

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

**GEBELİK HAFTASINA GÖRE SİMETRİK VE ASİMETRİK
BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN
NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Seçil BABUÇCUOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

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

**GEBELİK HAFTASINA GÖRE SİMETRİK VE ASİMETRİK
BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN
NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Seçil BABUÇCUOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hasan Tolga ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, eğitimime yaptığı katkılardan dolayı ve tez danışmanım olarak her zaman destekçim olan hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Hasan Tolga Çelik'e,

Eğitimim süresince ve tez yazımı aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Murat Yurdakök ve Prof Dr Şule Yiğit'e,

Beraber çalıştığım çocuk gelişim uzmanı Gökçe Özdemir'e,

Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Elif Nursel Özmert'e

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

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum pek çok şey paylaştığım sevgili asistan arkadaşlarıma, her zaman güleryüzlü olan özellikle Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi ekibi olmak üzere tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan sevgili ailem Mehmet Babuçcuoğlu, Yüksel Babuçcuoğlu ve Pelin Babuçcuoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seçil Babuçcuoğlu
Eylül, 2018

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Fakültemiz tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.
(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)
- Tezimin/Raporumun 30.06.2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.
(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)
- Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.
- Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

(İmza)

Öğrencinin Adı SOYADI

Sade İdrisoglu

ÖZET

Babuçcuoğlu S. 2018. Gebelik Haftasına Göre Simetrik ve Asimetrik Büyüme Geriliği Olan Geç Prematüre Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçlarının Karşılaştırılması

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

Amaç:

Gebelik haftasına göre büyüme geriliği olan yenidoğanlar doğumdan sonra birçok riskle karşı karşıyadırlar. Bu bebeklerin aynı zamanda nörodavranışsal anormallikleri de olabilir. Okul çağı ve yetişkin döneme geldiklerinde büyüme ve gelişmelerinde olumsuz sonuçlarla karşılaşma eğiliminde olurlar.

Simetrik SGA bebekler daha az hücre sayısına sahip oldukları için postnatal süreçte de gelişimleri daha az olur ve hayatları boyunca da öyle kalır. Diğer taraftan asimetrik olanların hücre sayısının normal olması nedeniyle büyümeyi yakalama olasılıkları daha yüksektir. Biz de çalışmamızda geç preterm simetrik ve asimetrik SGA bebeklerin düzeltilmiş 18-24. ayda Bayley-III testi ile dil, motor, bilişsel becerilerini ve genel gelişimlerini değerlendirmeyi, nörogelişimsel prognoza etki eden faktörleri belirlemeyi ve simetrik ve asimetrik SGA'lar arasındaki farkları incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı ve Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı'nda Ocak 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Hastanemizde Ocak 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında 34 hafta sıfır günden 36 hafta 6 güne kadar 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. Bu bebekler simetrik SGA (hem vücut ağırlığı hem baş çevresi 10. persentilin altında) ve asimetrik SGA (sadece vücut ağırlığı 10. persentilin altında,) olarak iki gruba ayrıldı. Simetrik

SGA grubunda 14, asimetrik SGA grubunda 16 hasta olmak üzere toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Tüm olgulara psikomotor gelişimlerini değerlendirmek amacıyla düzeltilmiş 18-24. ayda vakaları bilmeyen bir çocuk gelişim uzmanı tarafından Bayley-III testi uygulandı.

Bulgular:

Dil ($p:0,044$) ve motor ($0,031$) alanlarda Bayley-III ortalama bileşik puanları asimetrik SGA bebeklerde anlamlı ölçüde daha yüksekti. Bilişsel alanda ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ($p:0,127$).

İfade edici dil alanında asimetrik grubun puan ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0,008$).

İnce motor becerilerde asimetrik grubun puan ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0,004$).

Hipotezimiz ile uyumlu olarak simetrik SGA grubun asimetrik SGA grubuna göre dil ve motor alanlarda sonuçları daha kötüydü.

Sonuç:

Bu çalışmada simetrik SGA bebeklerin asimetrik SGA bebeklere göre nörogelişimsel açıdan anlamlı ölçüde daha olumsuz sonuçları olduğu görüldü. Literatürde bu konuda yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu yüzden simetrik ve asimetrik SGA bebeklerin nörogelişimsel prognozlarını ve prognoza etki eden faktörleri belirlemek için, daha geniş bir grupta ve çok merkezli daha fazla sayıda çalışmalar yapılmasının gerektiğini, böylelikle riskli grubun erken dönemde tanınması ve mümkünse daha erken dönemde müdahale edilebileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: SGA bebek, asimetri, simetri, nörogelişim, Bayley-III

ABSTRACT

Babuçcuoğlu S. 2018. Neurodevelopmental outcomes in symmetric versus asymmetric small for gestational age late preterm infants

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

Aim:

Small for gestational age newborns face many risks after birth. These babies may also have neurobehavioral abnormalities. These infants tend to have poor growth and neurodevelopmental outcome when they reach the school age and adulthood. Symmetrical SGA babies have lesser number of cells and small cell size. On the other hand, those who are asymmetric are more likely to catch up because of the normal number of cells. We aimed to assess the language, motor, cognitive skills and general development and factors affecting the neurodevelopmental prognosis in symmetrical and asymmetrical SGA infants using the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III).

Material and methods:

The study was carried out in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics,,Division of Neonatology and Division of Developmental Pediatrics between January 2018 and June 2018. We recruited infants from the birth registry records born between January 2015 and November 2017, at 34^{0/7} to 36^{6/7} 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 two groups as symmetric SGA (both the birth weight and head circumference below the 10th percentile) and asymmetric (only weight below the 10th percentile) SGA. A total of 30 patients 14 in symmetrical and 16 in asymmetrical SGA groups were included to the study.

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

Results:

Median Bayley-III composite scores in the language ($p:0,044$) and motor ($0,031$) domains were significantly higher in asymmetrical SGA infants. In the cognitive domain no significant difference was found between the two groups ($p:0,0127$).

Expressive language scores were significantly lower in symmetrical SGA infants ($0,008$).

Fine motor scores were significantly lower in symmetrical SGA infants ($0,004$).

Conclusion:

In this study, we found that symmetrical SGA infants have worse neurodevelopmental outcomes than asymmetrical SGA infants. The number of subject in this study is very limited. We therefore think that multicenter studies with larger groups should be carried out to determine prognosis in symmetrical and asymmetrical SGA infants and the factors affecting the prognosis in this way, it will be possible to recognize the high risk group in the early period and to intervene in the earlier period.

Keywords: SGA infant, symmetry, asymmetry, neurodevelopment, Bayley-III

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Geç Preterm Tanımı	3
2.2. Geç Preterm Doğum Sıklığını Artıran Risk Faktörleri	3
2.3. Geç Preterm Doğan Bebeklerin Sorunları.....	4
2.3.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YDGT).....	5
2.3.2. Beslenme Güçlüğü.....	5
2.3.3. Hipoglisemi.....	6
2.3.4. Hipotermi	7
2.3.5. Hiperbilirubinemi	8
2.3.6. Hastaneden Taburculuk, Tekrar Başvuru ve Yatış	9
2.3.7. Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT)	10
2.3.8. Respiratuar Distres Sendromu (RDS).....	10
2.3.9. Apne.....	11
2.3.10. Neonatal Pnömoni	11
2.3.11. Neonatal Sepsis.....	12
2.3.12. Nekrotizan Enterokolit (NEK).....	13
2.4. Geç Preterm Bebeklerde Görülebilen Nörolojik Problemler	15
2.4.1. Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu (GKB).....	16
2.4.2. Bilişsel Problemler.....	16
2.4.3. Görme Problemleri	16
2.4.4. İşitme Sorunları	17

2.4.5. Nörodavranışsal inceleme.....	17
2.5. SGA Bebek.....	18
2.5.1. SGA ve İUBG Tanımı:	18
2.5.2. İUBG Sınıflandırma:	19
2.5.3. Asimetrik / Simetrik SGA Bebekler Arasındaki Farklılıklar:	20
2.5.4. Sıklık.....	21
2.5.5. Geç Preterm Doğum ve SGA Arasındaki İlişki.....	21
2.5.6. SGA doğan bebeklerin gelişimsel risk faktörleri.....	22
2.5.7. SGA ile ilişkili Komplikasyonlar	29
2.5.8. SGA Bebeklerde Görülebilen Nörogelişimsel Sorunlar	30
2.5.9.Yüksek Riskli Bebek İzlemi	31
2.5.10. Bayley-III (Bebek Gelişim Ölçeği) Testi	33
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	35
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54
8. EKLER.....	80
Ek.1. Çalışma vaka kayıt formu	80
Ek.2. Etik Kurul Onay Formu	82

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AGA	Gestasyon haftasına göre uygun doğum ağırlıklı bebekler (Appropriate for gestational age)
AGTE	Ankara Gelişim Tarama Envanteri
aPL	Antifosfolipid antikor
ATA	Antitiroid antikor
BBGÖ	Bayley Bebek Gelişim Ölçeği
CPAP	Contnous Positive Airway Pressure
EMR	Erken membran rüptürü
GH	Gestasyon haftası
GKD	Gelişimsel koordinasyon bozukluğu
HİE	Hipoksik-iskemik ensefalopati
IGF	Insulin-like growth factor
IGFBP	Insulin-like growth factor binding protein
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
İVK	İntraventriküler kanama
Kr	Kreatinin
LGA	Gestasyon haftasına göre ağırlığı büyük bebekler (Large for gestational age)
MR	Mental retardasyon
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	Manyetik rezonans spektroskopisi
NAA	N-acetylaspartate
NEK	Nekrotizan enterokolit
NICHD	Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development)
PAF	Platelet aktive edici faktör
PPHT	Persistan pulmoner hipertansiyon
RDS	Respiratuar distres sendromu
ROP	Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity)

SGA	Gestasyon haftasına göre ağırlığı küçük bebekler (Small for gestational age)
SLE	Sistemik lupus eritematozus
SS	Standart sapma
VIP	Vasoactive intestinal polypeptide
WISC-	Weschler's intelligence scale-revised
YB	Yakalama büyümesi
YDGT	Yenidoğanın geçici takipnesi
YDYBÜ	Yenidoğan yoğun bakım ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. SGA bebeklerde görülen problemler.....	18
Tablo 2. Olguların demografik ve laboratuvar verileri.....	38
Tablo 3. Olguların simetrik ve asimetrik dağılımı.....	40
Tablo 4. Simetrik / Asimetrik SGA Bayley skorları.....	42
Tablo 5. Olguların Bayley sınıflandırması	44



1. GİRİŞ ve AMAÇLAR

Normal gebelik süresi 38 ile 42 hafta arasında kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından preterm doğum gebeliğin 37. haftası tamamlanmadan ya da annenin son adet tarihinin ilk gününden itibaren 259 gün tamamlanmadan gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır (1). Gebeliğin 34^{0/7}-36^{6/7} haftaları arasında doğan bebekler geç preterm olarak adlandırılmaktadır (2). Gebeliğin 37^{0/7}-38^{6/7} haftalar arasında doğan bebekler için ise erken term terimi kullanılmaktadır (3).

Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm doğumların yaklaşık %10'u preterm doğumlar oluştururken, bunların da %70'i geç preterm doğumlardır (4).

British Columbia Perinatal Database Registry verileri kullanılarak yapılan bir çalışmada geç preterm bebeklerde term bebeklere göre koryoamniyonit, hipertansiyon, diyabet, trombofili, erken membran rüptürü gibi anneye ait risk faktörlerinin daha sık olduğu gösterilmiştir (5).

Geç pretem bebekler term bebeklerle karşılaştırıldığında doğumda hastane yatışları sırasında daha yüksek morbidite, ilk bir yaşta hastaneye daha sık yatış ve uzun dönemde nörogelişimsel gerilik açısından daha yüksek risk altındadırlar (6).

Gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı (SGA) tanımlaması kesitsel çalışmalardan (prenatal ve postnatal) temel alır, doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması ya da toplumun büyüme grafiğine göre iki standart sapmanın (SS) altında olmasıdır (7).

Gebelik haftasına göre SGA olan bebeklerdeki büyüme geriliği hem baş çevresi hem vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise simetrik, sadece bir parametre çoğunlukla da vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise asimetrik olarak sınıflandırılır (8).

Gebelik haftasına göre SGA olan bebekler çoğunlukla hafif ya da ağır bilişsel ve nörogelişimsel anormallikler geliştirme eğilimindedirler. Simetrik SGA bebekler daha az hücre sayısına sahip oldukları için postnatal süreçte de gelişimleri daha az olur ve hayatları boyunca da öyle kalırlar. Diğer taraftan asimetrik olanların hücre sayısının normal olması nedeniyle büyümeyi yakalama olasılıkları daha yüksektir.

Bebeklerin ve çocukların nörogelişimsel değerlendirmelerini yapmak, prognozlarını belirlemek ve tedaviye erken başlamak amacıyla bazı testler

kullanılmaktadır. Bu testlerden bir tanesi de Bayley (Bebek Gelişim Ölçeği) testidir. 1993 yılında revize ve restandardize edilerek Bayley-II testi olarak adlandırılmıştır (9). Son olarak da zihinsel gelişim, alıcı dil, ifade edici dil, ince motor ve kaba motor alanlarındaki değerlendirmeleri içerecek şekilde düzenlenip Bayley-III testi adını almıştır (10).

Çalışmamıza dahil olan bebekler içerisinde simetrik ve asimetrik SGA bebekler şeklinde iki farklı grup oluşturuldu ve bu bebeklere hastanemiz Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı tarafından düzeltilmiş yaşlara göre 18-24. aylarında Bayley (Bebek Gelişim Ölçeği) III testi uygulandı.

Yaptığımız literatür taramasında, asimetrik ve simetrik SGA doğan geç preterm bebeklerin nörolojik gelişimlerini Bayley-III testi ile değerlendiren herhangi bir araştırmaya rastlamadık. Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile simetrik ve asimetik SGA olan geç preterm bebeklerin uzun dönem (düzeltilmiş 18-24. aylarda) nörolojik gelişimlerini Bayley-III testi ile değerlendiren ilk klinik çalışmadır.

Çalışmamız sonucunda simetrik SGA olan bebeklerin nörogelişimsel açıdan asimetrik SGA olan bebeklere göre farkını ortaya koymayı ve bu bebeklere uygun nörogelişimsel izlem programı oluşturmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geç Preterm Tanımı

Gebeliğin 34^{0/7}-36^{6/7} haftaları arasında doğan bebekler için “geç preterm”, “sınırdaki term”, “marjinal preterm”, “orta derecede preterm”, “minimal preterm”, “hafif preterm” gibi birçok terim kullanılmaktadır (11). Aslında preterm, term ve postterm kavramlarının her biri gebelik haftası ve gününe göre ayrı tanımlanması gereken terimlerdir. “Preterm” terimi annenin son adet tarihinin son gününden itibaren 37 gebelik haftasından önce (259. gün) gerçekleşen doğum için kullanılmaktadır. “Term” annenin son adet tarihinden sonra 38. (260. gün) ve 42. (294. gün) gebelik haftaları arasından gerçekleşen doğum için kullanılmaktadır. “Postterm” ise son adet tarihinden sonra 43 hafta (295. gün) sonra gerçekleşen doğum için kullanılmaktadır. Geç preterm bebekler 34^{0/7}-36^{6/7} hafta arasında doğan, term bebeklerden fizyolojik ve metabolik olarak daha immatür olan bebeklerdir. Dolayısıyla, mortalite ve morbidite açısından term bebeklere göre daha yüksek risk altındadırlar (12). Mortalite ve morbidite riskinin artması, term bebeklere göre daha farklı değerlendirme ve yaklaşım gerektirmesi nedeni ile 2005 yılında yapılan bir panelde Uluslararası Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (National Institute of Child Health and Human Development/NICHHD) tarafından bu bebekler için daha önce kullanılan “sınırdaki term” tanımının geç preterm olarak değiştirilmesinin daha uygun olduğu düşünülmüştür (13).

Bu bebekler term bebeklere göre sarılık, dehidratasyon, beslenme güçlüğü gibi nedenlerle yenidoğan döneminde hastaneye daha çok başvurumaktadırlar (14). Anne sütü ile beslenen bebeklerde ise bu sıklık azalmaktadır (15).

2.2. Geç Preterm Doğum Sıklığını Artıran Risk Faktörleri

2016 yılında tüm preterm doğumların %70’ten fazlası geç preterm olarak gerçekleşmiştir (16). Aslında son yıllardaki preterm doğum sayısındaki artış geç preterm doğum sayısındaki artıştan kaynaklanmaktadır (17).

Son onyılıda geç preterm doğum sıklığındaki artışın nedeni tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Üreme teknolojisindeki gelişmeler sayesinde çoğul gebeliklerin sayısındaki artış geç preterm doğum sıklığındaki artışın nedenlerin bir

tanesi olabilir (18). Bir başka hipotez ise obstetri bilimindeki gelişmelerin daha iyi gebe izlemi ve tıbbi girişim-tedavi olanakları sağlamasıdır. Bu sayede ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği (İUBG), fetal anomali, intrapartum asfiksi gibi riski olan fetuslar daha erken saptanır ve bu fetuslar daha çok 34-36 haftalar arasında doğar. Örneğin 1989 ve 2003 yılları arasında elektronik fetal izlem ve prenatal ultrasonografi (USG) kullanımı sırası ile %68.1'den %85.4'e ve %47.6'dan %67'ye çıkmıştır.

İleri anne yaşı preterm doğum riskini artıran faktörlerdendir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 40 yaş ve üstündeki kadınlarda 30-34 yaş arası kadınlara (referans grup) göre preterm doğum sıklığının anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. Benzer şekilde 35-39 yaş arasındaki kadınlarda da 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum daha sık bulunmuştur. Aynı zamanda 20-24 yaş arası kadınlarda da preterm doğum sıklığı referans gruba göre artmış olarak bulunmuştur (19).

Yine son yıllarda doğum indüksiyonu ve sezaryen doğum sıklığının artması da geç preterm doğum sıklığının artmasının nedenlerinden sayılabilir. 1996 ve 2003 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD tüm gebelik haftaları için sezaryen doğum sıklığı artmış olup en yüksek artış %33 ile 32-36 gebelik haftaları arasında doğan bebeklerde görülmüştür. Bunu 28-32 hafta arasında doğan ve postterm bebekler sırasıyla %25 ve %23 ile takip etmiştir. 2003'te 28-32 hafta arasında doğan bebeklerin yaklaşık yarısı, 32-34 gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin ise %37.3'ü sezaryen doğum ile dünyaya gelmiştir (20). Bu artışta tıbbi endikasyon dışında elektif nedenlerle vajinal doğum riskleri ile ilgili olarak hekimlerin sezaryene yönlendirmesi, annelerin endişeleri sonucu sezaryen doğum istemeleri gibi kişisel ve sosyal nedenler sorumlu tutulmaktadır (21).

2.3. Geç Preterm Doğan Bebeklerin Sorunları

Geç preterm bebeklerde term bebeklere göre erken ve tıbbi komplikasyonlar ile sosyal, davranışsal ve okul performansı gibi geç dönem komplikasyonları açısından artmış risk söz konusudur. Bu bebeklerde morbidite ve mortalite term bebeklere göre daha fazla görülmektedir (22). Yine bu bebeklerde RDS, apne, vücut sıcaklığını düzenleyememe, hipoglisemi, hiperbilirubinemi, kernikterus, nöbet, sepsis, beslenme güçlüğü gibi sorunlar da term bebeklere göre daha sık görülür (2).

Santral sinir sistemi ya da kardiyovasküler sistem anomalileri gibi konjenital malformasyonlar spontan ya da indüklenmiş preterm doğuma, mortalitenin artmasına neden olmaktadır (23).

2.3.1. Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YDGT)

Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT), diğer adıyla yaş akciğer sendromu term ve geç preterm bebeklerde erken dönemde respiratuar distrese neden olur. Fetal akciğer sıvısının temizlenememesi nedeni ile yenidoğanlarda görülen respiratuar distresin en sık nedenlerindendir (24). Natile ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada YDGT'nin %5.8 sıklıkla geç pretermelerde en sık görülen respiratuar distres nedeni olduğunu bildirmiştir (25). Genellikle 24-72 saat devam eden takipne ve solunum çabasında artma görülür. Göğüs radyografisinde interstisyumdaki sıvı nedeni ile diffüz parankimal infiltrasyon, interlobar fissürde sıvı ve plevral effüzyon görülebilir. Kan gazında genellikle hafif respiratuar asidoz ve hipoksi görülür. Destek tedavisi uygulanır. Oksijen ihtiyacı olabilir, alveoler gaz değişimine yardımcı olmak ve akciğerdeki sıvının rezorbe olması kolaylaştırmak için CPAP uygulanması gerekebilir. Genellikle kendiliğinden düzelir ve invaziv mekanik ventilasyona ihtiyaç olmaz.

