinatal dönemde sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), transfüzyon gereksinimi ve mekanik ventilasyon ihtiyacı ağır-orta SGA grupta daha fazla görülmekteydi, gruplar arasında anlamlı farklılık vardı.

Sepsis görülme sıklığı persentil arttıkça anlamlı olarak azalmaktaydı (p:0,039). Doğum haftalarına göre bakıldığında ise 28 hafta altında vakaların %100'ünde, 28-33 hafta arasında %72,7'sinde ve 34 hafta ve üzeri grupta vakaların %9,4'ünde sepsis görülmüştü (p<0,001).

Tüm bebeklerin %4,3'ünde NEK görülmüştü. NEK'te anlamlı farklılık yaratan grup hafif SGA idi. Hafif SGA grubunda NEK görülmemiştir. NEK olan toplam 5 bebeğin %80'i (n=4) prematüreydi. 28 hafta altında NEK görülme sıklığı %33,3 iken 28 hafta üzerinde %17,7 idi. 34 haftanın üzerinde görülme sıklığı %1 bulundu. Haftalar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Yatış esnasında en az bir defa kan ürünü gereksinimi olan hastalar transfüzyon değişkeni altında incelendi. Persentil arttıkça transfüzyon ihtiyacında anlamlı azalma görülmekteydi (p:0,006), hafta olarak bakıldığında transfüzyon ihtiyacı yüzdeleri <28 hafta bebeklerde %100, 28-33 haftalık bebeklerde %33,3 ve ≥34 haftalık bebeklerde %3,1 hesaplandı (p<0,001).

Mekanik ventilasyon ihtiyacı yatışları süresince devamlı ekspiryum sonu pozitif basınç (CPAP), konvansiyonel veya yüksek hızlı ossilasyon (HFO) mekanik ventilasyondan en az birine ihtiyacı olan bebekleri tanımlamak için kullanıldı. SGA bebeklerde doğum ağırlığı persentili arttıkça mekanik ventilasyon ihtiyacında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma görüldü (p:0,015). Mekanik ventilasyon-doğum haftası arasında da benzer bir ilişki vardı. Doğum haftası arttıkça mekanik ventilasyon ihtiyacında anlamlı bir düşme görüldü (sırasıyla sıklık yüzdeleri <28 hafta için %100, 28-33 hafta arasında %33,3 ve ≥34 hafta için %2,1 p<0,001).

İnotrop kullanımı gerektiren dirençli hipotansiyon görülme sıklığında persentil grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0,009).

Diyaliz ihtiyacı periton diyalizi veya devamlı venovenöz hemodyafiltrasyonu içermektedir. Ağır, orta ve hafif SGA gruplarında diyaliz ihtiyacı sıklığı sırası ile %3,8, %9,1 ve %0 bulundu (p:0,057). Doğum haftası olarak incelendiğinde diyaliz ihtiyacı sıklığı <28 hafta %66,7, 28-33 haftalar arası %5,6 ve \geq 34 haftada %0 idi (p<0,001).

Doğum ağırlığı persentili arttıkça hastanede kalış günü azalmaktaydı. Hastanede yatış gün ortalaması açısından üç grubun arasında anlamlı fark saptandı (ağır SGA'dan hafife doğru sırasıyla 18,73 \pm 29,72 gün / 9,59 \pm 12,01 gün / 6,78 \pm 8,92 gün p:0,020) (Tablo 4). Tüm grupta hastanede yatış günü median 6 gün (min.0-maks.118 gün), ağır SGA grupta median 6,5 gün (min.2-maks.118 gün), orta SGA grupta median 5 gün (min.2-maks.50 gün) ve hafif SGA grupta median 5 gün (min.0-maks.56 gün) idi.

Mortalite persentil düştükçe artış göstermekteydi. Persentil grupları arasında anlamlı farklılık görüldü (p:0,014). Ölen 7 bebeğin %28,6'sı ağır SGA grupta, %57,1'i 3-5 persentil grubunda ve %14,3'ü 5 persentil üzeri grupta yer almaktaydı. Doğum haftalarına göre ölen vaka yüzdesi 28 hafta altında %42,9 (n=3), 28-33 hafta arasında %42,9 (n=3) ve 34 hafta ve üzerinde %14,3 (n=1) idi. Doğum haftası arttıkça mortalite anlamlı olarak azalmaktaydı (p<0,001)

Olumsuz perinatal klinik durumlar için bir risk eşiği belirlemek için ROC eğrileri kullanıldı. ROC analizi ile tüm SGA grupta yapılan değerlendirmeler sonucunda doğum ağırlığı persentillerinin sepsis, NEK, transfüzyon ihtiyacı, mekanik ventilasyon ve inotrop ihtiyacını öngörmede değeri olduğu görüldü (sırasıyla AUC:0,647 p:0,024 / AUC:0,846 p:0,009 / AUC:0,789 p:0,001 / AUC:0,719 p:0,017 / AUC:0,757 p:0,011). Diyaliz ihtiyacı ve mortaliteyi öngörmede gerçek persentillerin önemi yoktu (sırasıyla AUC:0,792 p:0,085 / AUC:0,692 p:0,089).

Sepsis için eşik değer 6 persentil alındığında duyarlılık %60, özgüllük %64 olarak hesaplandı. NEK için 5.persentil %100 duyarlılık ve %67 özgüllüğe sahipti. Transfüzyon gereksiniminde 5 persentil için duyarlılık %75 ve özgüllük %68,6 olarak hesaplandı. Mekanik ventilasyonu öngörmede 5 persentilin duyarlılığı %72,7

iken özgüllüğü %67,9 idi. İnotrop kullanımı için 6.persentilde duyarlılık %88,9 ve özgüllük %63 görüldü.

Tablo 5. Düzeltilmiş 9-15.aylarda Bayley-III yapılan hastaların özellikleri.

Bayley-III yapılan olgu sayısı ve özellikleri	Toplam (N=34)			<3 persentil (N= 7)			3-5 persentil (N=8)			6-9 persentil (N=19)			P değeri ^a	
	Ort.	±	SS	Ort.	±	SS	Ort.	±	SS	Ort.	±	SS		
Doğum haftası	38,21	±	1,34	38,14	±	1,21	38,38	±	0,74	38,16	±	1,61	0,842	
Doğum ağırlığı (gr)	2438	±	275	2201 ^{b,c}	±	253	2435 ^{b,d}	±	157	2527 ^{c,d}	±	278	0,023	
Doğum ağırlığı persentili	5,44	±	3,3	0,29 ^{b,c}	±	1,8	4,38 ^{b,d}	±	0,7	7,79 ^{c,d}	±	1,4	<0,001	
Doğum BÇ* (cm)	33,1	±	1,4	33,4	±	1,2	32,8	±	1,3	33,1	±	1,6	0,628	
Düzeltilmiş Ay	12,8	±	2,1	13	±	0,7	13,3	±	0,6	12,53	±	2,4	0,739	
Kontrol vücut ağırlığı (kg)	9,02	±	1,1	9,51	±	1,2	9,18	±	0,5	8,77	±	1,2	0,326	
Kontrol boy uzunluğu (cm)	74,8	±	4,44	75,71	±	4,54	74,50	±	3,52	74,68	±	4,92	0,852	
Kontrol BÇ* (cm)	45,2	±	1,5	45,79	±	1,3	44,81	±	1,3	45,29	±	1,7	0,496	
Büyümeyi yakalama	Var (%)	22 (%64,7)			5 (71,4%)			7 (87,5%)			10 (%52,6)			0,205
	Yok (%)	12 (%35,3)			2 (28,6%)			1 (12,5%)			9 (%47,4)			

^aÜç grubun karşılaştırılması sonucu elde edilen P değeri. Kategorik değişkenler için ki-kare, normal dağılan sayısal değişkenler için One way ANOVA, normal dağılmayan sayısal değişkenler için ise Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. İkili gruplar arası kategorik değişkenler için ki-kare testi, normal dağılan sayısal değişkenler için Student-t testi, normal dağılmayanlar içinse Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

İleri karşılaştırmalar p<0,05 olduğu durumlarda yapılmıştır.

^{b,c,d} Aynı harf ile ifade edilen ortalamalar/oranlar iki grup arasındaki anlamlı farklılığa işaret etmektedir.

*Baş çevresi.

Düzeltilmiş 9-15.aylar arasında nörogelişimsel değerlendirme ve kontrol muayenesi yapılan 34 hastanın demografik verileri persentil gruplarına göre Tablo 5'te sunulmuştur. Bayley-III testi yapılan hastaların 24'ü kız (%70,6), 10'u erkekti

(%29,6). Bebeklerin ortalama doğum haftaları $38,21 \pm 1,34$ hafta idi. Hiçbir grupta prematüre doğum öyküsü yoktu. Gruplar arasında doğum haftası açısından anlamlı fark saptanmadı. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 2438 ± 275 gram idi ($p:0,023$). Tüm bebeklerin doğum ağırlığı persentili ortalama $5,44 \pm 3,3$ idi ($p < 0,001$). Doğumda baş çevresi ortalaması her üç grupta benzer olup istatistiksel olarak aralarında fark yoktu ($p:0,628$). Kontrol muayenesi yapılma zamanı ortalama $12,82 \pm 2,1$ ay idi. Kontrolde vücut ağırlığı ortalaması tüm grupta $9,02 \pm 1,1$ kg olup persentil grupları arasında önemli fark saptanmadı ($p:0,326$). Kontrol baş çevresi ortalaması $45,2 \pm 1,5$ cm bulundu ($p:0,496$). Büyüme yakalaması kontrol muayenesinde vücut ağırlığı persentilinin 10'un üzerinde olması olarak kabul edildi. Buna göre olguların %64,7'si ($n=22$) büyümeyi yakalamıştı. Düzeltmiş olarak ortalama 13.ayda ağır SGA bebeklerin %71,4'ünün, orta SGA bebeklerin %87,5'inin ve hafif SGA bebeklerin %52,6'sının büyümeyi yakaladığı görüldü. Bununla beraber büyüme yakalaması açısından üç grup arasında anlamlı fark görülmedi ($p:0,2$).

SGA bebeklerin Bayley-III puan ortalamaları persentil gruplarına göre incelendi (Tablo 6). İlgili çekici olarak ağır SGA grupta tüm alanlarda bileşik puan ortalamaları orta SGA gruptan daha yüksekti. Bununla beraber gruplar arasında bileşik puanlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bilişsel alanda 3 persentil altı grubun bileşik puan ortalaması 93 ± 13 , 3-5 persentil arası grubun 88 ± 14 ve >5 persentil üzeri grubun 95 ± 12 idi ($p:0,486$). Dil alanında ağır SGA grubun bileşik puan ortalaması 98 ± 26 iken orta SGA grubun 87 ± 14 , hafif grubun ise 94 ± 15 idi ($p:0,309$).

Ölçek puanlar açısından gruplar arası farklılık izlenmedi.

Tablo 6. Persentillere göre Bayley-III puanları.