Yenidoğanın geçici takipnesi (YDGT) için en sık görülen risk faktörleri 39. gebelik haftasından önce doğum, fetal distres, maternal sedasyon ve maternal diyabet olarak sıralanabilir. Anne eyleme girmeden 39 haftadan önce elektif sezaryen doğumdan kaçınılması respiratuar morbititelerin önlenmesi açısından oldukça önem taşımaktadır (26).

2.3.2. Beslenme Güçlüğü

Bilişsel gelişimi etkileyen faktörlerden bir tanesi de beslenmedir. Daha iyi beslenme ve beyin fonksiyonlarında iyileşme arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Çinko, demir, folat, iyot gibi elementlerin ve uzun zincirli yağ asitlerinin hücre çoğalması, DNA sentezi, nörotransmitter ve hormon metabolizması, beyindeki enzim sistemi üzerinde önemli etkileri vardır (27-31). Gebeliğin üçüncü trimesterinde ve erken postnatal dönemde beyin gelişimi hızlıdır, bu da erken dönemde beslenme yetersizliğinin olumsuz etkilerinin daha ağır olmasına yol açmaktadır (32).

Anne sütü ile beslenme özellikle prematüre bebekler olmak üzere bütün bebekler için ilk seçenek olmalıdır. Yüksek besin değeri, antienfektif, antienflamatuvar, antioksidan etkileri, bağırsakta normal floranın kolonizasyonunu sağlaması, uzun dönemde nörogelişimsel yararlı etkisi, erişkinlikte birçok kronik hastalık (obezite, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı gibi) riskini azaltıcı etkisi ile özellikle preterm bebekler için faydalı ve önemlidir (33).

Geç preterm bebeklerde oral yoldan beslenme için gerekli olan emme-yutma işlevi ile ilgili sorunlar yaşanabilmektedir. Uykuya meyilli olmaları, daha az kas gücü nedeni ile kolay yoruldukları için emme ve yutmada zorlanmaları nedeni ile term bebeklere göre oral yoldan beslenmeleri daha sorunlu olabilmektedir. Bunlara ek olarak sezaryen doğum sonrası annenin laktasyonunun gecikmesi ve anne bebek temasının gecikmesi nedeni ile bebeklerde vücut sıcaklığı düzensizliği, hipoglisemi, dehidratasyon, sarılık gibi geç pretermelerin yatkın olduğu sorunların görülme riski artmaktadır (34).

Bu risk faktörleri nedeni ile geç preterm bebeklerin anne sütü ile beslenebilmeleri için sağlık çalışanları ve aile bireyleri birlikte çalışarak anneyi desteklemeli ve bu konuda rehberlik yapmalıdırlar. Beslenme ilişkili morbidite ve mortaliteyi önlemek için yeterli ve etkin besleme sağlanmadan taburculuk yapılmamalı ve taburculuk sonrası ilk haftalarda yakın izlem yapılmalıdır (35).

2.3.3. Hipoglisemi

Antenatal dönemde anneden göbek kordonu yoluyla sürekli olarak sağlanan besin ve glukoz desteği doğumla birlikte ortadan kalkar. Bu nedenle prematüre ve geç preterm bebeklerin doğumdan sonra ilk bir saat içinde enteral ve/veya parenteral yolla beslenmeye başlanmaları gerekir. Aksi takdirde hipoglisemi riski ortaya çıkar. Yenidoğanlarda ve özellikle prematüre bebeklerde besin depoları yetersiz ve metabolizma immatür olduğu için hipoglisemi riski vardır. Bu nedenle bütün gebelik haftasındaki bebeklerde hipoglisemi ortaya çıkabilir. Metabolizmanın henüz gelişmemiş olması nedeniyle hipoglisemiye verilen metabolik yanıt yetersiz kalabilir (36).

Hipoglisemi sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır. Doğumdan sonraki ilk 12-24 saat içerisinde karaciğerde glukoneogenez ve ketogenezde görevli

olan enzim miktarı hızla artar. Bu nedenle hipogliseminin düzelmesi beklenir. Prematüre bebekler ise karaciğerdeki glikojenoliz ve yağ dokusu lipolizi, hormonal düzenleme, karaciğerdeki glukoneogenez ve ketogenez yetersiz olduğu için hipoglisemi açısından risk altındadır (37).

Preterm bebeklerde kan glukoz düzeyi doğumdan bir-iki saat sonra düşer ve metabolik yollar yeterli olmaz ya da ekzojen glukoz sağlanamazsa düşük kalmaya devam eder (38).

Amerikan Pediatri Akademisi'ne göre ilk dört saat arası geç preterm bebeklerde hipoglisemi için alt sınırı serum glukoz düzeyi sınırı 25 mg/dL, 4 saatten sonra 35 mg/dL kabul edilmekte, bebek semptomatik değilse iki kez enteral beslenmeden sonra hipoglisemi halen devam ediyorsa mutlaka intravenöz (iv) glukoz infüzyonu başlanması önerilmektedir. Semptomatik bebeklerde ise serum glukoz düzeyi 40 mg/dL'nin altında iv glukoz verilmelidir (39).

2.3.4. Hipotermi

Yenidoğanlarda hipotermi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre normal vücut sıcaklığı 36.5°C – 37.5°C arasında olmalıdır. Hipotermiyi ise hafif (36.0°C – 36.5°C), orta (32.0°C – 35.9°C) ve ağır (<32.0°C) olmak üzere üçe ayırmaktadır (40).

Yenidoğan bir bebeğin soğuğa verdiği cevap gebelik yaşı ile ilişkilidir. Bebeğin vücut ağırlığı, vücut yapısı, kahverengi ve beyaz yağ dokusu miktarı ve dağılımı, hipotalamusun maturasyonuna göre değişmektedir (41). Kahverengi yağ dokusu oluşumu, maturasyonu ve metabolizmasında görevli prolaktin, leptin, norepinefrin, triiyodotironin, kortizol gibi hormonların miktarı term bebekte en üst düzeydedir (42).

Vücut sıcaklığı yalıtımında görevli olan beyaz yağ dokusu miktarı geç preterm bebeklerde daha azdır. Kahverengi yağ dokusundan da term bebekler kadar ısı üretemezler. Ayrıca prematüre bebeklerin yüzey alanları term bebeklere göre daha geniş olduğu için vücut sıcaklıklarını kaybetmeye daha yatkındırlar (43).

Hipotermiyi önlemek için doğum odasında bebek kurulanmalı, ısıtılmalı, anne ile ten teması sağlanmalı, aile bilinçlendirilmelidir (44).

2.3.5. Hiperbilirubinemi

Yenidoğanların yaklaşık % 8-10'unda hiperbilirubinemi görülmektedir. Yaşamın ilk haftasında total bilirubin düzeyinin yaşa göre 95. persentalin üzerinde olması hiperbilirubinemi olarak tanımlanır (45).

Yenidoğan döneminde en sık tedavi ve değerlendirme gerektiren klinik durumdur (46). Aynı zamanda taburculuk sonrası hastaneye tekrar yatış gerektiren en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır (47).

Newman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada geç preterm bebeklerde term bebeklere göre 20 mg/dL'nin üzerindeki bilirubin düzeyi görülme sıklığı yaklaşık sekiz kat fazla bulunmuştur (48).

Yenidoğan sarılığında cilt ve sklerada sarı renk değişikliği görülür (49). İlk olarak yüzde ikterik görüntü ortaya çıkar, bilirubin düzeyi yükseldikçe vücut ve ekstremiteler de etkilenir. Bu durum yaşamın ilk haftasındaki yenidoğanlarda %50-60 sıklığında görülebilir (50).

Bilirubin aynı zamanda yenidoğanların metabolizmasında önemli bir antioksidandır (51). Ancak yüksek düzeylerde santral sinir sistemi üzerine toksik etkileri olabilir. Tedavi edilmediği takdirde uzun dönemde gelişimsel-davranışsal sorunlar ve kernikterus gibi olumsuz nörolojik sonuçlara neden olabilir (52).

Geç pretemlerde emme yeteneği term bebeklerdeki kadar iyi değildir ve yetersiz emmeye bağlı olarak bilirubinın enterohepatik dolaşımı artabilir. Bu nedenle sarılık görülme riski artar (53). Burada riski artıran faktör anne sütü değildir, tam tersine emzirmeye devam edilmesi gerekir.

Sarılığı olan yenidoğanların %5-10'unda hiperbilirubinemi için tedavi verilmesi (54). Sarılık aynı zamanda vücut ağırlığı, gebelik yaşı, erken membran rüptürü, maternal enfeksiyon ya da hastalık gibi faktörlere de bağlıdır (55).

İndirekt hiperbilirubinemi fototerapi ile kolayca tedavi edilebilir (56). Çift yönlü fototerapi tek yönlüye göre daha etkilidir (57). 15-20 cm mesafeden özel mavi ışıklı tüpler kullanılmalıdır (58). Fototerapinin daha etkili olabilmesi için ara verilmeden yapılması gerekir (59). Kan değişimi ve 3-5 gün süre ile 5 mg/kg fenobarbital kullanımı diğer tedavi seçenekleri arasındadır (60).

Aile yeterli beslenme eğitimi ve emzirme desteği almadan taburculuk yapılmamalı, öncesinde bebek sarılık açısından değerlendirilmelidir. Taburculuk

sonrası erken dönemde kontrole çağırarak sarılık, beslenme ve kilo alımı açısından değerlendirme yapmak hiperbilirubinemiye bağlı morbiditenin azaltılması açısından önemlidir (61).

2.3.6. Hastaneden Taburculuk, Tekrar Başvuru ve Yatış

Geç preterm bebeklerin term bebeklere göre hastanede yatış süreleri daha uzundur ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine (YDYBÜ) alınma açısından daha yüksek risk altındadır (62).

YDYBÜ'ye alınmayan geç preterm bebekler hastaneye yeniden yatış açısından en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Bhutani ve arkadaşları YDYBÜ'ye alınmayan geç preterm bebeklerin term bebeklere göre hiperbilirubinemi nedeni ile hastaneye yeniden yatış oranlarının iki-üç kat daha fazla olduğunu göstermiştir (63).

Escobar ve arkadaşlarının yaptığı büyük bir kohort çalışmasında 34. gebelik haftasında doğan bebeklerin %88, 35. gebelik haftasında doğan bebeklerin %54, 36. gebelik haftasında doğan bebeklerin %25, 37. gebelik haftasında doğan bebeklerin %12, 38 ve 40. gebelik haftaları arasında doğan bebeklerin ise % 2.6'sının YDYBÜ'ye alındığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada doğumdan sonraki iki hafta içerisinde tüm geç pretermilerin %4.4'ünün, 34. gebelik haftasından önce doğanların %3, 37. gebelik haftası ve sonrasında doğan bebeklerin ise %2 sıklığında tekrar hastane yatışı olduğu gösterilmiştir (64).

Geç preterm bebeklerin term bebeklere göre hastaneye yeniden yatış sıklığı daha fazladır. Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada 35 ve 37. gebelik haftası arasında doğan bebeklerin yenidoğan döneminde yeniden hastaneye yatışı 38 ve 40. gebelik haftaları arasında doğan bebeklere göre 1.7 kat daha fazla bulunmuştur (15).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yatış süresi daha kısa olan geç preterm bebeklerin yoğun bakım yatışı olan diğer tüm bebeklere göre yeniden yatış sıklığı daha fazladır. Altı büyük yenidoğan yoğun bakım ünitesi ile yapılan bir çalışmada 33 ve 36. gebelik haftaları arasında doğan ve hastanede yatış süresi dört günden kısa olan bebeklerin tüm preterm bebeklere göre hastaneye yeniden yatış sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yeniden yatış nedenleri %71 sıklığında sarılık, %20 sıklığında sepsis ve %16 sıklığında beslenme problemleri olarak sıralanmıştır (65).

Geç preterm bebekleri taburcu etmeden önce bu bebeklerin vücut sıcaklığı dengesi ve beslenme ile ilgili sorunları olmadığından emin olmak gerekir. Özellikle anne sütü ile beslenen bebekleri postnatal dördüncü-beşinci günlerde hiperbilirubinemi riski nedeni ile erken dönemde kontrole çağırmak tekrar hastane yatışını önlemek açısından önemlidir (66).

2.3.7. Persistan Pulmoner Hipertansiyon (PPHT)

Ağır solunum sıkıntısı ve siyanozu olan bir bebekte akla gelmesi gereken durumlardan bir tanesi de pulmoner hipertansiyondur. Doğumdan sonra uterin hayattaki pulmoner dolaşımın postnatal sürece uyum sağlayamaması sonucu gelişir. Pulmoner vasküler direnç artmıştır, bunun sonucu olarak azalmış pulmoner akım ve sağdan sola şant nedeni ile siyanoz görülür. Sistemik hipoksi ve metabolik asidoz görülebilir. Uygun ve yeterli ventilasyon desteği, sürfaktan, oksijen tedavisi, inhale nitrik oksit, sildenafil tedavisi gibi ilaç tedavileri gerekebilir; ağır vakalarda vücut dışında oksijenizasyon (EKMO) tedavisi gerekebilir (67).

Respiratuar distres sendromu ve inflamasyonun term bebeklere göre geç preterm ve erken term bebeklerde daha fazla görülmesi nedeni ile bu grubun PPHT açısından yüksek risk altında olduğu düşünülmektedir (68).

2.3.8. Respiratuar Distres Sendromu (RDS)

Solunum sorunları yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki en önemli yatış nedenlerindendir (69). Yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan term bebeklerin %15'si ve geç preterm bebeklerin %29'unda önemli solunumsal morbiditeler bulunmaktadır (70). Solunum sorunlarının en önemli nedenlerinden bir tanesi respiratuar distres sendromu (RDS)'dur. Preterm bebeklerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Sıklığı, doğum ağırlığı ve gebelik haftasıyla ters orantılı olarak artar (71). Gebelik haftası 28 haftadan küçük bebeklerde %60- 80, 32- 36. haftalar arasında %15- 30, 37 haftadan büyüklerde ise %5 sıklığında görülmektedir . Geç pretermelerde de solunum yetmezliğinin en önemli nedenlerinden bir tanesidir (72) .

Respiratuar distres sendromu, eski adıyla hiyalen membran hastalığı, esas olarak gelişmemiş akciğerdeki alveolar sürfaktan eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Esas olarak prematüre bebeklerin sorunudur. Ayrıca zamanında doğan diyabetik anne

bebeklerinde de sürfaktan yapımı bozukluğu nedeniyle görülebilmektedir. Sürfaktan eksikliği sonucu alveoler yüzey gerilimi artar, bu da mikroatelektaziler, akciğer hacminde azalma ve gaz değişiminde yetersizlik ve solunum yetersizliği ile sonuçlanır.

Klinik olarak hayatın ilk saatlerinde sıklıkla da doğumdan hemen sonra takipne, burun kanadı solunumu, inleme, subkostal, interkostal veya suprasternal çekilmeler, siyanoz ortaya çıkar.

Hastaların çoğunda oksijen ihtiyacı vardır. Ağır vakalarda sürekli pozitif havayolu basıncı (Continuous Positive Airway Pressure/CPAP) desteği, daha ağır vakalarda ise endotrakeal entübasyon, mekanik ventilasyon veya ekzojen sürfaktan tedavisi gerekebilir (73).

Radyografide diffüz granüler infiltrasyonlar ile karakterizedir. Patogeneğinde pulmoner ödem ve atelektaziler önemli bir rol oynamaktadır. Bunun sonucu olarak direk akciğer fimlerindeki tipik götünüm olan hava bronkogramları gelişir (74).

2.3.9. Apne

Premature apnesi, santral solunum kontrolünün henüz yeterince gelişmemiş olması nedeni ile ortaya çıkar. Toplam 20 saniyeden uzun süren solunum durması ya da bradikardi ya da oksijen saturasyonunun düşmesinin eşlik ettiği daha kısa süreli solunum durması olarak tanımlanır. Görülme sıklığı gebelik yaşı ile ters orantılı olarak artmaktadır (75).

Geç preterm bebeklerde term bebeklere göre daha sık görülmektedir, bunun nedeni santral sinir sisteminin yetersiz gelişimi olabilir (76). Karbondioksite karşı duyarlılığın azalması, pulmoner irritan reseptörlerin yetersiz olması, hipoksiye karşı baskılanmış solunum cevabı, larinksin uyarılmasına cevap olarak solunumsal inhibisyonun artmış olması ve üst havayolu anatomisinin kolaylıkla obstrükte olabilmesi ile ilişkilidir (77). Tedavisinde metilksantin grubu ilaçlar (kafein, teofilin) ve CPAP desteği kullanılır (78).

2.3.10. Neonatal Pnömoni

Yenidoğanlardaki akciğer enfeksiyonları bakteriyel, viral, fungal, spiroketal, protozoal kaynaklı olabilir. Transplasental geçiş, enfekte amniyotik sıvı aracılığı ile, annede kolonizasyon varsa doğum anında geçiş ile perinatal (konjenital) pnömoni ya

da hastane kazanımlı (nazokomiyal) pnömoni olarak görülebilir. Perinatal pnömoni en sık formudur ve doğumda kazanılır. Grup B streptokok (GBS) en sık görülen etken organizmadır. Sıklıkla rubella, sitomegalovirüs, adenovirüs, enterovirüsler, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, varisella zoster, human immunodeficiency virüs (HIV) gibi patojenler transplasental geçiş sonucu konjenital pnömoniye neden olur (79).

Bağışıklık sisteminin henüz gelişmemiş olması ve solunum sisteminin anatomik ve fizyolojik yapısı nedeni ile yenidoğanlar alt solunum yolu enfeksiyonu açısından yüksek risk altındadır. Respiratuar silyaların gelişmemiş olması ve pulmoner makrofajların sayısının az olması nedenleri ile patojenler solunum sisteminde tam olarak temizlenemezler. Özellikle prematürelerde olmak üzere yenidoğanlarda hücrel ve humoral bağışıklık sistemi yeterince gelişmemiştir (80).

Erken membran rüptürü (EMR), maternal enfeksiyon, prematürite perinatal pnömoni için risk faktörleri olarak sayılabilir. Klinik olarak solunum güçlüğü ve oksijen ihtiyacı görülür. Akciğer grafisinde genellikle diffüz parankimal infiltrasyon, hava bronkogramları ve lobar konsolidasyon görülür. Plevral effüzyonun eşlik ettiği vakalar da olabilir. Büyük çocukların aksine yenidoğanlarda pnömoni sepsisin bir komponenti olarak görülebilir, bu nedenle pnömoni saptanan semptomatik bebeklerde kan ve beyin omurilik sıvısı kültürü almak ve antibiyotik tedavisi başlamak gerekir. Hastane kazanımlı pnömonilerde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlamak gerekebilir (81).

2.3.11. Neonatal Sepsis

Neonatal sepsis hem zamanında doğan (term) hem preterm bebeklerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenleri arasındadır. Ateş, hipotermi, siyanoz ve apne gibi solunum sıkıntısı, beslenme güçlüğü, letarji, irritabilite, hipotoni, nöbet, kanama problemleri, abdominal distansiyon, sarılık gibi spesifik olmayan bulgular görülebilir. Kan ve diğer steril vücut sıvısı kültürleri alındıktan sonra hemen uygun antibiyotik tedavisine başlanması gerekir (82).

Zamanında doğan yenidoğanlar bakteriyel enfeksiyonlara daha çok ateş ile cevap verirken pretermiler özellikle ilk iki gün vücut sıcaklığı kontrolünü sağlamakta güçlük çektikleri için daha çok hipotermi ile cevap verir (83).

Başlangıç zamanına göre erken (yaşamın ilk üç günü içinde) ve geç (yaşamın ilk üç gününden sonra) başlangıçlı olmak üzere ikiye ayrılır (84). Antibiyotik seçimi ve etkeni belirleme ve geçiş açısından bu sınıflandırma önemlidir. Erken başlangıçlı sepsis yaşamın ilk üç gününde, daha çok intrapartum dönemde bakterilerin annenin genitoüriner sistemindeki etkenlerin vertikal geçişi ile ortaya çıkan sepsistir. Geç başlangıçlı sepsis ise yaşamın ilk 72 saatinden sonra postnatal dönemde kazanılan patojenlerin horizontal geçişi ile ortaya çıkan, daha sinsi seyirli olan sepsis şeklidir (85).

Erken neonatal sepsisin etyolojisinde en sık etken mikroorganizmalar grup B Streptokoklar ve gram (-) enterik basiller (*E. Coli*) iken, geç neonatal sepsiste en sık etken mikroorganizmalar koagulaz (-) stafilokoklar, *Staph. aureus*, kandida türleri ve gram (-) enterik basillerdir (86, 87).