Bayley-III Test Skorları	Toplam (n=34)						<3 persentil (n=7)						3-5 persentil (n=8)						6-9 persentil (n=19)						P
	Ort	±	SS	Med/Min/Maks.			Ort	±	SS	Med/Min/Maks.			Ort	±	SS	Med/Min/Maks.			Ort	±	SS	Med/Min/Maks.			
Bilişsel ölçek	8,56	±	2,6	9	3	16	9	±	3	9	5	13	8	±	3	8	3	12	9	±	2	9	5	16	0,486
Alıcı dil ölçek	8,03	±	3,7	7	3	19	9	±	6	6	3	19	7	±	2	7	5	12	8	±	3	7	5	17	0,707
İfade edici dil ölçek	9,50	±	2,9	5	9	18	10	±	4	9	7	18	8	±	3	9	5	14	10	±	3	5	10	14	0,357
İnce motor ölçek	8,94	±	2,5	8	6	17	19	±	9	16	10	37	8	±	1	8	6	9	9	±	3	6	8	16	0,756
Kaba motor ölçek	7,82	±	2,1	8	4	12	8	±	2	7	6	12	8	±	2	8	5	10	8	±	2	8	4	11	0,854
Bilişsel bileşik	92,79	±	12,8	95	65	130	93	±	13	95	75	115	88	±	14	90	65	110	95	±	12	95	75	130	0,486
Dil bileşik	93,15	±	17,4	89	71	150	98	±	26	89	71	150	87	±	14	83	71	118	94	±	15	91	71	121	0,309
Motor bileşik	90,29	±	10,6	88	73	121	92	±	13	88	79	118	87	±	6	88	79	97	91	±	11	73	91	121	0,562

Tablo 7. Olguların Bayley puanlarına göre gruplandırılması.

		Bilişsel Sınıflandırma						P Değeri	Motor Sınıflandırma				P Değeri	Dil Sınıflandırma				P Değeri
		≤70		71-84		>84			71-84		>84			71-84		>84		
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
SGA	<3 persentil	0	0	1	25	6	20,7	0,092	2	20	5	20	0,847	2	18,2	5	21,7	0,114
	3-5 persentil	1	100	2	50	5	17,2		3	30	5	20		5	45,5	3	13,1	
	6-9 persentil	0	0	1	25	18	62,1		5	50	14	58		4	36,4%	15	65,2	
Cinsiyet	Kız	1	100	4	100	19	65,5	0,295	6	60	18	75	0,382	8	72,7	16	69,6	0,850
	Erkek	0	0	0	0	10	34,5		4	40	6	25		3	27,3	7	30,4	
CS/NSVY	CS	1	100	2	50	23	79,3	0,369	6	60	20	83	0,195	5	45,5	21	91,3	0,007
	NSVY	0	0	2	50	6	20,7		4	40	4	16,7		6	54,5	2	8,7	
Büyüme yakalama	Yok	0	0	1	25	11	37,9	0,664	3	30	9	37,5	1	3	27,3	9	39,1	0,705
	Var	1	100	3	75	18	62,1		7	70	15	62,5		8	72,7	14	60,9	

Tablo 7’de bilişsel, motor ve dil bileşik puanlarına göre gecikme olan, riskli ve normal gruplar persentil, cinsiyet, doğum şekli ve büyüme yakalaması olup olmamasına göre incelendi. Persentillere göre bilişsel, motor ve dil alanlarında puanlar anlamlı farklılık göstermemektedir. İlginç olarak dil alanında puanlar doğum şekli ile ilişkili bulundu. 84 ve üzeri puan alan bebeklerin %91,3’ü sezaryen ile doğmuştu. 71-84 arası puan alan riskli grupta ise sezaryen yüzdesi %45,5 idi. Yani sezaryenle doğan bebekler normal yolla doğanlara göre dil alanında anlamlı olarak yüksek puan almıştı (p: 0,007).

5. TARTIŞMA

SGA tanım olarak doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması ya da toplumun büyüme grafiğine göre iki standart sapma altında olmasıdır (184). İster preterm ister term olsun SGA bebekler sonraki dönemde büyüme ve gelişmeyi etkileyecek pek çok perinatal komplikasyona karşı daha hassastır. SGA doğan bebekler perinatal dönemde yoğun bakım yatışı, hipoglisemi, polisitemi, indirekt hiperbilirubinemi, sepsis, konvülziyon, hipotansiyon, nekrotizan enterokolit, mekanik ventilatör ihtiyacı gibi sorunlarla daha sık karşılaşmaktadır. Bu bebeklerde mortalite riski de belirgin artmıştır. Persentil düştükçe morbidite ve mortalite oranları yükselmektedir. Bunun yanı sıra SGA olmanın ve SGA'nın getirdiği komplikasyonların etkisinin hayat boyu devam ettiği öne sürülmektedir (185). Bu bebeklerin AGA doğan bebeklere göre, uzun dönem takiplerinde de büyüme geriliği ve bilişsel fonksiyonlarda yetersizlik, düşük sosyal zeka, dikkat eksikliği ve davranış problemleri gibi nörogelişimsel sorunlar yaşama olasılıkları daha fazladır (154).

Literatürde SGA'yı tanımlamak için 3, 5, 10 ve 15. persentiller kullanılmışsa da günümüzde 10. persentilin altı esas alınmaktadır (107, 186-188). Bununla beraber SGA bebekler sınıflandırılırken <3. persentil ve 3-10. persentil arası olmak üzere iki aralık referans kabul edilmektedir. Bazı kaynaklarda 3. persentil altı ağır SGA olarak geçerken 3-10. persentil arası bebekler için tanımlayıcı bir ifade kullanılmamaktadır (120). Dahası 3-10. persentil aralığında perinatal dönemde ve ileri dönemde nörogelişimsel açıdan farklı risklere sahip pek çok bebek bulunmaktadır. <3. persentil bebeklerin, 3-10. persentil arasındaki bebeklere göre fiziksel büyüme ve psikomotor gelişimlerinin daha kötü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte 3-10. persentil aralığını perinatal morbiditeler ve nörogelişimsel açıdan ayrıca inceleyen yayınlar sınırlı sayıdadır. Bu nedenle çalışmamızda <3. persentil, 3-5. persentil ve 6-9. persentil olmak üzere üç farklı grup oluşturduk ve grupları sırasıyla ağır, orta ve hafif SGA olarak isimlendirdik. Bu bebeklerin perinatal dönemde yaşadıkları klinik sorunları, aldıkları tedavileri, hastanede yatış sürelerini ve mortalitelerini hastane kayıtlarından tarayarak yeni persentil gruplarına göre inceledik. Yine bu bebeklere hastanemizde düzeltilmiş 9-15. aylarında Bayley (Bebek Gelişim Ölçeği) III

uygulayarak nörogelişimsel sonuçlarını karşılaştırdık. Aynı zamanda bu üç grubu nörogelişim ve büyüme yakalamasını etkileyebilecek risk faktörleri açısından da ele aldık.

SGA doğum için maternal, plasental ve fetal risk faktörleri tanımlanmıştır. Maternal faktörlerden ileri ya da çok genç anne yaşı, parite, annenin gebelik öncesi kilosu ve gebelikte kilo alımı, annenin boyu, kronik hastalıkları, madde kullanımı, beslenmesi ve vitamin kullanımı SGA ile ilişkili bulunmuştur. Uterin çevrede gelişen fetus antenatal ve natal dönemde kendisini koşullara ayarlar. Annede kronik hastalık, sigara kullanımı veya beslenme bozukluğu varsa fetal hormonal adaptasyonun bir parçası olarak fetal büyüme geriliğini ortaya çıkar (160).

Bizim çalışmamızda ortalama anne yaşı $28,8 \pm 5,8$ idi. On sekiz yaş altı anne yoktu, 35 yaş ve üstü annelerin sayısı 20 (%17,1) idi. Önceki yayınlarda 18 yaş altı ve 35 yaş üstü kadınların SGA doğum açısından daha yüksek riskli olduğu bildirilmiştir (189). Literatürde parite sayısı ile SGA arasında ilişki kurulan yayınlar mevcuttur. Buna göre nullipar veya multipar (≥ 3 parite sayısı) olmak SGA doğum riskini artırmaktadır (190). Çalışmamızda annelerin %66,1'i nullipar iken 10 anne (%8,7) 3 ve daha fazla doğum yapmıştı. Bu verilere göre nulliparite kendi kohortumuzda SGA'nın nedenlerinden biri sayılabilir.

Çalışmamızda ağır SGA grubun antenatal steroid alma oranı diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulundu ($p:0,001$). Bunun perinatalogların prenatal takiplerde ihtiyatlı davranıp komplike seyretme ihtimali yüksek olan bu gruba erken steroid vermesine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SGA'nın maternal nedenlerinden bir diğeri annenin kronik hastalığı olmasıdır. Çalışmamıza katılan annelerin %37,6'sının en az bir kronik hastalığı mevcuttu. Annenin madde ve ilaç kullanımı da SGA doğum ile ilişkilidir. Çalışmamızda annelerin %11,3'ü gebeliği süresince sigara kullanmıştı. Annelerin hiçbiri alkol kullanmamıştı. Çalışmamızda gebeliği süresince demir ve folik asit desteği alan anne yüzdesi %98 idi.

SGA doğan bebekler erken neonatal dönemde asfiksi, hipoglisemi, hipotansiyon, polisitemi, indirekt hiperbilirubinemi, enfeksiyon, NEK gibi klinik sorunlar ve mortalite için özellikle risk altındadır. Daha önceki yayınlarda SGA bebeklerde hipoglisemi sıklığı farklı yayınlarda %25-42 aralığında belirtilmiştir

(191-194). Bhat ve arkadaşları (193) 32-40 hafta arası 127 SGA bebekle yaptıkları ve 40 mg/dl'yi hipoglisemi için alt sınır kabul ettikleri çalışmada hipoglisemi sıklığını %25,2 olarak bulmuşlardır. Bu çalışma hipoglisemiyi persentil gruplarına göre incelememiştir. Aynı çalışmada hipoglisemik bebeklerin ortalama doğum ağırlığı hipoglisemik olmayan bebeklerinkinden 98 gram daha düşük saptanmıştır. SGA bebeklerde karaciğer ve kas dokusunda glikojen depolarının yetersiz olması, karşı düzenleyici hormonların yetersiz salgılanması ve insülin reseptörlerindeki artmış duyarlılık hipoglisemi gelişiminde rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra kimi yayınlarda anneye doğum eylemi esnasında verilen dekstroz içeren intravenöz sıvıların bebekte hiperglisemiye yol açarak insülin salınımını arttırdığı ve erken dönemde görülen hipoglisemiden sorumlu olduğu hipotezi de ortaya atılmıştır (195,196). Mejri ve arkadaşlarının (197) çalışmasında SGA bebekler <5. persentil ve 5-10. persentil gruplarına bölünerek hipoglisemi sıklığı incelenmiştir. Buna göre <5. persentil bebeklerin %28'inde, 5-10. persentil arası bebeklerin ise %22'sinde hipoglisemi görülmüştür. İnsidanslar arası anlamlı fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda 24-41. haftalar arasında doğmuş 117 SGA bebek vardı. Hastanemiz YDYBÜ için hipoglisemi alt sınırı 45 mg/dl kabul edilmişti. Hipoglisemi sıklığı %25,6 (n=30) saptandı. Hipoglisemi açısından hafif, orta ve ağır SGA gruplar arasından anlamlı fark görülmedi (p:0,509). Literatürle uyumlu olarak hipoglisemisi olan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı, hipoglisemisi olmayan bebeklerin ortalama doğum ağırlığından 70,94 gr düşük saptandı (p:0,471). Hastanemizde doğumhanede tüm annelere intravenöz laktatlı Ringer verilmektedir. Laktat karaciğerde Cori döngüsüne girerek glukoz dönüşmektedir, bu durum da maternal ve fetal hiperglisemiye yol açarak insülin salgılanmasını tetikleyebilir (198). Literatür bilgisi ışığında anneye doğum eylemi esnasında verilen intravenöz sıvılar kendi SGA popülasyonumuzda hipoglisemi görülme nedenlerinden biri olarak düşünülebilir. Yine kendi ünitemizde hipoglisemi açısından gruplar arası fark görülmemesinin tüm SGA bebeklerde glukoz düzeylerinin sıkı bir şekilde takip edilmesine ve erken dönemde dekstrozlu intravenöz mayi desteği ile kan glukoz düzeylerinin kontrol altında tutulmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SGA bebeklerin sık karşılaştığı bir diğer sorun artmış enfeksiyon riskidir. Bu durum SGA bebeklerin immatür bağışıklık sistemi ve santral venöz kateter, mekanik

ventilatör, antibiyotik kullanımına bağlı artmış nozokomiyal enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir. 1983 yılında Thomas ve arkadaşları (199), tüm gebelik haftaları için AGA kontrollerle karşılaştırıldığında SGA bebeklerin total T hücre, yardımcı T hücre ve B hücre sayısının belirgin derecede düşük ancak sitotoksik T hücre sayısının normal olduğunu bildirmişlerdir. Viral etkenlere karşı savunmada rol oynayan Natural Killer (NK) hücre fonksiyonlarının SGA bebeklerde bozuk olması ve timüs hacminin oransal olarak küçük olması gibi nedenler de artmış enfeksiyon riskini açıklayabilir (200, 201). Percentil gruplarına göre sepsis sıklığını değerlendiren çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Doctor ve arkadaşları (34) çalışmalarında SGA bebekleri önce <10. percentil ardından <5. percentil olacak şekilde incelemiş, bu iki grubun kontrolleriyle karşılaştırmalarına yer vermişlerdir. Buna göre 372 bebekten oluşan <10. percentil grupta sepsis görülme sıklığı %7,8, AGA kontrollerinde %5,5 iken <5. percentil eşik alındığında 167 bebekte sepsis sıklığı %12,2; AGA kontrollerinde ise %3,6 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında eşik 5. percentil alındığında anlamlı fark saptanırken 10. percentil eşik alındığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumda SGA için percentil eşiği sepsis tanısı konulan vaka sayısını ve tedavi yaklaşımını değiştirmektedir. Biz çalışmamızda SGA bebeklerde sepsis sıklığını %21,4 bulduk. Ağır SGA gruptan hafife doğru gidildikçe sepsis görülme sıklığı anlamlı bir şekilde düşmekteydi (p:0,039). Çalışmamızda toplamda ölen 7 hastanın %100'ünde sepsis tanısı mevcuttu. Sepsis tanısı olan hastaların ise %28'i ölmüştü. Mortalitesi ve sıklığı bu denli yüksek bir klinik sorun için percentil eşiği belirlenmesinin tedavi ve takip planını olumlu etkileyeceğini düşünmekteyiz. Sepsis tanısı olan hastaların yarısından fazlasının (%60) gerçek percentilleri 5. percentil ve altı idi. Bu sebeple ROC analizi sonucu elde ettiğimiz 6. percentil sepsis için risk eşiği olarak belirlenebilir.

Çalışmamızda percentil grupları arasında anlamlı fark saptadığımız bir diğer klinik sorun NEK idi (p:0,021). Patogeneze bakıldığında prenatal dönemde maruz kalınan kronik hipoksi ve buna bağlı kan akımının yeniden düzenlenmesi sonucu oluşan mezenter iskemisinin, hipoksiye sekonder gelişen polisitemi ve hipervizkozitenin özellikle preterm SGA bebeklerde NEK'e yatkınlık yarattığı öne sürülmektedir. Günümüze dek pek çok çalışma NEK insidansının SGA bebeklerde yüksek olduğunu ortaya koymuştur (202, 203). Kurscheid ve arkadaşları (204)

yaptıkları bir çalışmada NEK tanısı olan 73 hastanın %30'unun SGA olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tüm SGA bebeklerin %4,3'ünde NEK görülmüştü. NEK olan toplam 5 bebeğin %80'i (n=4) prematüreydi. 28 hafta altında NEK görülme sıklığı %33,3 iken 28-33 hafta arası %16,7 idi. 34 hafta ve üzerinde görülme sıklığı ise %1 bulundu. Haftalar arası bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). NEK tanısı olan bebeklerin tümünün gerçek persentilleri 5'ten küçüktü. Yapılan ROC analizinde 5. persentilin %100 duyarlılıkla NEK'i öngörebileceği gösterildi.

Literatürde <3. persentil bebeklerin YDYBÜ yatış ihtiyacının 3-10. persentil SGA ve AGA bebeklere oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir (205). Ağır SGA olan bu bebekler aynı zamanda preterm doğmuşlarsa prematüritenin sorunları da tabloya eklenmektedir. Yayınlarda <3. persentil bebeklerin daha çok YDYBÜ bakımına gereksinim duyduğu kaydedilmekle beraber bebeklerin transfüzyon ve diyaliz gereksinimi ayrıca incelenmemiştir.

Transfüzyon ve diyaliz ihtiyacı genel durumu daha ağır olan ve YDYBÜ'de izlenen kritik bebekleri işaret eder. Çalışmamızda transfüzyon ihtiyacının belirlenen persentil grupları arasında anlamlı fark yarattığını gösterdik ($p:0,006$). Buna göre transfüzyon ihtiyacı olan 12 bebeğin ortalama doğum haftası $30,16\pm 3,95$ hafta idi. Bebeklerin %25'i (n=3) 28 hafta altında doğmuştu. Gerçek persentillerine baktığımızda hastaların %83,3'ü 5. persentil ve altındaydı.

Kan ürünü transfüzyonu YDYBÜ hastalarında eşlik eden derin anemi, kanama, sepsis ve DİK (dissemine intravasküler koagülasyon) gibi durumlarda yapılmaktadır. Çalışmamızda transfüzyon ihtiyacı olan bebekler SGA ve prematürite dışında sorunlara da sahipti. 11 bebek şüpheli veya kanıtlanmış sepsis tanısı ile izleniyordu. 6 bebeğe RDS, 5 bebeğe NEK eşlik ediyordu. 8 bebek mekanik ventilatörde izlenmişti. Bu bebeklerde klinik tablonun transfüzyon ihtiyacı yaratacak kadar ağır seyretmesinin prematürite ve eşlik eden morbiditelerle ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamıza göre 5. persentil altı bebekler kan ürünü transfüzyonu açısından daha riskli görünmektedir. Transfüzyon ihtiyacı için ROC analizi sonuçları kritik değer olarak 6. persentili işaret etmektedir. Bu durum <5. persentil bebeklerin karşılaştığı klinik sorunların çok olmasına ikincil olabilir. Literatürde transfüzyon ihtiyacını persentillere göre inceleyen başka bir yayın bulamadık.

Diyaliz ihtiyacına bakıldığında diyalize giren toplam 3 bebek vardı. Percentil gruplarına göre diyaliz ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p:0,057$). Hastaların tümü prematüre idi. 28 hafta altında doğan 2 hasta vardı. Gerçek percentiller tüm hastalarda 5. percentilin altındaydı. Hastaların %100'ünde (n=3) mortalite görülmüştü. Ancak sayı az olduğu için ROC analizinde istatistiksel anlamlı bir percentil bulunamadı.

Çalışmamızda incelediğimiz parametrelerden birisi de perinatal dönemde inotrop ihtiyacı gerektiren hipotansiyon görülme sıklığı ve gruplar arası fark olup olmadığı idi. SGA bebeklerin intrauterin dönemde kronik strese bağlı yeniden programlanan karmaşık fizyolojileri hipotansiyon sınırlarını belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda AGA ve SGA bebeklerde yaşamın ilk 96 saatinde kan basıncının giderek yükseldiği gösterilmiştir (206-209). Dizon ve Hoffman (210) 24-31 hafta arası bebeklerle yaptıkları çalışmada, doğumdaki boyutlarından bağımsız olarak gestasyonel haftası aynı olan AGA ve SGA bebeklerin yaşamın ilk 24 saatindeki kan basıncı değerlerini aynı bulmuşlardır. Buna göre doğum haftası kilo ile karşılaştırıldığında kan basıncı üzerinde daha önemli bir etkiye sahiptir. Singapur'da yapılan bir çalışmada 116 AGA ve 116 SGA bebeğin perinatal komplikasyonları incelenmiş ve hipotansiyon sıklığını SGA grupta %35,3; AGA grupta %22,3 bulunmuştur. SGA bebeklerde hipotansiyon riski 1,9 kat artmıştır (211). Martens ve arkadaşları (212) ise term bebeklerde hipotansiyonun nörogelişimsel morbiditelerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Bunun dalgalanan kan akımının İKK'ya yol açmasından kaynaklanabileceği öne sürülmüştür. Bizim çalışmamızda inotrop gerektiren hipotansiyonu olan toplam 9 bebek vardı. Çalışmamızda SGA bebeklerde hipotansiyonu öngörmede risk percentilini ROC analizi sonucu 6. percentil olarak belirledik. Literatürle uyumlu olarak hipotansiyon görülen bebeklerin hem doğum haftalarını hem de doğum kilolarını hipotansiyon olmayan gruba göre daha düşük saptadık. Kendi kohortumuzda Martens ve arkadaşlarının tezini destekleyecek şekilde İKK'sı olan tüm bebeklerde dirençli hipotansiyon saptamıştık. 4 bebekte grade 1, 1 bebekte ise grade 2 kanama görülmüştü. Kendi hasta popülasyonumuzda speküle edecek olursak hipotansif bebeklerdeki kan basıncı dalgalanmaları İKK'ya yol açmış olabilir. Bununla beraber

İKK'sı olan bebeklerde otonom disregülasyonun bir parçası olarak kan basıncında oynamalar da görülebilir.

Çalışmamızda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve bunun direkt etkilediği hastanede yatış sürelerini de percentil gruplarına göre değerlendirdik. Mekanik ventilasyon (MV) ihtiyacını yatış esnasında CPAP, konvansiyonel veya HFO modlarından en az birine gereksinim olarak tanımladık. Yüz on yedi hastadan 11'inin (%9,4) mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştu. <3. percentil grupta %19,2 olan MV ihtiyacı 6-9. percentil grubunda %2,9'a düşmekteydi (p:0,015). ROC analizi sonucu 5.percentilin MV gereksinimini öngörmeye duyarlılığı %72,7 bulundu. Daha önce yayınlanmış çalışmalara bakıldığında Gortner ve arkadaşları (213) 258 AGA ve 59 SGA bebeğin pulmoner komplikasyonlarını karşılaştırmış ve MV ihtiyacını SGA grupta %66,1; AGA grupta %64,3 bulmuşlardır. Gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır. Bir başka çalışmada MV'de geçen süreler açısından SGA ve AGA bebekler incelenmiştir. Buna göre SGA grubun MV'de ortalama 12 gün, AGA grubun 9 gün kaldığı görülmüştür (p<0,01) (214). MV'de kalma süresi doğrudan hastanede yatış süresini etkilemektedir. Bizim çalışmamızda totalde hastanede kalış süresi $9,96 \pm 16,9$ gün idi. Percentil gruplarına göre incelediğimizde ise hastanede kalış gününün <3. percentilden >5. percentile doğru azaldığını gördük (p:0,020). Doctor ve arkadaşları (34) 5 ve 10. percentilleri ayrı ayrı SGA eşiği kabul ederek yaptıkları analizlerde hastanede kalış günü ortalamasını 5 percentil için $4,02 \pm 3$ gün; 10 percentil için $3,54 \pm 2$ gün bulmuşlardır. SGA için 5. percentil sınır alındığında hastanede kalış günü açısından AGA bebeklerle aralarında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,05). Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda düşük percentil sınırları için hastanede kalış gününü fazla bulduk. Singapur'da yapılan bir başka çalışmada SGA grupta ortalama hastanede kalış günü 54,4; AGA grupta 41,2 gün bulunmuştur; bu çalışma percentil gruplarına göre analiz yapmamıştır (p<0,001) (211). Kendi hasta grubumuzda percentil düştükçe hastanede kalış süresinin artmasını SGA bebeklerin hipoglisemi, enfeksiyon ve pulmoner komplikasyonlara yatkınlığın yanı sıra düşük percentillerde artmış mekanik ventilasyon ihtiyacına bağlamaktayız.