2.3.12. Nekrotizan Enterokolit (NEK)

Nekrotizan enterokolit neonatal morbitide ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Yenidoğanların en sık gastrointestinal cerrahi endikasyonudur. Görülme sıklığı düşük gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile ters orantılı olarak artmaktadır (88). Esas olarak prematüre bebeklerin hastalığı olsa da term ve geç preterm bebeklerde de %7-15 arasında görülür. Sıklığı 1000 canlı doğumda 1-3 oranındadır, yenidoğan yoğun bakım ünitesi başvurularının %1-7.7'sini oluşturur. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde NEK sıklığı %6-7'dir. NEK sıklığı doğum ağırlığı 401-750 g olan prematürelerde %11.5, doğum ağırlığı 751-1000 g olan prematüre bebeklerde %9, doğum ağırlığı 1001-1250 g olan prematüre bebeklerde %6, doğum ağırlığı 1251-1500 g olan prematüre bebeklerde %4'tür. Ülkemizde prematüre ve zamanında doğan yenidoğan bebeklerde NEK sıklığını gösteren bir epidemiyolojik veri bulunmamaktadır (89).

Bağırsakların mukozal ya da transmural nekrozu ile karakterizedir. Patogenezinde prematürite, enteral beslenme, bakteriyel ürünler, intestinal iskemi gibi faktörlerin inflamatuvar kaskadı aktive etmesi sorumlu tutulmaktadır. Platelet aktive edici faktör (PAF) NEK patogenezinde rol oynayan primer mediyatördür (90). Ayrıca IL-1, IL-3, IL-6 ve TNF-alfa NEK'li hastalarda yüksek saptanan diğer mediyatörlerdir (91).

NEK için en önemli risk faktörü prematürite-immaturitedir (92). Preterm bebeklerdeki motilite, sindirim, absorbsiyon ve kan akımı düzenlenmesinin immatür olması intestinal hasar için risk oluşturmaktadır (93). Özellikle hiperosmolar mama ile enteral beslenme NEK için ikinci en önemli risk faktörüdür. Beslenmenin hacmi ve hızı, enteral beslenme ürününün osmolaritesi, enteral beslenme ve NEK ilişkisinde önemli olduğu düşünülen faktörlerdir (94). Bakteriyel kolonizasyon, intestinal iskemi, intestinal kan akımını etkilemesi ve oksijen radikal hasarı riskini artırması nedeni ile eritrosit transfüzyonu, intestinal perforasyona neden olabileceği için postnatal dönemde erken steroid kullanımı suçlanan diğer faktörlerdir (95, 96).

Klinik evreleme ilk defa Bell ve arkadaşları tarafından yapılmış, daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından radyolojik bulgular evrelendirmeye eklenmiştir (97). Tanıda klinik olarak NEK şüphesi varsa radyolojik ve laboratuvar bulgulardan faydalanılır. Beslenme güçlüğü, karın distansiyonu, kusma, karında palpasyonda duyarlılık, apne, solunum sıkıntısı, letarji, hipoglisemi, bradikardi, vücut sıcaklığı düzensizliği, genel durum bozukluğu gibi erken dönemde sepsis ile karışabilecek klinik bulgular görülebilir (98). Radyografide sıklıkla bağırsak duvarı ve retroperitonyumda intestinal hava ve portal vende gaz görünümü mevcuttur (99). Laboratuvar bulgusu olarak hipoglisemi veya hiperglisemi, lökositoz, nötropeni, trombositopeni, koagülasyon bozukluğu ve metabolik asidoz görülebilir (100).

Tedavi sıvı elektrolit dengesinin sağlanması, destek tedavi, enteral beslenmeye ara verilmesi, gastrik dekompresyon ve antibiyotik başlanması olarak sıralanabilir. Hastaların %20-40'ında perkütan drenaj ve cerrahi gerekebilir. Mortalite oranı hastalığın evresi ile doğru orantılı olmakla birlikte genellikle %10-30 arasında değişmektedir. Hayatta kalan hastalarda ise bağırsak striktürü, cerrahi geçirmiş hastalarda kısa bağırsak sendromu gibi morbiditeler görülebilir. Yenidoğanların gastrointestinal sisteminde normal mikrobiyotanın devamlılığı için anne sütü ile beslenme, erken dönemde anne sütünün olmaması durumunda enteral probiyotik desteği ile gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınma gibi koruyucu faktörler NEK sıklığını azaltmak açısından önemlidir (101).

2.4. Geç Preterm Bebeklerde Görülebilen Nörolojik Problemler

Literatürde çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin nörogelişimsel sonuçları ile ilgili birçok çalışma vardır. Geç preterm bebeklerin term bebeklerle benzer riskleri olduğu düşünüldüğü için son zamanlara kadar bu bebeklerin gelişimleri ile ilgili pek fazla bilgi edinilememiştir. Günümüzde ise bu bebeklerin beyin hasarı ve uzun dönem nörogelişimsel sonuçlar açısından risk altında olduğu konusundaki endişeler artmaktadır (102). İntraventriküler kanama (İVK), periventriküler lökomalazi (PVL), hipoksik etkilenme, hiperbilirübinemi, hipoglisemi ve enfeksiyon gibi birçok faktör beyin gelişimini etkileyerek olumsuz nörolojik sonuçlara neden olabilir (103).

Gebeliğin son ikinci yarısı beyin gelişimi için kritik önem taşır ve son haftalara kadar gelişimsel değişiklikler olur (104). Geç preterm bebeklerde beyin gelişimi tamamlanmadığı için doğuma yakın ve yenidoğan döneminde gelişen sorunlara bağlı olarak kolayca santral sinir sistemi hasarı ortaya çıkabilir.

Gebeliğin 34. haftasında beyin ağırlığı term bir bebeğin beyin ağırlığının %65'i kadardır. Dolayısıyla girus ve sulkus oluşumu henüz tamamlanamamıştır. Gebeliğin 34 ve 40. haftaları arasında korteks hacmi %50 artar ve beyin gelişiminin %25'i bu dönemde tamamlanır (105). Beyinde gri ve beyaz maddenin oranı da arttığı için bu dönem geç preterm bebekler için oldukça kritiktir. Oligodendrosit, glutamat, sitokin ve serbest radikal ilişkili beyaz madde hasarı görülebilir, aynı zamanda oksidatif stresi düzenleyen antioksidan mekanizmaların gelişimi tamamlanmamıştır. Sinaptogenez ve dendritik dallanma oluşsa da term bebeklere göre daha geridir (103).

Geç preterm bebeklerde term bebeklere göre İUBG, konjenital malformasyon görülme sıklığı daha fazladır (106). Aynı zamanda preeklampsi, diyabet, koryoamniyonit, madde kullanımı gibi yüksek riskli gebelikler de bu grupta daha fazladır (107). Bu faktörlerin de davranış ve nörogelişimsel sorunlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Chyi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada geç pretermilerin term bebeklere göre okula başladıkları zaman okuma ve matematik ile ilgili puanlamalarda daha geride kaldıklarını göstermiştir (108). Bir-yedi yaş arasında yapılan başka bir kohort çalışmasında ise geç preterm doğum öyküsü olan çocukların öğrenme yetenekleri, iletişim becerileri, fiziksel büyüme gibi alanlardaki sonuçlarının term doğan çocuklara göre daha geri olduğu gösterilmiştir (109).

2.4.1. Gelişimsel Koordinasyon Bozukluğu (GKB)

Amerikan Psikiyatri Birliği ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre gelişimsel koordinasyon bozukluğu motor koordinasyonda yetersizlik olarak tanımlanmaktadır (110). IQ skoru 70'in altında olan, öğrenme güçlüğüne neden olan nörolojik hastalığı olan ya da serebral palsi gibi hareket kısıtlılığı olan çocuklar bu tanımlamanın dışında bırakılmaktadır (111). Son yıllarda öğrenme güçlüğü ve dikkat eksikliği (112), sosyal, emosyonel, davranışsal anksiyete, depresyon (113), sosyal alanlarda yetersizlik (114) gibi medikal durumların GKB'ye eşlik edebileceği gösterilmiştir.

Gebeliğin 33. haftasından önce doğan 1662 ve kontrol grubu olarak 33-34 hafta arası doğan 245, 39-40 hafta arası doğan 332 çocuk ile yapılan bir çalışmada beş yaşına geldiklerinde 33. gebelik haftasından önce doğan grupta %41,4 hafif GKB, %3 orta GKB, 33-34 hafta arası doğan bebeklerde %30,8 hafif GKB, %0.5 orta GKB, 39-40 hafta arasında doğan bebeklerde ise %22 hafif GKB, %0.7 orta GKB geliştiği saptanmıştır (115).

2.4.2. Bilişsel Problemler

Geç preterm bebekler uzun dönem bilişsel ve sosyal problemler açısından risk altındadırlar (116). Talge ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada geç preterm bebeklerin altı yaşındayken dikkat ve davranış problemlerinin term bebeklere göre daha yüksek sıklıkta görüldüğünü, aynı zamanda IQ skorlarının daha düşük olduğunu göstermiştir (117).

Romeo ve arkadaşları ise düzeltilmemiş olarak 12. ve 18. aylarda yapılan Bayley-II Bebek Gelişim Ölçeği'nde bilişsel yeteneklerin geç pretermelerde termlere göre daha geri olduğunu (118), beş yaşındayken bakılan IQ skorlarında ise farklılık olmadığını belirtmiştir (119).

2.4.3. Görme Problemleri

Prematüritelik yenidoğan döneminde prematüre retinopatisine (ROP) neden olabilmektedir (120). Daha ileri yaşlarda çocukluk çağında ise myopi, hipermetropi, anizometropi, astigmatizm gibi görme kusurları görülebilir (121). Strabismus ve görme alanı azlığı da pretermelerde görülebilecek sorunlar arasındadır (122). Görme problemleri okul çağında motor ve bilişsel geriliklerle de ilişkilidir (123). Görme

sorunları sadece ileri derecede preterm bebeklerde görülmemektedir (124). Son trimesterde fetal beyin ile birlikte retina gelişiminin de hızla gerçekleştiği göz önüne alınırsa geç preterm bebeklerde de görme sorunları ortaya çıkabilir (103).

2.4.4. İşitme Sorunları

İşitme sorunları genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkisiyle görülebilmektedir. Dünya çapında işitme kaybının prevalansı 1000 canlı doğumda 2-3, yoğun bakım ünitesindeki bebeklerde ise % 2-4 arasındadır (125, 126).

Ailede işitme kaybı öyküsü, kraniyofasiyal anomali, konjenital işitme kaybı ile birlikte olan anomaliler, TORCH, CMV gibi konjenital enfeksiyonlar, çok düşük doğum ağırlığı (<1500 g), premature doğum öyküsü (<33 hafta), kan değişimi gerektiren ciddi hiperbilirubinemi, aminoglikozid ya da furosemid gibi ototoksik ilaç kullanımı, bakteriyel menenjit, beş günden uzun süren mekanik ventilasyon, yedi günden uzun süren yenidoğan yoğun bakım ünitesi yatışı öyküsü olması işitme kaybı için risk oluşturmaktadır (127, 128)

İşitme kaybının doğumdan sonraki ilk üç ay içerisinde saptanması etkili tedavi açısından önemlidir. İşitme kaybı erken dönemde saptanmaz ve tedavi edilmezse konuşma/dil gelişimi, bilişsel, emosyonel davranışlar ve akademik performans olumsuz yönde etkilenebilir (129).