Çalışmamızda SGA grupları arasında mortalite oranlarının farklı olduğunu bulmuştuk. Toplam 7 bebek çeşitli sebeplerden kaybedilmişti. Buna göre mortalite sıklığı <3. percentil grupta %7,7, 3-5. percentil grubunda %18,2 ve 6-9. percentil

grubunda %1,4 idi (p:0,014). Ölen hastaların %85,8'i prematüre doğmuştu. Mortalite görülen hastaların %85,7'si 5. persentil ve altındaydı. Ölen hastaların hepsine sepsis, 6'sına RDS tanıları eşlik ediyordu. >5. persentil olup ölen bir bebek 29 haftalık doğmuştu; RDS ve sepsis nedeniyle kaybedilmişti. Mortalitesi olan 7 hastanın hepsinin MV, %85,7'sinin inotrop, %42,9'unun diyaliz ve %71,4'ünün transfüzyon gereksinimi olmuştu. Çalışmamızda da diyaliz ihtiyacı dışında adı geçen parametrelerin hepsinin gruplar arasında anlamlı fark yarattığını bulmuştuk. Tüm bu parametreler birbiri ile ilişkili gözükmektedir. Durumu kritik olan bebeklerin bir noktada ventilasyon, kan ürünü replasmanı ve kardiyak inotrop tedavisi gerektirmesi bu değişkenlerin sıklığının benzer olmasına yol açmış olabilir. Term SGA bebeklerde yüksek mortalitenin nedeni olarak konjenital malformasyonlar, perinatal asfiksi ve geçici kardiyorespiratuvar hastalıklar sayılabilir. Gestasyonel yaş düştükçe prematürite komplikasyonları mortalitede daha büyük rol oynamaya başlar (136). Literatür taramasında mortalite sıklığını persentil gruplarına göre inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Katz ve arkadaşları (215) üç farklı kıtada SGA bebeklerin mortalitesini <3. persentil ve 3-10. persentil gruplarda incelemiş ve <3. persentil grupta Asya, Afrika ve Latin Amerika için risk oranlarını sırasıyla 1,91, 2,23 ve 4,01 bulmuştur. 3-10. persentil grupta ise sırasıyla risk oranları 1,20, 1,27 ve 1,93 saptanmıştır. Aynı çalışmada AGA ya da SGA olmasından bağımsız preterm bebeklerin mortalitesinin term SGA'lardan daha yüksek olduğu da vurgulanmıştır. Literatürle uyumlu olarak biz de çalışmamızda SGA popülasyonda prematüritenin mortaliteyi önemli derecede etkilediğini gördük. Ölüm oranları <28 hafta için %100, 28-33 hafta arası %16,7 ve ≥ 34 hafta için %1 bulundu, haftaya göre gruplar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptandı (p<0,001). Yine İsveç'te yapılmış bir çalışma yenidoğan ölümlerini <3. persentil, 3-10. persentil, 10-25. persentil, 25-75. persentil, 75-90. persentil 90-97. persentil ve >97. persentil için incelemiş ve en yüksek ölüm oranını <3. persentil grupta saptamıştır. Bu çalışmada mortalite sıklık sıralaması <3. persentil ardından 3-10. persentil ve 10-25. persentil şeklindedir (216). Kanada'da yapılmış bir başka çalışmada ise hem term hem preterm bebeklerde en yüksek mortalite oranı doğum ağırlığı <5. persentil olan ağır SGA bebeklerde gözlenmiştir (140). Xu ve arkadaşları (217) <3. persentili SGA için eşik aldıklarında mortalite için risk oranını 6,28; <10. persentili eşik aldıklarında ise 3,51

bulmuşlardır. Biz çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde en yüksek ölüm oranını ≤ 5 . persentil grupta saptadık, ölen bebeklerin %85,7'si ≤ 5 . persentil idi. Mortaliteye spesifik risk persentili belirlemek için yaptığımız ROC analizinde anlamlı bir değer bulamadık. ROC eğrisinde anlamlı değer olmamasının nedeni 3. persentil altındaki grupta mortalitenin 3-5. persentil grubuna göre daha az olması olabilir. Bu durum büyük olasılıkla toplam vaka sayımızın çok fazla olmamasından ve < 3 . persentil grubuna düşen hasta sayısının az olmasından kaynaklandı. Manning (141) 1995'te doğum kilosu persentili 6'nın altına düştüğünde yenidoğan morbidite ve mortalitesinde logaritmik bir artış görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ölen hastaların %85,7'si 6. persentilin altındaydı, verilerimiz bu anlamda literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda 34 SGA bebeği düzeltilmiş 9-15 aylarda Bayley testi ile nörogelişimsel açıdan değerlendirdik ve perinatal dönemde yaşamış oldukları sorunların nörogelişimlerine etkisini inceledik.

Fetal dönemde somatik hücre büyümesi ve farklılaşması üzerinde IGF-I'in etkisi vardır. IGF-I ise fetal glukoz düzeyi ile düzenlenir. IGF-I glukoz ve aminoasitlerin plasental taşınımından da sorumludur. Beyin gelişiminde etkisini gliyal hücreler, nöron proliferasyonu ve nöronal ağların gelişimi üzerinden gösterir. Akson sayısını ve dendritik dallanmayı artırır (1).

Grantham ve arkadaşlarının çalışması (218) ileri dönemde SGA bebeklerin okul başarısının daha düşük olduğuna işaret etmektedir. Benzer şekilde bu bebeklerin psikometrik değerlendirmelerde AGA yaşlılarına göre düşük puan aldıkları bildirilmiştir.

İUBG patogeneğinde rol oynayan bir diğer hormon "Vasoactive Intestinal Polypeptide" (VIP) dir. VIP'in beden büyümesi ve beyin gelişimi üzerine olumlu etkileri ortaya konulmuştur. Fetal dönemde yetersiz kan akımı veya yetersiz besin maddesi olması fetüste birtakım hormonal değişikliklere yol açmakta, adaptasyon sonucu İUBG/SGA ortaya çıkmaktadır. Beyin gelişimi de bu değişikliklere ikincil olumsuz etkilenir (184, 219). Beyin gelişimi esnasında nöronal belirteçlerde, hücre siklus ve enerji döngüsü belirteçlerinde miktar olarak değişiklikler gözlenmektedir. Yapılmış yayınlarda SGA bebeklerin frontal lob N-acetylaspartate (NAA)/kolin ve NAA/kreatinin oranlarının AGA bebeklere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Bu metabolik değişikliklerin SGA bebeklerdeki bozulmuş beyin fonksiyonları ile ilişkili olabileceği düşünölmektedir (220).

Nörogelişimi tarama amacıyla ölkemizde Denver II Gelişimsel Tarama Testi, Ankara Gelişim Envanteri (AGTE) gibi testler, ileri değerlendirmede ise yaygın olarak Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği III kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda nörogelişimi Bayley III ile değerlendirdik.

Savchev ve arkadaşları (221) term SGA ve AGA bebeklerle yaptıkları çalışmada bebeklerin nörogelişimlerini Bayley-III testi ile değerlendirmiş, SGA grubun AGA gruba göre bilişsel, dil, motor ve uyumsal alanlarda geri olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda ilgi çekici olarak ağır SGA grupta tüm alanlarda bileşik puan ortalamaları orta SGA gruptan daha yüksekti. Bununla beraber gruplar arasında bileşik puanlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bilişsel alanda 3. persentil altı grubun bileşik puan ortalaması 93 ± 13 , 3-5. persentil arası grubun 88 ± 14 ve 6-9. Persentil arası grubun 95 ± 12 idi ($p:0,486$). Dil alanında ağır SGA grubun bileşik puan ortalaması 98 ± 26 iken orta SGA grubun 87 ± 14 , hafif grubun ise 94 ± 15 idi ($p:0,309$). Beklentimiz $<3.$ persentil grupta bileşik puanların düşük olması yönündeydi ancak anlamlı bir fark saptayamadık. Bayley ile değerlendirilen hasta sayımızın az olması, persentil gruplarına dağılımın benzer olmaması bu durumu açıklayabilir.

Bayley yapılan olgular perinatal dönem morbiditeleri açısından incelendiğinde %5,9'unun ($n=2$) YDYBÜ'de yatışı esnasında sepsis sebebiyle intravenöz antibiyotik tedavisi almış olduğu göröldü. Bu olguların motor bileşik puan ortalaması 85 ± 4 iken sepsis tedavisi almayanların ortalaması 91 ± 11 idi ($p: 0,396$). Bu durum sepsis tedavisi sebebiyle hastanede daha uzun süre yatışa ve gelişim basamaklarının geri kalmış olmasına ikincil olabilir. Dil ve bilişsel alanlarda puan ortalamaları sepsis tedavisi almış ve almamış olanlarda anlamlı farklılık göstermemekteydi. Olguların hiçbirisininin yatış esnasında mekanik ventilasyon, inotrop veya diyaliz ihtiyacı olmamıştı. On olguda (%29,5) indirekt hiperbilirubinemi sebebiyle fototerapi alma öyküsü mevcuttu. Fototerapi alan grupta almayanlara göre Bayley-III bilişsel, dil ve motor kompozit puan ortalamaları daha düşük saptandı (sırasıyla $89\pm 12 / 95\pm 13$, $90\pm 24 / 94\pm 14$, $88\pm 12 / 91\pm 10$). İstatistiksel

analiz sonucu fototerapi alan ve almayan grupta Bayley bileşik puanları arasında anlamlı fark saptanmadı (bilişsel bileşik için p: 0,212 / dil bileşik için p: 0,232 / motor bileşik için p: 0,237).

Intrauterin büyüme geriliğinin olumsuz sonuçlarının 1 yaşına kadar süren yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığını ve bu durumun da nörogelişimsel gerilikle ilgili olabileceğini ileri süren bir başka çalışmada preterm İUBG ve AGA bebeklere düzeltilmiş bir yaşta beyin görüntülemesi yapılmış, SGA bebeklerin temporal ve insular lob hacimleri ile bu bölgelerdeki gri cevher miktarında AGA bebeklere göre azalma tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada Bayley-III ile nörogelişimsel olarak değerlendirilen SGA bebeklerin AGA bebeklere göre puanları daha düşük bulunmuştur (222).

Tacheuci ve arkadaşları (223) term SGA bebekleri büyüme yakalaması durumuna göre nörodavranışsal açıdan değerlendirmiş, SGA bebeklerin kontrol AGA gruba göre gelişimlerinin daha geri olduğunu, aynı zamanda büyümeyi yakalayamayan SGA grubun hem AGA hem de büyüme yakalaması yapan SGA bebeklere göre nörogelişimlerinin daha geride olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda büyüme yakalaması kontrol muayenesinde vücut ağırlığı persentilinin 10'un üzerinde olması olarak kabul edildi. Düzeltilmiş olarak ortalama 13.ayda ağır SGA bebeklerin %71,4'ünün, orta SGA bebeklerin %87,5'inin ve hafif SGA bebeklerin %52,6'sının büyümeyi yakaladığı görüldü. Bununla beraber büyüme yakalaması açısından persentil grupları arasında anlamlı fark görülmedi (p:0,205). Bayley testinde hiçbir puan türünde büyümeyi yakalayan SGA bebeklerle yakalayamayanlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda ilginç olarak dil alanında alınan puanlar doğum şekli ile ilişkili bulundu. Dil alanında 84 ve üzeri puan alan bebeklerin %91,3'ü sezaryen ile doğmuştu. 71-84 arası puan alan riskli grupta ise sezaryen yüzdesi %45,5 idi. Yani sezaryenle doğan bebekler normal yolla doğanlara göre dil alanında anlamlı olarak yüksek puan almıştı (p:0,007). Literatürde doğum şeklinin bebeğin nörogelişimi üzerine etkisini inceleyen yayınlar mevcuttur. 2017 yılında Japonya'dan yayınlanan bir çalışma 26 haftanın altında doğan bebeklerin doğum şeklinin nörogelişim üzerindeki etkilerini 3 yaşında değerlendirmiştir. Bu çalışmada 1435 sezaryen ile doğan bebek ile 795 vajinal yolla doğan bebek Bayley III eşdeğeri olarak nitelenen

Kyoto Psikolojik Gelişim Skalası'ndan benzer puanlar almıştır (sırasıyla 78,2/78,1), gruplar arası nörogelişimsel gerilik açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,177) (224). Bir diğer çalışmada ise sezaryen ile doğumun gestasyonel haftaya bağlı olarak nörogelişimi etkilediği bildirilmiştir. 38 hafta altında doğan bebeklerde öğrenme güçlüğü, gelişim geriliği, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar açısından belirgin risk artışı görülmüştür (225). Deoni ve arkadaşlarının (226) üç farklı kohortta Diffüzyon Tensor MRG ile vajinal ve sezaryen doğumun beyin gelişimi üzerine etkilerini incelediği çalışma nöronal bağlantılar ve beyaz madde yapısındaki farklılıkları ortaya koymuştur. Bu çalışmada kohort 1'de vajinal yolla ve sezaryen ile doğan 14 günlük bebekler, kohort 2' de vajinal yolla ve sezaryenle doğmuş olan 8 yaşındaki çocuklar ve kohort 3'te vajinal yolla ve sezaryenle doğan 3 aylıktan 5 yaşa kadar izlenen çocuklar yer almaktadır. Kohort 1'de sezaryen ile doğan bebeklerde yaygın beyin bölgelerinde beyaz madde gelişiminde belirgin azalma ve fonksiyonel beyin bağlantılarında düşme görülmüştür. Kohort 2'de gruplar arası gri madde hacmi veya beyaz madde bütünlüğü açısından bir farklılık saptanmamıştır. Kohort 3'te ise sezaryenle ve vajinal yolla doğan bebekler arasında beyaz madde miyelinizasyon yolları açısından önemli farklılıklar bulunmuştur. Buna göre sezaryenle doğan bebeklerin miyelin miktarı azalmıştır ancak yaşla miyelinlenme normale dönmektedir. Bizim çalışmamızda sezaryenle doğan bebeklerin dil alanında daha iyi performans göstermeleri literatürle uyumsuzluk göstermektedir. Çalışmamızda incelediğimiz grup SGA bebekler olduğu için burada karıştırıcı faktörlerin yer almış olabileceğini ve vaka grubu küçük olduğu için bu faktörleri ayırt edememiş olabileceğimizi düşündük.

Uzun dönem nörogelişimsel sonuçlarla ilgili pek çok yayın SGA bebeklerin riskli olduğuna işaret etmektedir. Bununla birlikte persentil gruplarına göre nörogelişimi inceleyen bir yayına rastlamadık. Biz üç ayrı persentil grubuna bölüp Bayley testi ile değerlendirdiğimiz bebeklerde nörogelişimsel anlamda bir farklılık saptamadık. Bu duruma <3. persentil ve 3-5. persentil gruplarında Bayley testinde çok yüksek performans gösteren iki olgu neden olmuş olabileceği gibi bir diğer neden Bayley testi yaptırmayı kabul eden aile sayısının yeterli olmaması olabilir.

Sonuç olarak literatürde <3. persentil altı SGA bebeklerin "ağır" SGA olarak ifade edildiğine sıklıkla rastlanırken 3-9. persentil arası SGA bebekler için net bir

ifade kullanılmamaktadır. Yine 3-9. persentil aralığı perinatal morbiditeler ve ileri dönem nörogelişimsel problemler ile mortalite riski açısından birbirinden farklı pek çok SGA bebeği kapsayan geniş bir aralıktır. Buna ek olarak literatürde alt sınır için 3. persentil yerine 5. persentili kabul eden çalışmalar da mevcuttur. Tanımlama ve sınıflandırmadaki bu belirsizlik farklı tedavi ve takip yaklaşımı gerektiren farklı persentillerdeki SGA bebekleri aynı kefeye koymaktadır. Biz çalışmamızda 3-9. persentil aralığında 5. persentili yeni bir risk persentili olarak belirledik ve buna göre 6-9. persentil aralığını hafif, 3-5. persentil aralığını orta ve <3. persentili ağır olarak sınıflandırdık. Yaptığımız istatistiksel incelemelerde bu üç grubun demografik verileri ve perinatal dönem komplikasyonları arasında farklılıklar saptadık. Buna göre 4. persentildeki bir SGA bebek ile 7. persentildeki bir SGA bebeğin sepsis, NEK, MV ihtiyacı ve mortalite oranları aynı şekilde değerlendirilmemeli, SGA bebekler riskleri birbirinden farklı spesifik gruplara bölünerek ele alınmalı, tedavi ve takipleri buna göre planlanmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Eylül 2017-Eylül 2018 tarihleri arasında Hacettepe Üniversite Hastanesinde doğan ve major konjenital anomalisi olmayan 117 SGA bebek çalışmaya alındı. Ağır SGA (<3 persentil) grubu 26, orta SGA (3-5 persentil) grubu 22 ve hafif SGA (6-9 persentil) grubu 69 hastadan oluşmaktaydı. Olguların 73'si kız, 44'ü erkek bebektir. Bebeklerin ortalama persentilleri $5,14 \pm 4,28$ idi.
2. Beşinci dakika Apgar skoru ortalaması $9,75 \pm 0,56$ iken ağır SGA grupta $9,46 \pm 0,83$ saptandı. Gruplar arası 5.dakika Apgar skoru ortalamaları anlamlı olarak farklı bulundu ($p:0,026$).
3. Ağır SGA grubun antenatal steroid alma sıklığı %42,3 ile diğer gruplara kıyasla anlamlı ölçüde yüksekti ($p:0,001$).
4. Hipoglisemi görülme sıklığı açısından persentillere ($p:0,509$) ve doğum haftalarına ($p:0,900$) göre gruplar arasında fark bulunmadı.
5. Sepsis sıklığı ağır SGA gruptan hafife doğru gidildikçe anlamlı derecede azalmaktaydı ($p:0,039$). Sepsise giren bebeklerin %60'ının gerçek persentilleri ≤ 5 idi. ROC analizi ile sepsis için eşik değer 6. persentil alındığında duyarlılık %60, özgüllük %64 olarak hesaplandı.
6. NEK görülme sıklığı arasında ağır, orta ve hafif SGA grupları arasında anlamlı fark saptandı ($p:0,021$) ROC analizi ile NEK için 5. persentil %100 duyarlılık, %67 özgüllüğe sahipti.
7. Persentil arttıkça transfüzyon ihtiyacında anlamlı azalma görülmekteydi ($p:0,006$), hafta olarak bakıldığında transfüzyon ihtiyacı yüzdeleri <28 hafta bebeklerde %100, 28-33 haftalık bebeklerde %33,3 ve ≥ 34 haftalık bebeklerde %3,1 hesaplandı ($p<0,001$). ROC analizi ile transfüzyon gereksiniminde 5. persentil için duyarlılık %75 ve özgüllük %68,6 olarak hesaplandı.

8. MV ihtiyacı olan hastaların %81,8'i (n=9) prematüreydi. Ortalama doğum haftası $29,45 \pm 3,35$ idi. Hastaların %81,8'inin gerçek persentilleri 5. persentil ve altındaydı. SGA bebeklerde doğum ağırlığı persentili arttıkça mekanik ventilasyon ihtiyacında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma görüldü (p:0,015). ROC analizi ile mekanik ventilasyonu öngörmeye 5. persentilin duyarlılığı %72,7 iken özgüllüğü %67,9 idi.
9. İnotrop ihtiyacı olan bebeklerin ortalama doğum haftaları $28,55 \pm 3,04$ hafta iken inotrop ihtiyacı olmayan bebeklerin doğum haftası ortalaması $37,19 \pm 2,43$ idi (p<0,001). Doğum kiloları açısından bakıldığında inotrop ihtiyacı olan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı $735,55 \pm 407,4$ iken olmayanların kilo ortalaması $2249,9 \pm 484,6$ gr idi (p<0,001). İnotrop kullanmış 9 bebekten 8'i (%88,9) ≤ 5 . persentil idi. İnotrop kullanımı gerektiren dirençli hipotansiyon görülme sıklığında persentil grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu (p:0,009). ROC analizi ile inotrop kullanımı için 6. persentilde duyarlılık %88,9 ve özgüllük %63 görüldü.
10. Ağır, orta ve hafif SGA gruplarında diyaliz ihtiyacı sıklığı sırası ile %3,8, %9,1, %0 bulundu (p:0,057). Doğum haftası olarak incelendiğinde diyaliz ihtiyacı sıklığı <28 hafta %66,7, 28-33 haftalar arası %5,6 ve ≥ 34 haftada %0 idi (p<0,001).
11. Doğum kilosu persentili arttıkça hastanede kalış günü azalmaktaydı. Hastanede yatış gün ortalaması açısından üç grubun arasında anlamlı fark saptandı (ağır SGA'dan hafife doğru sırasıyla $18,73 \pm 29,72$ gün / $9,59 \pm 12,01$ gün / $6,78 \pm 8,92$ gün p:0,020).

12. Mortalite açısından persentil grupları arasında anlamlı farklılık görüldü (p:0,014).
13. Kontrol muayenesi yapılma zamanı ortalama $12,82 \pm 2,19$ ay idi. Kontrolde vücut ağırlığı ortalaması tüm grupta $9,02 \pm 1,15$ kg olup persentil grupları arasında önemli fark saptanmadı (p:0,326). Kontrol baş çevresi ortalaması $45,2 \pm 1,55$ cm bulundu (p:0,496).
14. Bayley-III testi yapılan hastaların 24'ü kız (%70,6), 10'u erkekti (%29,6). Bebeklerin ortalama doğum haftaları $38,21 \pm 1,34$ hafta idi. Hiçbir grupta prematüre doğum öyküsü yoktu. Bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları $2438 \pm 275,3$ gram idi (p:0,023). Tüm bebeklerin doğum kilosu persentili ortalama $5,44 \pm 3,30$ idi (p<0,001).
15. Düzeltilmiş olarak ortalama 13. ayda ağır SGA bebeklerin %71,4'ünün, orta SGA bebeklerin %87,5'inin ve hafif SGA bebeklerin %52,6'sının büyümeyi yakaladığı görüldü (p:0,205).
16. Ağır SGA grupta tüm alanlarda bileşik puan ortalamaları orta SGA gruptan daha yüksekti. Bununla beraber gruplar arasında bileşik puanlar açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bilişsel alanda 3. persentil altı grubun bileşik puan ortalaması 93 ± 13 , 3-5. persentiller arası grubun 88 ± 14 ve 6-9. persentiller arası grubun 95 ± 12 idi (p:0,486). Dil alanında ağır SGA grubun bileşik puan ortalaması 98 ± 26 iken orta SGA grubun 87 ± 14 , hafif grubun ise 94 ± 15 idi (p:0,309). Ölçek puanlar açısından gruplar arası farklılık izlenmedi.
17. Dil alanında puanlar doğum şekli ile ilişkili bulundu. 84 ve üzeri puan alan bebeklerin %91,3'ü sezaryen ile doğmuştu. 71-84 arası puan alan riskli grupta ise sezaryen yüzdesi %45,5 idi. Yani sezaryenle doğan bebekler normal yolla doğanlara göre dil alanında anlamlı olarak yüksek puan almıştı (p: 0,007).