2.4.5. Nörodavranışsal inceleme

Yüksek riskli yenidoğanlar için yapılan takip programları genellikle tüm gelişmiş ülkelerde benzerdir ve bu programlar preterm bebeklerdeki nörogelişimsel geriliğin erken tanı ve tedavisinde önemli rol oynar. Nörolojik muayene, gelişimsel ve tıbbi değerlendirmeler nörogelişimsel takibin önemli bileşenleridir. Standardize edilmiş nörolojik muayene yöntemlerinin uygulanması hekime tanı, hastalığın mekanizmasını anlama ve prognozu tahmin etme açısından yardımcı olur. Bu yöntemlerden en çok kullanılanları Amiel-Tison (130) ve Hammersmith (131) nörolojik muayene yöntemleridir. Bu muayeneler ile postür, tonus, hareket özellikleri, refleksler, duyuşsal ve davranışsal durumlar değerlendirilir.

2.5. SGA Bebek

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığında (SGA) doğan 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 aynı zamanda nörodavranışsal anormallikleri de olabilir (132).

Bu bebekler okul çağı ve yetişkin döneme geldiklerinde büyüme ve gelişmelerinde olumsuz sonuçlarla karşılaşma eğiliminde olurlar (133).

Simetrik SGA doğan bebekler daha az hücre sayısına sahip oldukları için postnatal süreçte de gelişimleri daha az olur ve hayatları boyunca da öyle kalır. Diğer taraftan asimetrik olanların hücre sayısının normal olması nedeniyle büyümeyi yakalama olasılıkları daha yüksektir (133).

SGA bebekler çoğunlukla hafiften ağıra kadar değişen düzeyde bilişsel ve nörogelişimsel anormallikler geliştirme eğilimindedirler. Bu çocuklarda gözlemlenen ortak problemler genellikle şunlardır (7). (Tablo-1):

Tablo 1. SGA bebeklerde görülen problemler

Fizik muayene bulgularında;	Bilişsel bulgularında;
• Büyüme geriliği • Belirgin motor ve minor nörolojik disfonksiyon • Serebral palsy	• Zihinsel yetersizlik • Davranışsal problemler (hiperaktif davranış değişikliği) • Bilişsel testlerde düşük skorlar • Okul başarısında düşüklük ya da özel eğitim ihtiyacı

2.5.1. SGA ve İUBG Tanımı:

Intrauterin büyüme geriliği (İUBG) ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) terimleri arasında farklılıklar vardır.

Normal yenidoğan malnutrisyon ve büyüme geriliği olmadan doğum ağırlığının gebelik yaşı, cinsiyet ve ırka göre Fenton eğrisinde 10. ve 90. persentiller arasında olması şeklide tanımlanır.

İntrauterin büyüme geriliği (İUBG); intrauterin dönemde fetal büyümenin belli bir ırk ve cinsiyete göre belirlenmiş büyüme potansiyelinin altında kalması olarak tanımlanır. Ultrasonografi ile tahmin edilen fetal vücut ağırlığı izlemine göre belirlenen bir tanımlamadır (133).

SGA tanımlaması ise kesitsel çalışmalardan (prenatal ve postnatal) temel alır ve bu tanım doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olması ya da toplumun büyüme grafiğine göre iki SS altında olmasıdır (134).

2.5.2. İUBG Sınıflandırma:

A. Preterm İUBG: 37 haftanın altında doğan ve SGA olan bebekler

B. Term İUBG: 37 ile 42 hafta arasında doğan ve SGA olan bebekler.

C. Postterm İUBG: 42 haftadan daha büyük doğan ve SGA olan bebekler.

D. SGA: Her sınıflamada farklı tanımlamalar olabilir. Bu sınıflandırmalar cinsiyet, ırk, genetik altyapı, çevresel faktörler örneğin deniz seviyesinden yükseklik gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. SGA yenidoğan, doğum ağırlığı aşağıdaki sapmalardan en az birini gösteren yenidoğan olarak tanımlanır (Referans olarak toplumun gestasyonel yaşa göre olan büyüme çizelgeleri esas alınır).

a) Gebelik yaşına göre ağırlığı 2 SS'dan daha düşük olanlar,

b) Gebelik yaşına göre ağırlığı %3'ün altında olanlar,

c) Gebelik yaşına göre ağırlığı %10'un altında olanlar.

SGA bebeklerdeki büyüme geriliği hem baş çevresi hem vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise simetrik, sadece bir parametre çoğunlukla da vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise asimetrik olarak sınıflandırılır.

E. AGA (Appropriate for gestational age) : Vücut ağırlığı olması gereken gebelik haftasına göre 10. ve 90. persentil arasında olan bebekler tanımlamak için kullanılır.

F. LGA (Large for gestational age) : Vücut ağırlığı olması gereken gebelik haftasına göre 90. persentil üzerinde olan bebekleri tanımlamak için kullanılır.

G. Yenidoğanlar gebelik haftalarına bakılmaksızın yalnızca doğum kilolarına göre de risk gruplarına ayrılabilir:

a) 2500 gr altındaki bebekler düşük doğum ağırlıklı (Low Birth Weight) bebekler,

- b) 1500 gr altındaki bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (Very Low Birth Weight) bebekler,
- c) 1000 gr altındaki bebekler ileri derecede düşük doğum ağırlıklı (Extremely Low Birth Weight) bebekler olarak tanımlanır (135).

2.5.3. Asimetrik / Simetrik SGA Bebekler Arasındaki Farklılıklar:

2.5.3.1. Simetrik SGA (Erken başlangıçlı büyüme geriliği) :

• Gebeliğin erken dönemindeki uteroplasental yetmezlik, genetik nedenler ya da enfeksiyon kaynaklı olarak ortaya çıkar.

- Tüm SGA bebeklerin %20-30'unu oluşturur.
- Antenatal görüntülemelerde baş çevresi, abdominal çap, femur uzunluğu orantılı olarak azalmıştır.

- Hücre sayısı azalmıştır.
- Hücre boyutu normaldir.
- Ponderal indeks normaldir (>2). (Ponderal indeks fetal malnütrisyon derecesini göstermek için kullanılır. Gram olarak vücut ağırlığının cm olarak boya bölünmesi ile hesaplanır. $(PI = [ağırlık (g) \times 100] \div [boy(cm)^3])$. 10. persentilden küçük olması fetal malnütrisyonu gösterir. Üçüncü persentilden küçük olması ise ağır fetal büyüme geriliğe işaret eder (136).

• Postnatal ölçümlerde baş çevresi, abdominal çap, biparietal çap ve femur uzunluğu orantılı olarak azalmıştır.

- Malnütrisyon daha az görülür.
- Prognoz daha kötüdür.
- Hayatın ilk yıllarında büyümeyi yakalama daha az oranda izlenir (137).

2.5.3.2. Asimetrik SGA (Geç başlangıçlı büyüme geriliği) :

- Gebeliğin geç döneminde olan uteroplasental yetmezlik sonucu ortaya çıkar.
- Tüm SGA bebeklerin %70-80'ini oluşturur.
- Fetal baş ve uzun kemikler normaldir fakat fetal abdomen ve yumuşak doku büyümesi geri kalmıştır.
- Hücre sayısı normaldir.

- Hücre boyutu azalmıştır.
- Durum potansiyel olarak geri dönüşümlüdür.
- Daha iyi prognozladur.
- Bu bebeklerin, simetrik İUBG olan bebeklere göre büyümeyi yakalama oranları daha fazladır. Asimetrik SGA'ların çoğunluğu hayatlarının ilk yılında büyümeyi yakalarlar (138).
- Asimetrinin azalmış metabolik desteğe karşı fetal adaptasyon sonucu geliştiği ve göreceli olarak beyin gelişiminin korunmasının fetal adaptasyonun iyi olmasının sonucu olduğu düşünülmektedir (139).

2.5.4. Sıklık

Tüm gebeliklerin yaklaşık olarak % 3-7'sine İUBG eşlik eder ve ölü doğumların %20'sinde İUBG vardır. Birleşik Krallık'ta 1997-2003 yılları arasında yapılan bir kohort çalışmasında tüm ölü doğumların %43'ünün SGA olduğu saptanmıştır (140). Tüm dünyada SGA doğum prevalansı düşük doğum ağırlığı doğum prevalansının yaklaşık iki katıdır. 2010 yılında düşük ve orta gelişmiş ülkelerde SGA doğan bebek sayısı 32.4 milyon olarak kayıtlara geçmiştir. Bu da tüm canlı doğumların %27'sidir. Aynı yıl içerisinde en yüksek SGA prevalansı Güney Asya ve Afrika'nın sahil kuşağındaki ülkelerinde görülmekle birlikte 12.8 milyon doğum sayısı ve %46.9 doğum sıklığı ile dünyadaki en yüksek SGA doğum sayısı Hindistan'da kayıtlara geçmiştir (141).

2.5.5. Geç Preterm Doğum ve SGA Arasındaki İlişki

Zamanında doğan bebeklere göre preterm bebeklerin morbidite ve mortalite oranı daha yüksektir (142). İUBG geç preterm doğumunun nedenlerinden bir tanesidir ve term bebeklere göre geç pretermelerde daha sık görülür (142). Elektif sezaryen doğum geç preterm bebeklerde İUBG görülmesinin önemli bir nedenidir (143). Tek başına morbidite ve mortalite nedeni olmakla birlikte postnatal dönemde büyüme geriliği, metabolik bozukluklar ve nörogelişimsel gerilik riskini de artırmaktadır (144). Geç preterm ve SGA olan bebekler term ve AGA olan bebeklere göre yaşamın ilk ayında 44, ilk yılında ise 22 kat daha fazla mortalite oranına sahiptir (145). Gilbert ve

Danielsen İUBG olan geç preterm bebeklerin AGA bebeklere göre daha yüksek oranda İVK geçirdiğini ve daha uzun hastane yatışı olduğunu belirtmiştir (146).

Yapılan başka bir çalışmada geç preterm bebeklerde sarılık oranlarının SGA ve AGA grupları arasında benzer olduğu, ancak SGA olanların daha uzun süre fototerapi almaları gerektiği çünkü bu grupta sarılığın daha ağır seyrettiği ifade edilmiştir (147).

2.5.6. SGA doğan bebeklerin gelişimsel risk faktörleri

SGA doğan bebekler için anneye ait birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Annenin kısa boylu ve düşük kilolu olması, Hindistan ya da Asya ırkından olması, annenin SGA doğmuş olması, annenin sigara ve kokain kullanımının olması kabul edilen risk faktörleridir. Annede kronik hipertansiyon, renal hastalık, anti-fosfolipid sendromu, malarya öyküsü olması bebekte gelişimsel riski artırmaktadır (148).

Gebeliğin erken döneminde ağır kanama, plasental ayrılma, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon gebelik ile ilişkili risk faktörleridir. Gebelik süreleri arasında kısa ya da çok uzun zaman aralığı olması, daha önce SGA ya da ölü doğum öyküsü olması da risk faktörleri arasındadır (148).

Babanın kısa boylu ve SGA doğmuş olmasının da SGA doğumda etkili olduğu düşünülmektedir (148).

Annenin süt, yeşil lifli sebze ve meyve tüketiminin fazla olması doğum ağırlığını artıran ve SGA doğum riskini azaltan faktörlerdir (148).

2.5.6.1. Maternal risk faktörleri

a) Yaş

Anne yaşının 35 yaşından büyük olmasının SGA doğum riskini artırdığına dair çalışmalar vardır (149, 150). Diğer taraftan ileri anne yaşının SGA doğum için risk faktörü olmadığını ifade eden çalışmalar da vardır. Spinillo ve arkadaşlarının 613 SGA ve 784 AGA bebek ile yaptıkları çalışmada ileri anne yaşı ve SGA doğum arasında ilişki kurulamamıştır (151). Benzer şekilde 136 preterm SGA ve 636 preterm AGA bebek ile yapılan başka bir çalışmada da ileri anne yaşının SGA doğum ile ilişkisi ortaya konulamamıştır (152).

b) Etnik köken

Beslenme, çevresel faktörler, yaş, parite, annenin boyu, kilosu ve sosyoekonomik durumu, sigara kullanımı gibi faktörler nedeni ile etnik kökenin SGA doğuma etkisini belirlemek zordur. Gelişmiş ülkelerdeki Hint ve Asya kökenli kadınların daha yüksek SGA doğum riski ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Thompson ve arkadaşları Yeni Zelanda’da doğan bebeklerle yaptıkları bir çalışmada Pasifik kökenli kadınların en düşük, Hint kökenli kadınların ise en yüksek SGA doğum oranına sahip olduğunu göstermiştir (153). Singapur’da yapılan başka bir çalışmada Hint kökenli kadınların Çin ve Malezya kökenli kadınlara göre daha fazla düşük doğum ağırlıklı bebeklere sahip olduğu gösterilmiştir (154).

c) Parite

Doğum yapmamış kadınların çok doğum yapmış kadınlara göre SGA bebek doğurma riski daha fazladır (155).

d) Sosyoekonomik düzey

Sosyoekonomik düzeyi düşük olan toplumlarda SGA bebek doğurma sıklığı artmıştır. Araştırmacıların birçoğu özellikle tütün kullanımı gibi karıştırıcı faktörler nedeni ile sosyoekonomik düzeyin bağımsız bir etken olmayabileceğini düşünmektedir (156). Başka çalışmalarda ise düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim durumunun bağımsız olarak SGA ile ilişkisi olduğunu göstermiştir (157).

e) Anne boyu

Kısa boylu ve vücut kitle indeksi <20 olan annelerin bebeklerinin SGA doğma riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (158).

f) Annenin doğum ağırlığı

Hem anne hem babanın doğum ağırlığının düşük olmasının SGA için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (159, 160).

g) Annenin madde kullanımı

Sigara

Gelişmiş ülkelerde doz bağımsız olarak sigara içiciliği SGA'nın en önemli nedeni olarak gösterilmektedir. Aynı zamanda ölü doğum, preterm eylem, plasental ayrılma ve ani bebek ölümü sendromu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir (161). 2009 yılında yapılan bir SCOPE çalışmasında gebeliğin 15. haftasından önce (çoğunlukla 12. hafta) sigara kullanımını bırakan anneler ile sigara kullanmayan annelerin bebekleri arasında preterm doğum ve SGA açısından farklılık olmadığı gösterilmiştir (162).

Alkol

Ağır alkol kullanımı düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, konjenital anomaliler, fetal alkol sendromu, postnatal süreçte davranış bozukluklarıyla ilişkilidir (163). Buna karşın gebelik süresi boyunca hafif alkol tüketiminin (günde 1-2 ünite) doğum kilosu ya da SGA ile ilişkisi olmadığını gösteren yayınlar da vardır. Aynı çalışmada üç ya da daha fazla ünite alkol tüketiminde ise SGA riskinde üç kat artış olduğu gösterilmiştir(164). Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı tarafından gebe kalmayı düşünen ve gebe olan kadınlar için haftada bir ya da iki gün, bir-iki üniteden fazla alkol tüketilmemesi önerilmektedir (165).

Madde kullanımı

Marihuana gebelikte en sık kullanılan yasadışı maddedir ve doğum ağırlığı üzerine etkisi konusunda fikir ayrılığı vardır. Gebeliğin 18-20. haftaları arasında olan 12.000 kadın ile yapılan ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) çalışmasında gebelikten önce ve gebelik sırasında marihuana kullanan annelerin sıklığı %5 idi, bu anneler aynı zamanda daha genç, daha az doğum yapmış, alkol, sigara, kahve, çay ve ağır ilaç kullanan annelerdi. Bu çalışmada marihuana kullanımı ile perinatal ölüm arasında ilişki gösterilemedi, ancak haftada en az bir kez marihuana kullanan kadınların bebekleri, kullanmayan kadınların bebeklerine göre 216 g daha düşük kilodaydı, boy ve baş çevreleri ise anlamlı derecede kısa ve küçüktü. Diğer

karıştırıcı faktörler istatistiksel olarak düzeltilildiği zaman ise doğum kilosu arasındaki farkın 90 g olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($P = 0.056$), boy ve baş çevresinde de benzer şekilde anlamlı farklılık olmadığı görüldü (166).

Kokainin tek başına doğum kilosu üzerine olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir. Schempf ve arkadaşlarının Johns Hopkins Hastanesi'nde yaptığı bir çalışmada gebelikte kokain kullanımının doğum ağırlığında 142 g azalmaya neden olduğunu gösterilmiştir ($P=0.05$) (167).

h) Anne diyeti

Gebelikten önce ve gebelik sırasında annenin beslenme durumu fetüs büyümesi ve gelişimi için oldukça önemlidir (168). Günümüzde gebelik sırasındaki beslenme destek önerileri gebe olmayan kadınların destek ihtiyaçları temel alındığı için kısıtlıdır. Annenin gebelik öncesi besinsel ihtiyaçları en az gebelik sırasındaki ihtiyaçları kadar önemlidir. Bunun en önemli örneklerden bir tanesi eksikliğinde nöral tüp defekti riskinde artışa neden olan folattır (169-172). Benzer şekilde perikonsepsiyonel dönemde multivitamin kullanımının SGA riskinde azalma ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (173, 174). Gebelik sırasında anne beslenmesinin fetüs üzerine olan etkileri ile ilgili bilgiler ise kısıtlıdır. Folik asit, demir, pro-vitamin A, karotenoidler, antioksidanlar gibi mikrobeselemanlarından zengin yeşil lifli sebze tüketiminin doğum ağırlığı üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (175). Az meyve, balık ve et tüketiminin de SGA riskinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır (176). Gebelikte süt tüketiminin protein ilişkili olarak Insulin-like growth factor-I (IGF-1) ile SGA riskinde azalma ve doğum kilosunda artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (177).

Kafein en önemli uyarıcı maddelerden bir tanesidir ve birçok gıdada bulunur (178). Plasental bariyerden geçer, gebelikte yarı-ömrü uzar, bebeğin SGA olması önemli perinatal sonuçlarından bir tanesidir ve uzun dönem komplikasyonlarla da ilişkilidir. Hoyt ve arkadaşlarının 1997-2007 yılları arasında 7943 hasta ile yaptıkları bir çalışmada gebelik süresince günlük 300 mg ve daha fazla kafein tüketildiğinde SGA sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (179). Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde kafeinsiz ve kafeinli kahve tüketiminin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise doğum kilosu ve gebelik süresinde azalma ile ilişki kurulamamıştır

(180). Yine de gebelik süresi boyunca kafein tüketimi konusunda dikkatli olunması ve azaltılması gerektiği önerilmektedir (181).

2.5.6.2. Anne hastalıkları

a) Kronik hipertansiyon

Gebelikteki hipertansif hastalıklar maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir. Prematurite, RDS, düşük doğum ağırlığı, çok düşük doğum ağırlığı ile ilişkisi vardır (182). Kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun dönem komplikasyonları da vardır (183). Aynı zamanda SGA ve ölüm doğum riskini de artırmaktadır (184). Preeklampsi her yıl yaklaşık olarak sekiz milyon kadını etkilemektedir, kronik hipertansiyon preeklampsi ile birlikte olduğu durumlarda SGA riskinde daha da artış olmaktadır (185, 186). Gebeliğin 20. haftasından önce ağır hipertansiyonu olan kadınlarda preeklampsi gelişimi, perinatal morbidite ve SGA bebek doğurma riskinde artış olmaktadır (187).

b) Vasküler hastalıkla birlikte diyabet

Makrozomi tipik olarak diyabet ile ilişkilidir, aynı zamanda annede retinopati, nefropati, hipertansiyon gibi diyabetik vaskülopati komplikasyonları SGA sıklığında artışa neden olmaktadır. Bunun vasküler yetmezlik ve uterin kan akımında azalma nedeni ile olduğu düşünülmektedir (188). Diyabetin büyümeyi destekleyen etkisine rağmen vasküler hasar sonucu plasentanın boyut ve şeklinde küçülme, fonksiyonlarında azalma nedeni ile azalmış besin desteği sonucu fetusun büyümesi yetersiz kalmaktadır (189). Tip 1 diyabetes mellitusu olan kadınlarda aynı zamanda preeklampsi riski de artmaktadır, bu da anne sağlığı ve fetusun büyümesi açısından olumsuz etkilere neden olmaktadır (190-192). Anne adayında gebelikte hipoglisemiye neden olmadan glisemik kontrolün dikkatli yapılması vasküler hastalık ve SGA açısından oldukça önemlidir (193).

c) Otoimmün hastalıklar

Antifosfolipid (aPL) antikorları spontan düşük, plasental yezmelik, venöz tromboembolizm, preeklampsi, SGA gibi birçok gebelik komplikasyonu ile ilişkilidir

(194). Antikor taşıyan her kadında bu komplikasyonların görülmemesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir; ancak öne sürülen mekanizma aPL antikorlarının diğer predispozan faktörlerle etkileşime girmesi ve bu kombinasyonun komplikasyon görülme riskini artırmasıdır (195). Bu predispozan faktörlerden bir tanesi venöz trombozla ilişkili olan Faktör V Leiden mutasyonudur (196). Yasuda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada aPL antikor pozitif olan kadınlarda preeklampsi, spontan düşük ve SGA sıklığında artış olduğu görülmüştür (197).