7. KAYNAKLAR

1. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction – part 1, *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(24): 3977–3987.
2. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, Editors. *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999.
3. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, Stevens GA, Blencowe H, Silveira MF et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with INTERGROWTH-21st standard: analysis of CHERG datasets [Internet]. 2017.[Erişim tarihi: 3 Mayıs 2019]. Erişim adresi: <https://www.bmj.com/content/bmj/358/bmj.j3677.full.pdf>
4. De Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr.* 1998; 52 Suppl 1:5.
5. Albu AR, Anca AF, Horhoianu VV, Horhoianu IA. Predictive factors for intrauterine growth restriction. *J Med Life.* 2014;7(2):165–171.
6. Monk D, Moore GE. Intrauterine growth restriction-genetic causes and consequences. *Semin Fetal Neonat Med.* 2004;9(5):371–378.
7. Tenovuo A. Neonatal complications in small-for-gestational age neonates. *J. Perinat. Med.* 1988;16: 197-202.
8. Madeleneau D, Buffat C, Mondon F, Grimault H, Rigourd V, Tsatsaris V, et al. Transcriptomic analysis of human placenta in intra-uterine growth restriction. *Pediatr Res.* 2015;77(6):799–807.
9. Hasthi UR, Ashwani N, Kumar CS, Chejeti SR. Morbidity and Mortality Patterns in Small for Gestational Age versus Appropriate for Gestational Age Preterm Neonates Admitted in Level II Neonatal Intensive Care Unit: A Observational Study. *Int J Sci Stud.* 2017;4(10):133-136.
10. Dey A, Ahmed F, Mannan M, Saha L, Barua C, Mahmood C. Small for Gestational Age Babies: Morbidity and Immediate Outcome in a Tertiary Care

- Hospital - A Prospective Study. *Bangladesh Journal of Child Health* 2007; 31(1-3): 1-7.
11. McCowan LM, Harding JE, Stewart AW. Customised birthweight centiles predict SGA pregnancies with perinatal morbidity. *BJOG*. 2005;112(8):1026–1033.
 12. Drougia A, Giapros V, Hotoura E, Papadopoulou F, Argyropoulou M, Andronikou S. The effects of gestational age and growth restriction on compensatory kidney growth. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 142–148.
 13. Ludvigsson JF, Lu D, Hammarstrom L, Cnattingius S, Fang F. Small for gestational age and risk of childhood mortality: A Swedish population study. *PLoS Med* 15(12): e1002717.
 14. Brady JM, Barnes-Davis M, Poindexter BB. The high-risk infant. Kliegman R, St Geme J, Blum NJ, Shah S, Tasker R, Wilson KM, Editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
 15. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(5): 758-762.
 16. Froen JF, Gardosi JO, Thurmann A, Francis A, Stray-Pedersen B. Restricted fetal growth in sudden intrauterine unexplained death. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004; 83(9): 801-807.
 17. Von Beckerath AK, Kollmann M, Rotky-Fast C, Karpf E, Lang U, Klarithsch P. Perinatal complications and long-term neurodevelopmental outcomes of infants with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:130.e1-6.
 18. Walker DM, Marlow N. Neurocognitive outcome following fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008; 93:F322-325.
 19. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999; 340(16):1234-1238.
 20. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population based study. *J Pediatr* 2003; 143(2):186-191.

21. Padidela RN, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. *Indian Pediatr.* 2003;40(11):1063-1068.
22. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966;37(3):403-408.
23. Lin CC, Su SJ, River LP: Comparison of associated high risk factors and perinatal outcome between symmetric and asymmetric fetal intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164(6):1535-1542.
24. Platz E, Newman R: Diagnosis of IUGR: traditional biometry. *Semin Perinatol.* 2008; 32(3):140-147.
25. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998;152(12):1225-1231.
26. Hei M, Lee SK, Shah PS, Jain A. Outcomes for symmetrical and asymmetrical small for gestational age preterm infants in Canadian tertiary NICUs. *Am J Perinatol.* 2015;32(8):725-732.
27. Alberry M, Soothill P: Management of fetal growth restriction. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92: F62-67.
28. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): population based cohort study. *BMJ.* 2005;331(7525):1113-1117.
29. Black RE. Global Prevalence of Small for Gestational Age Births. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2015; 81: 1-7.
30. Bernstein PS, Divon MY. Etiologies of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40(4): 723-729.
31. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzini G, Nicola S, Colonna L, Iasci A. Maternal high-risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. *Early Hum Dev.* 1994; 38(1):35-43.
32. Odegard R, Vatten L, Nilsen S, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 2000; 96(6):950-955.

33. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998; 105: 1011-1017.
34. Doctor B, O'Riordan M, Kirchner H, Shah D, Hack M. Perinatal correlates and neonatal outcomes of small for gestational age infants born at term gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 185(3):652-659.
35. Cnattingius S, Haglund B, Kramer M: Differences in late fetal death rates in association with determinants of small for gestational age fetuses: population based cohort study. *BMJ.* 1998; 316(7143):1483-1487.
36. Robinson J, Moore V, Owens J, McMillen C. Origins of fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*2000; 92: 13-19.
37. Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. Maternal age and adverse pregnancy outcome: a cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42(6): 634–643.
38. Poon LC, Karagiannis G, Staboulidou I, Shafiei A, Nicolaides KH. Reference range of birth weight with gestation and firsttrimester prediction of small-for-gestation neonates. *Prenat Diagn* 2011; 31(1): 58–65.
39. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced materna age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol.* 2006; 23(5): 325–328.
40. Ishii M, Yamauchi T, Matsumoto K, Watanabe G, Taya K, Chatani F. Maternal age and reproductive function in female Sprague–Dawley rats. *J Toxicol Sci* 2012; 37(3): 631–638.
41. Naeye R. Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1983; 61(2): 210–216.
42. Kajanoja P, Widholm O. Pregnancy and delivery in women aged 40 and over. *Obstet Gynecol* 1978; 51(1): 47–51.
43. Lang JM, Cohen A, Lieberman E. Risk factors for small-for-gestational-age birth in a preterm population. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166(5):1374-1378.
44. Fuentes-Afflick E, Hessol N, Perez-Stable E. Maternal birthplace, ethnicity, and low birth weight in California. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1998; 152(11): 1105-1112.

45. Alexander GR, Kogan MD, Himes JH, Mor JM, Goldenberg R. Racial differences in birth weight for gestational age and infant mortality in extremely-low-risk US populations. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 1999; 13: 205-217.
46. Collins JW, David RJ: Racial disparity in low birth weight and infant mortality. *Clin Perinatol*. 2009; 36(1): 63-73.
47. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark R. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude, and gender. *Pediatrics* 2000; 106(2): E1-6.
48. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Becroft DM, Pattison NS, Glavish N, et al. Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(4):369-375.
49. Hughes K, Tan NR, Lun KC. Low Birthweight of Live Singletons in Singapore, 1967–1974. *Int J Epidemiol*. 1984;13(4):465-471.
50. Kramer M, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(3): 194-210.
51. Nordentoft M, Lou H, Hansen D, Nim J, Pryds O, Rubin P, et al. Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. *Am J Public Health*. 1996; 86(3): 347-354.
52. Bernstein I, Plociennik K, Stahle S, Badger GJ, Secker-Walker R. Impact of maternal cigarette smoking on fetal growth and body composition. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183(4):883-886.
53. Lieberman E, Gremy F, Lang JM, Cohen AP: Low birth weight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health* 1994; 84(7):1127-1131.
54. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:b1081.
55. Li C, Windsor R, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA*. 1993; 269(12): 1519-1524.

56. Walsh R, Lowe J, Hopkins P: Quitting smoking in pregnancy. *Med J Aust.* 2001; 175(6):320-323.
57. Pastrakuljic A, Derewlany L, Koren G. Maternal cocaine use and cigarette smoking in pregnancy in relation to amino acid transport and fetal growth. *Placenta.* 1999; 20(7): 499-512.
58. Andres R, Day M. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol.* 2000; 5(3): 231-241.
59. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* 1997;7(7):498–508.
60. Yang Q, Witkiewicz BB, Olney RS, Liu Y, Davis M, Khoury MJ, et al. A case-control study of maternal alcohol consumption and intrauterine growth retardation. *Ann Epidemiol.* 2001;11(7):497–503.
61. Chiaffarino F, Parazzini F, Chatenoud L, Ricci E, Sandretti F, Cipriani S, et al. Alcohol drinking and risk of small for gestational age birth. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(9):1062-1066.
62. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *N Engl J Med.* 1989;320(12):762–768.
63. Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *J Urban Health.* 2008;85(6):858-873.
64. Godfrey K, Robinson S, Barker D, Osmond C, Cox V. Maternal nutrition in early and late pregnancy in relation to placental and fetal growth. *BMJ.* 1996; 312(7028): 410-414.
65. Wen SW, Zhou J, Yang Q, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M. Maternal exposure to folic acid antagonists and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *CMAJ.* 2008;179(12):1263–1268.
66. Neggers Y, Goldenberg R, Tamura T, Cliver SP, Hoffman HJ. The relationship between maternal dietary intake and infant birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997; 165: 71-75.
67. Ghidini A. Idiopathic fetal growth restriction: a pathophysiologic approach. *Obstet Gynecol Surv.* 1996; 51(6): 376-382.

68. Scholl T, Hediger M. Weight gain, nutrition, and pregnancy outcome: findings from the Camden study of teenage and minority gravidas. *Semin Perinatol.* 1995; 19(3): 171-181.
69. Jameson S. Zinc status in pregnancy: the effect of zinc therapy on perinatal mortality, prematurity, and placental ablation. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 678: 178-192.
70. Shah D, Sachdev H. Effect of gestational zinc deficiency on pregnancy outcomes: summary of observation studies and zinc supplementation trials. *Br J Nutr.* 2001; 85(52): S101-108.
71. Mathews F, Yudkin P, Neil A. Influence of maternal nutrition on outcome of pregnancy: prospective cohort study. *BMJ.* 1999; 319(7206):339-343.
72. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CH, Margetts BM, Jackson AA, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth: Pune Maternal Nutrition Study. *J Nutr.* 2001;131(4):1217-1224.
73. Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, et al. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(5):F431-435.
74. Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. *Matern Child Health J.* 2014;18(6):1540-1551.
75. Iyengar GV, Nair PP. Global outlook on nutrition and the environment: meeting the challenges of the next millennium. *Sci Total Environ.* 2000; 249(1-3): 331-346.
76. Srivastava S, Mehrotra P, Srivastava SP, Tandon I, Siddiqui MK. Blood lead and zinc in pregnant women and their offspring in intrauterine growth retardation cases. *J Anal Toxicol.* 2001; 25(6): 461-465.
77. Hansen M, Bower C. The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19(4): 228-233.

78. Fowden AL, Ward JW, Wooding FPB, Forhead AJ, Constancia M. Programming placental nutrient transfer capacity. *J Physiol*. 2006; 572(1): 5-15.
79. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004; 127(5): 515-526.
80. Heinonen S, Taipale P, Saarikoski S. Weights of placentae from small-for-gestational age infants revisited. *Placenta*. 2001;22(5):399–404.
81. Zygmunt M. Placental circulation: clinical significance. *Early Pregnancy*. 2001;5(1):72–73.
82. Zygmunt M, Herr F, Münstedt K, Lang U, Liang OD. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2003;110 Suppl 1: 10–18.
83. Bjoro K. Vascular anomalies of the umbilical cord: I. Obstetric implications. *Early Hum Dev*. 1983;8(2):119–127.
84. Bjoro K. Gross pathology of the placenta in intrauterine growth retardation. *Ann Chir Gynaecol*. 1981;70(6): 316–322.
85. Djakovic A, Rieger L, Wirbelauer J, Kalla J, Dietl J. Severe foetal growth retardation in a patient with uterus bicornis, velamentous insertion and partial placental abruption in the 26th week of gestation—a case report. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2007;211(4):169–173.
86. Glinianaia S, Skjærven R, Magnus P. Birth weight percentiles by gestational age in multiple births: a population-based study of Norwegian twins and triplets. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79(6): 450-458.
87. Skjærven R, Gjessing H, Bakketeig L. Birth weight by gestational age in Norway. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000; 79(6): 440-449.
88. Devoe L, Ware D. Antenatal assessment of twin gestation. *Semin Perinatol*. 1995; 19(5): 413-423.
89. Benirschke K. The biology of the twinning process: how placentation influences outcomes. *Semin Perinatol*. 1995; 19(5): 342-350.
90. Lewi L, Gucciardo L, Huber A, Jani J, Van Mieghem T, Done E, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):511.e1–7.

91. Fox H, Sebire N. Pathology of the placenta. 3rd ed. China: Saunders Elsevier; 2007. Chapter 11, Infections and inflammatory lesions of the placenta; p.303–334.
92. Conroy AL, Silver KL, Zhong K, Rennie M, Ward P, Sarma JV, et al. Complement activation and the resulting placental vascular insufficiency drives fetal growth restriction associated with placental malaria. *Cell Host Microbe*. 2013;13(2): 215–226.
93. Cappelletti M, Giannelli S, Martinelli A, Cetin I, Colombo E, Calcaterra F, et al. Lack of activation of peripheral blood dendritic cells in human pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2013;34(1):35–41.
94. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn*. 2006; 26(5): 428–432.
95. Stipoljev F, Latin V, Kos M, Miskovic B, Kurjak A. Correlation of confined placental mosaicism with fetal intrauterine growth retardation. A case control study of placentas at delivery. *Fetal Diagn Ther*. 2001;16(1):4–9.
96. Boog G. Chronic villitis of unknown etiology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;136(1): 9–15.
97. Szentpeteri I, Rab A, Kornya L, Kovacs P, Brubel R, Joo JG. Placental gene expression patterns of endoglin (CD105) in intrauterine growth restriction. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2014;27(4): 350–354.
98. Szentpeteri I, Rab A, Kornya L, Kovacs P, Joo JG. Gene expression patterns of vascular endothelial growth factor (VEGF-A) in human placenta from pregnancies with intrauterine growth restriction. *J Matern-Fetal Neonatal Med*. 2013;26(10): 984–989.
99. Snijders RJ, Sherrod C, Gosden CM, Nicolaidis KH. Fetal growth retardation: associated malformations and chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(2):547–555.
100. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Malarvisy G, Po LU, Ratnam SS. Early asymmetric IUGR and aneuploidy. *J Obstet Gynaecol Res*. 1996;22(4): 365–370.

101. Soong YK, Wang TH, Lee YS, Chen CP, Chang CL, Ho SY, et al. Genome-wide detection of uniparental disomy in a fetus with intrauterine growth restriction using genotyping microarrays. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2009;48(2): 152–158.
102. Rochelson B, Kaplan C, Guzman E, Arato M, Hansen K, Trunca C. A quantitative analysis of placental vasculature in the third-trimester fetus with autosomal trisomy. *Obstet Gynecol.* 1990;75(1): 59–63.
103. Hendrix N, Berghella V. Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol.* 2008;32(3): 161–165.
104. Wallenstein MB, Harper LM, Odibo AO, Roehl KA, Longman RE, Macones GA, et al. Fetal congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a retrospective cohort study. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2012;25(6):662–665.
105. Balayla J, Abenheim HA. Incidence, predictors and outcomes of congenital diaphragmatic hernia: a population-based study of 32 million births in the United States. *J Matern-Fetal Neonatal Med.* 2014;27(14): 1438–1444.
106. Khoury MJ, Erickson JD, Cordero JF, McCarthy BJ. Congenital malformations and intrauterine growth retardation: a population study. *Pediatrics.* 1988;82(1): 83–90.
107. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr.* 1967;71(2): 159–163.
108. Figueras F, Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, management. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4): 288–300.
109. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol.* 2000;17(3): 131–135.
110. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The burden of malaria in pregnancy in malaria-endemic areas. *Am J Trop Med Hyg.* 2001;64(1): 28–35.
111. Walker PGT, ter Kuile FO, Garske T, Menendez C, Ghani AC. Estimated risk of placental infection and low birthweight attributable to *Plasmodium falciparum* malaria in Africa in 2010: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2014;2(8): e460–467.

112. Singh N, Singh MP, Wylie BJ, Hussain M, Kojo YA, Shekhar C, et al. Malaria prevalence among pregnant women in two districts with differing endemicity in Chhattisgarh, India. *Malar J.* 2012;11: 274.
113. Rogerson SJ, Grau Ge, Hunt NH. The microcirculation in severe malaria. *Microcirculation.* 2004;11(7): 559-576.
114. Priyadarshi A, Verge CF, Vandervliet L, Mackay D, Bolisetty S. Transient Neonatal Diabetes Mellitus followed by recurrent asymptomatic hypoglycaemia: a case report. *BMC Pediatr.* 2015;15: 200.
115. Divon, YM. Fetal growth restriction: Screening and diagnosis [Internet]. 2019 [Erişim tarihi: 4 Mayıs 2019]. Erişim adresi: <http://www.uptodate.com/home>
116. Berkley E, Chauhan SP, Abuhamad A. Doppler assessment of the fetus with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4): 300-308.
117. Berkowitz GS, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C, Walker B, Lahman EA, et al. Sonographic estimation of fetal weight and Doppler analysis of umbilical artery velocimetry in the prediction of intrauterine growth retardation: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(5): 1149-1153.
118. Ott WJ. Comparison of dynamic image and pulsed Doppler ultrasonography for the diagnosis of intrauterine growth retardation. *J Clin Ultrasound.* 1990;18(1): 3-7.
119. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 204: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol;* 2019.
120. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small for gestational age fetus. Green-top Guideline No. 31. London (United Kingdom): RCOG; 2013.
121. Amiel-Tison C. Neurological evaluation of the maturity of newborn infants. *Arch Dis Child.* 1968;43(227): 89-93.
122. Savchev S, Figueras F, Cruz-Martinez R, Illa M, Botet F, Gratacos E. Estimated weight centile as a predictor of perinatal outcome in small-for-gestational-age pregnancies with normal fetal and maternal Doppler indices. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;39(3): 299-303.

123. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(1):198-206.
124. Cnattingius S, Kramer MS, Norman M, Ludvigsson JF, Fang F, Lu D. Keep it in the family: comparing perinatal risks in small-for-gestational-age infants based on population vs within-sibling designs. *Int J Epidemiol.* 2018;48(1):297-306.
125. Hawdon JM, Weddell A, Aynsley-Green A, Ward Platt MP. Hormonal and metabolic response to hypoglycaemia in small for gestational age infants. *Arch Dis Child.* 1993;68(3 Spec No):269-273.
126. Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Willis DM, Usher RH. Impact of intrauterine growth retardation and body proportionality on fetal and neonatal outcome. *Pediatrics.* 1990;86(5):707-713.
127. Hakanson DO, Oh W. Hyperviscosity in the small-for-gestational age infant. *Biol Neonate.* 1980;37(1-2):109-112.
128. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1978;93(1):52-56.
129. Mouzinho A, Rosenfeld CR, Sanchez PJ, Risser R. Effect of maternal hypertension on neonatal neutropenia and risk of nosocomial infection. *Pediatrics.* 1992;90(3):430-435.
130. Gray PH, Rodwell RL. Neonatal neutropenia associated with maternal hypertension poses a risk for nosocomial infection. *Eur J Pediatr.* 1999;158(1):71-73.
131. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Fazzi E, Colonna L, Nicola S. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopmental outcome. *J Reprod Med.* 1995;40(3):209-215.
132. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr.* 2010;157(5):733-739.

133. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982;59(5):624-632.
134. Wennergren M, Wennergren G, Vilbergsson G. Obstetric characteristics and neonatal performance in a four-year small for gestational age population. *Obstet Gynecol.* 1988;72(4):615-620.
135. Malloy MH. Size for gestational age at birth: impact on risk for sudden infant death and other causes of death, USA 2002. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F473-478.
136. Kok JH, den Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(2):162-168.
137. Malin GL, Morris RK, Riley R, Teune MJ, Khan KS. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG.* 2014;121(5):515-526.
138. Griffin IJ, Lee HC, Profit J, Tancedi DJ. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol.* 2015 Jul;35(7):503-510.
139. Baer RJ, Rogers EE, Partridge JC, Anderson JG, Morris M, Kuppermann M, et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. *J Perinatol.* 2016;36(11):1008-1013.
140. Ray JG, Park AL, Fell DB. Mortality in Infants Affected by Preterm Birth and Severe Small-for-Gestational Age Birth Weight. *Pediatrics.* 2017;140(6): e20171881.
141. Manning FA. *Fetal Medicine: Principles and Practice.* 1st ed. Norwalk: Appleton and Lange;1995. Intrauterine growth retardation; p.307.
142. Garcia-Basteiro AL, Quinto L, Macete E, Bardaji A, Gonzalez R, Nhacolo A, et al. Infant mortality and morbidity associated with preterm and small-for-gestational-age births in Southern Mozambique: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017; 12(2): e0172533.

143. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and Mortality in Small for Gestational Age Infants at 22 to 29 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 2018;141(2): e20172533.
144. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk ML, Roze JC, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. 2011;127(4): e883-891.
145. Jensen EA, Foglia EE, Dysart KC, Simmons RA, Aghai ZH, Cook A, et al. Adverse effects of small for gestational age differ by gestational week among very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(2): F192-198.
146. Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics*. 1972;50(1):50-57.
147. Karlberg J, Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res*. 1995;38(5): 733-739.
148. Paz I, Seidman DS, Danon YL, Laor A, Stevenson DK, Gale R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child*. 1993;147(3): 337-339.
149. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics*. 2015;135(1): 126-141.
150. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52 Suppl 1:S54-58.
151. Stoknes M, Andersen GL, Dahlseng MO, Skranes J, Salvesen KA, Irgens LM, et al. Cerebral palsy and neonatal death in term singletons born small for gestational age. *Pediatrics*. 2012;130(6): e1629-1635.
152. Lohaugen GC, Ostgard HF, Andreassen S, Jacobsen GW, Vik T, Brubakk AM, et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr*. 2013;163(2): 447-453.
153. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics*. 2003;112(2): 301-307.

154. Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, Khan KS, Bhide A. Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(3): 267-275.
155. Christensen DL, Schieve LA, Devine O, Drews-Botsch C. Socioeconomic status, child enrichment factors, and cognitive performance among preschool-age children: results from the Follow-Up of Growth and Development Experiences study. *Res Dev Disabil.* 2014;35(7): 1789-1801.
156. Bickle Graz M, Tolsa J-F, Fischer Fumeaux CJ. Being small for gestational age: does it matter for the neurodevelopment of premature infants? A cohort study. *PLoS One.* 2015;10(5): e0125769.
157. Korzeniewski SJ, Allred EN, Joseph RM, Heeren T, Kuban KCK, O'Shea TM, et al. Neurodevelopment at age 10 years of children born <28 weeks with fetal growth restriction. *Pediatrics.* 2017;140(5): e2017069.
158. De Jesus LC, Pappas A, Shankaran S, Li L, Das A, Bell EF, et al. Outcomes of small for gestational age infants born at <27 weeks' gestation. *J Pediatr.* 2013;163(1):55-60.
159. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6: comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics.* 1996;98(6 Pt 1):1167-1178.
160. Fukuoka H. DOHaD (developmental origins of health and disease) and birth cohort research. *J Nutr Sci Vitaminol.* 2015;61(Suppl):S2–4.
161. Huang RC, Prescott SL, Godfrey KM, Davis EA. Assessment of cardiometabolic risk in children in population studies: underpinning developmental origins of health and disease mother–offspring cohort studies. *J Nutr Sci.* 2015;4: 1-8.
162. Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.* 2007;261(5):412–417.
163. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, Cnattingius S, Granath F, Norman M, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation.* 2008;117(3):405-410.

164. Bradley TJ, Potts JE, Lee SK, Potts MT, De Souza AM, Sandor GG. Early changes in the biophysical properties of the aorta in pre-adolescent children born small for gestational age. *J Pediatr.* 2010;156(3): 388-392.
165. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Hallan S, Iversen BM. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan;19(1):151-157.
166. White SL, Perkovic V, Cass A, Chang CL, Poulter NR, Spector T, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(2): 248-261.
167. Woods S, Riley P. A role for community health care providers in neonatal follow-up. *Paediatr Child Health.* 2006;11(5): 301-302.
168. Ballot DE, Ramdin T, Rakotsoane D, Agaba F, Davies VA, Chirwa T, et al. Use of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition, to Assess Developmental Outcome in Infants and Young Children in an Urban Setting in South Africa. *Int Sch Res Notices.* 2017: 1631760.
169. Gagnon SG, Nagle RJ. Comparison of the revised and original versions of the Bayley Scales of Infant Development. *Sch Psychol Int.* 2000;21(3):293-305.
170. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics.* 2005;115(6):1645-1651.
171. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g: 1992-1995. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154(7):725-731.
172. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(2):F134-140.
173. Lin M, Epport K, Azen C, Parkman R, Kohn DB, Shah AJ. Long-term neurocognitive function of pediatric patients with severe combined immune

- deficiency (SCID): pre- and post-hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *J Clin Immunol.* 2009;29(2):231-237.
174. Mekmullica J, Brouwers P, Charurat M, Paul M, Shearer W, Mendez H, et al. Early immunological predictors of neurodevelopmental outcomes in HIV-infected children. *Clin Infect Dis.* 2009;48(3):338-346.
175. Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J. The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicol Teratol.* 2008;30(2):96-106.
176. Enkelaar L, Ketelaar M, Gorter JW. Association between motor and mental functioning in toddlers with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil.* 2008;11(4):276-282.
177. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(4):352-356.
178. Acton BV, Biggs WS, Creighton DE, Penner KA, Switzer HN, Thomas JH, et al. Overestimating neurodevelopment using the Bayley-III after early complex cardiac surgery. *Pediatrics.* 2011;128(4):e794-800.
179. Albers CA, Grieve AJ. Test review: Bayley, N.(2006). Bayley scales of infant and toddler development—third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. *J Psychoeduc Assess.* 2007;25(2):180-190.
180. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, et al. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *J Perinatol.* 2018;38(8): 1093-1100.
181. Lyon MA. A comparison between WISC-III and WISC-R scores for learning disabilities reevaluations. *J Learn Disabil.* 1995;28(4):253-255.
182. Campbell JM, Brown RT, Cavanagh SE, Vess SF, Segall MJ. Evidence-based assessment of cognitive functioning in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol.* 2008;33(9):999-1020.
183. Vohr BR, O'Shea M, Wright LL. Longitudinal multicenter follow-up of high-risk infants: why, who, when, and what to assess. *Semin Perinatol.* 2003;27(4):333-342.

184. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr.* 2016;10: 67-83.
185. Calkins K, Devaskar SU. Fetal Origins of Adult Disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2011; 41(6): 158–176.
186. Breart G, Rabarison Y, Plouin PF, Sureau C, Rumeau-Rouquette C. Risk of fetal growth retardation as a result of maternal hypertension: preparation to a trial on antihypertensive drugs. *Dev Pharmacol Ther.* 1982;4 Suppl:116-123.
187. Usher R, McLean F. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr.* 1969;74(6): 901-910.
188. Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? *Am J Obstet Gynecol* 1998;178(4): 658-669.
189. Blomberg M, Birch Tyrberg R, Kjolhede P. Impact of maternal age on obstetric and neonatal outcome with emphasis on primiparous adolescents and older women: a Swedish Medical Birth Register Study. *BMJ Open.* 2014;4(11): e005840.
190. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13 Suppl 3:S2.
191. Lubchencho LO, Bald H. Incidence of hypoglycemia in new born infants classified by birth weight and gestational age. *Pediatrics.* 1971; 47(5) : 831-838.
192. Mishra PK, Sharma B. Hypoglycemia in newborn. A prospective study. *Indian Pediatr.* 1977; 14(2) : 129-135.
193. Bhat MA, Kumar P, Bhansali A, Majumdar S, Narang A. Hypoglycemia in small for gestational age babies. *Indian J Pediatr.* 2000;67(6):423-427.
194. Kumar TJ, Vaideeswaran M, Seeralar AT. Incidence of hypoglycemia in newborns with risk factors. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(5):1952- 1955.
195. Ketteringham RC, Austin BR. Induced hyperglycemia at delivery. *Am J Obstet Gynaecol.* 1939; 37(6): 1000-1008.

196. Singhi S. Maternal glucose infusion and risk of hypoglycemia in term infants [MD thesis]. Chandigarh: PGIMER; 1988.
197. Mejri A, Dorval VG, Nuyt AM, Carceller A. Hypoglycemia in term newborns with a birth weight below the 10th percentile. *Paediatr Child Health*. 2010;15(5):271-275.
198. Rajan S, Srikumar S, Tosh P, Kumar L. Effect of lactate versus acetate-based intravenous fluids on acid-base balance in patients undergoing free flap reconstructive surgeries. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2017;33(4): 514–519.
199. Thomas RM, Linch DC. Identification of lymphocyte subsets in the newborn using a variety of monoclonal antibodies. *Arch Dis Child*. 1983;58: 34–38.
200. Wirbelauer J, Thomas W, Rieger L, Speer CP. Intrauterine growth retardation in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation is associated with low white blood cell counts. *Am J Perinatol*. 2010;27(10):819–824.
201. Olearo E, Oberto M, Oggè G, Botta G, Pace C, Gaglioti P, et al. Thymic volume in healthy, small for gestational age and growth restricted fetuses. *Prenat Diagn* 2012;32(7): 662–667.
202. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol*. 2000;17(4):187–192.
203. Zaw W, Gagnon R, da Silva O. The risk of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1273–1277.
204. Kurscheid T, Holschneider AM. Necrotizing enterocolitis (NEC). Mortality and long-term results. *Eur J Pediatr Surg*. 1993;3(3): 139–143.
205. Mendez-Figueroa H, Truong VT, Pedroza C, Chauhan Suneet P. Morbidity and Mortality in Small-for-Gestational-Age Infants: A Secondary Analysis of Nine MFMU Network Studies. *Am J Perinatol*. 2017;34(4): 323–332.
206. Nuntnarumit P, Yang W, Bada-Ellzey HS. Blood pressure measurements in the newborn. *Clin Perinatol*. 1999;26(4): 981-996.
207. Spinazzola RM, Harper RG, de Soler M, Lesser M. Blood pressure values in 500- to 750-gram birthweight infants in the first week of life. *J Perinatol*. 1991;11(2):147-151.

208. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25 weeks. *Am J Perinatol.* 2007;24(2): 107-115.
209. Watkins AM, West CR, Cooke RW. Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birthweight infants. *Early Hum Dev.* 1989;19(2):103-110.
210. Dizon S, Hoffman SB. Postnatal blood pressure in the preterm small for gestational age neonate. *J Neonatal Perinatal Med.* 2018;11(4): 371-377.
211. Ho J. Mortality and morbidity of the small for gestational age (SGA) very low birth weight (VLBW) Malaysian infant. *Singapore Med J.* 2001;42(8): 355-359.
212. Martens SE, Rijken M, Stoelhorst GMSJ, van Zwietenb PHT, Zwinderman AH, WitaIs JM, et al. Is hypotension a major risk factor for neurological morbidity at term age in very preterm infants? *Early Hum Dev.* 2003;75(1-2): 79–89.
213. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL , Reiss I , Jorch G, et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med.* 1999; 27(6): 484-489.
214. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MMK, Yee W, et al. Neonatal Outcomes of Small for Gestational Age Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2012;29(2):87–94.
215. Katz J, Lee A.C.C, Kozuki N, Black RE. Mortality risk among term and preterm small for gestational age infants. Embleton, N.D, Katz J, Ziegler EE, Editors. *Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small.* Basel: Karger; 2015.
216. Altman M, Edstedt Bonamy AK, Wikstrom AK, Cnattingius S. Cause-specific infant mortality in a population-based Swedish study of term and post-term births: the contribution of gestational age and birth weight. *BMJ Open.* 2012;2(4): e001152.
217. Xu H, Simonet F, Luo ZC: Optimal birth weight percentile cut-offs in defining small or large-for-gestational-age. *Acta Paediatr.* 2010; 99(4): 550–555.

218. Grantham-McGregor SM. Small for gestational age, term babies, in the first six years of life. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(Suppl 1): S59-64.
219. Hill JM, Agoston DV, Gressens P, McCune SK. Distribution of VIP mRNA and two distinct VIP binding sites in the developing rat brain: relation to ontogenic events. *J Comp Neurol.* 1994;342(2):186-205.
220. Story L, Damodaram MS, Allsop JM, McGuinness A, Patel A, Wylezinska M, et al. Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):483.e1-8.
221. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, et al. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(2):201-206.
222. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, et al. Differential effects of intrauterine growth restriction on brain structure and development in preterm infants: a magnetic resonance imaging study. *Brain Res.* 2011;1382: 98-108.
223. Takeuchi A, Yorifuji T, Nakamura K, Tamai K, Mori S, Nakamura M, et al. Catch-Up growth and neurobehavioral development among full-term, small-for-gestational-age children: A nationwide Japanese population-based Study. *J Pediatr.* 2018;192: 41-46.e2.
224. Kimura T, Takeuchi M, Imai T et al. Neurodevelopment at 3 Years in Neonates Born by Vaginal Delivery versus Cesarean Section at <26 Weeks of Gestation: Retrospective Analysis of a Nationwide Registry in Japan. *Neonatology.* 2017;112:258–266
225. Chen G, Chiang WL, Shu BC, Guo YL, Chiou ST, Chiang TL. Associations of caesarean delivery and the occurrence of neurodevelopmental disorders, asthma or obesity in childhood based on Taiwan birth cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(9): e017086.
226. Deoni SC, Adams SH, Li X, Badger TM, Pivik RT, Glasier CM, et al. Cesarean Delivery Impacts Infant Brain Development. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(1): 169-177.