Sistemik lupus eritematozus (SLE)

Sistemik Lupus Eritematozus esas olarak üreme çağındaki kadınları etkiler, preterm doğum, preeklampsi, gebelik kaybı riskini artırdığı düşünülmektedir (198). Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) riski renal tutulum, hipertansiyon, aPL antikorları, hastalık aktivitesi gibi birçok değişkene bağlıdır (199). Clowse ve arkadaşları 16 yıl boyunca SLE tanısı almış olan 267 gebe ile yaptıkları prospektif bir çalışmada SGA sıklığının %23 olduğunu buldular (200).

Tiroid hastalıkları

Tiroid hastalıkları üreme çağındaki kadınlarda göreceli olarak sık görülmektedir. Annenin normal tiroid işlevlerine sahip olması fetal büyüme ve nörobilişsel gelişim için esastır (201). Birçok çalışmada tiroid fonksiyon bozukluğunun ya da antitiroid antikorlarının (ATA) İUBG ya da SGA gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Subklinik tiroid hastaları ve ATA pozitifliği olan ötiroid hastalar için sonuçlar farklılık göstermektedir ve bu durumun SGA ile ilişkisi olmadığını belirten çalışmalar vardır (202). Ancak belirgin hipotiroidi ve hipertiroidi varlığının doğum ağırlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu kabul edilen bir gerçektir (203, 204).

2.5.6.3. Gebelik komplikasyonları

a) Kanama

İlk trimester kanaması gebeliklerin yaklaşık %25'inde görülür. Gebeliğin 10-14. haftaları arasında kanama ve SGA arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada

kadınların %13'ünde hafif, %1.5'inde ise ağır kanama vardı. Hafif kanama ile SGA arasında bir ilişki kurulamazken ağır kanamanın artmış SGA ile ilişkisi olduğu gösterildi ve bu gruptaki bebekler doğumda 200 gr daha düşük ağırlıkta idi (205).

Düşük doğum ağırlığı ve plasenta previa arasındaki ilişki esas olarak erken doğuma ve daha az oranda fetal büyüme kısıtlılığına bağlıdır (206). Plasental ayrılma bulgusu olmadan ve plasenta normal yerleşimliken görülen kaynağı belli olmayan antepartum kanamalar gebeliklerin %2-5'inde görülür. Batı Avustralya'da yapılan bir çalışmada kaynağı belli olmayan antepartum kanamanın doğum ağırlığında azalmaya ve prematür doğum sıklığında artışa neden olduğu ifade edilmiş, ancak SGA ile arasında belirgin ilişki kurulamamıştır (207).

Plasental ayrılmanın SGA riskinde artışa neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Preterm bebeklerde term bebeklere göre bu risk daha da artmıştır. Bu durumun daha çok preterm doğumdan kaynaklandığı düşünülmektedir (208).

b) Hipertansif hastalıklar

Preeklampsi ve SGA arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, bunun da daha çok plasental yetmezlikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Gebelik haftası küçüldükçe SGA riski de artmaktadır. Groom ve arkadaşlarının daha önce doğum yapmamış, preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlarla yaptığı geniş bir kohort çalışmasında 34 haftadan önce ve 34-37 hafta arasında doğan bebeklerin term doğan bebeklere göre SGA riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (209).

c) Annenin psikososyal stres durumu

Gebelikteki maternal stres, sosyal destek yetersizliği ve depresyon ile SGA arasındaki ilişkide fikir ayrılıkları vardır. 2005'te Hollanda'da yapılan bir çalışmada gebeliğin 14. haftasında yüksek düzeyde stres ile karşı karşıya kalan annelerin bebeklerinde SGA riskinde artış olduğu, ancak demografik faktörlere göre düzeltildiği zaman anlamlı derecede artış olmadığı görüldü (210). Yine Hollanda'da Paarlberg ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise ilk trimesterdeki günlük stres faktörleri ve depresif duygudurumunun maternal kilo, boy, sigara kullanımı ve eğitim düzeyine göre düzeltildikten sonra da SGA ile ilişkisi olduğu gösterildi (211).

Bu konu ile ilgili olarak İsveç'te yapılan çalışmalarda yeterli psikososyal destek almayan (212) ve tedavisiz kalan depresyon tanısı olan annelerin (213) bebeklerinde SGA riskinde artış olduğu gösterildi (226, 227).

d) Önceki doğum öyküsü

Gebelik süreleri arasındaki dönem kısalıdıkça SGA riskinin arttığını belirten çalışmalar vardır. Toplam 67 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde gebelik süreleri arasındaki dönem 18 aydan kısa ve 59 aydan uzun olan annelerin bebeklerinde artmış SGA riski ve olumsuz perinatal sonuçlar olduğu belirtilmiştir. En olumlu sonuçların ise bu dönemin 18-23 ay arası olan gebeliklerde olduğu saptanmıştır (214).

Önceki düşük öyküsünün SGA riskini artırdığı düşünülmektedir. Danimarka'da yapılan bir çalışmada iki ya da daha fazla sayıda düşük öyküsü olan kadınların bebeklerinde SGA ve preterm doğum riskinde artış olduğu gösterilmiştir (215).

Benzer şekilde daha önce SGA bebek öyküsü olması sonraki gebeliklerde de SGA riskini artırmaktadır (216). Sigara içiciliği, madde kullanımı, gebelikler arasında kısa süre olması, kronik hipertansiyon tekrarlayan SGA riskini artıran faktörlerdir (217).

2.5.7. SGA ile ilişkili Komplikasyonlar

Hem term hem preterm doğan SGA bebekler yenidoğan döneminde hem mortalite hem de uzun ve kısa dönem morbiditeler açısından artmış risk altındadırlar (218). Az sayıda çalışmada prematüre SGA bebekler ile AGA bebekler arasında mortalite açısından fark olmadığı belirtilmiştir (219). Birçok çalışmada ise SGA bebeklerde NEK, kronik akciğer hastalığı ve ROP riskinde artış olduğu bildirilmiştir (220). Çok küçük prematüre SGA bebeklerde RDS riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar vardır (221). Bartel ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise RDS riskinde azalma olduğu belirtilmiş, bu durumun intrauterin strese bağlı olarak akciğer olgunlaşmasının hızlanması ile açıklanabileceği ifade edilmiştir (222). Benzer şekilde Sharma ve arkadaşları 32 haftadan büyük gebelik haftasında doğan SGA bebeklerde AGA bebeklere göre kronik akciğer hastalığı açısından artmış risk olduğunu, ancak RDS sıklığında azalma olduğunu belirtmiştir (223).

SGA bebeklerde gebelik haftasına göre komplikasyonların değişebileceği unutulmamalıdır. Gebelik haftası küçüldükçe konjenital anomali, İVK, kronik akciğer hastalığı görülme sıklığı artmaktadır. SGA bebeklerde görülen diğer klinik sorunlar ise perinatal hipoksi ve fetal distres, mekonyum aspirasyon sendromu, hipoglisemi, hipokalsemi, polisitemi, vücut sıcaklığı dengesini düzenleyememe olarak sıralanabilir (224).

2.5.8. SGA Bebeklerde Görülebilen Nörogelişimsel Sorunlar

İntrauterin nedenli nörogelişimsel sorunlar günümüzün önemli sosyoekonomik sorunlarından bir tanesidir (225). SGA bebekler düşük zeka, akademik performans ve sosyal alanlarda yetersizlik, davranışsal sorunlar ve uzun dönemde bilişsel işlevlerde yetersizlikler bakımından risk altındadırlar (226, 227). Hayatın ilerleyen dönemlerinde özellikle davranışsal, duyuşsal ve bilişsel alanlarda yetersizlik SGA preterm bebeklerde AGA preterm bebeklere göre daha belirgindir (228-230).

SGA ilişkili motor fonksiyonlarda bozukluk hiperaktivite, dikkat eksikliği, sakarlık, ince ve kaba motor gerilikten serebral palsiye kadar uzanabilir. Duyusal alandaki yetersizlik genellikle görme ve işitme alanlarındadır. Bilişsel alandaki gerilik ise zihinsel yetersizlik ile sonuçlanabilir (231).

Fetal büyümeden bağımsız olarak kromozomal anomaliler gibi başka etkenler de nörolojik ya da duyuşsal gelişimi etkileyebilir. Konjenital enfeksiyonlar, annede madde kullanımı, alkol kullanımı, sigara içiciliği, bebekte yapısal anomaliler gibi risk faktörleri de büyüme geriliği ve nörogelişimsel sorunlara yol açabilir. Bu etkenler dışında sadece SGA olmak da nörolojik fonksiyonlardaki gerilikten sorumlu olabilir (232).

Geç preterm SGA bebekler de nörogelişimsel açıdan riskli bir gruptur, geç preterm bebeklerin %5-10 sıklığında SGA olması bu açıdan endişe verici bir durumdur (233). 2012’de yapılan bir meta-analiz çalışmasında farklı yöntemler ile yapılan nörogelişimsel değerlendirmelerin sonucunda geç preterm SGA bebeklerin geç preterm AGA bebeklere göre standardize edilmiş skorlarının 0.35 SS altında olduğu görülmüştür (232).

Tüm SGA bebekler nörogelişimsel açıdan eşit olarak etkilenmemektedir. Plasental yetmezliğe bağlı olarak genetik büyüme potansiyelinin tamamına

ulaşamaması nedeni ile geç preterm simetrik SGA'ların daha çok etkilendiği düşünülmektedir (234).

Akılda tutulması gereken başka bir durum ise SGA doğan bir bebeğin doğumdan sonra da birçok faktör nedeni ile nörogelişimsel sorun yaşayabileceğidir. Bunlar anne zeka düzeyi, anne eğitim durumu, sosyoekonomik durum, ev ortamı, okul öncesi eğitim gibi etkenler olabilir (235).

2.5.9.Yüksek Riskli Bebek İzlemi

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu taburcu edilen bebekler klinik ve gelişimsel sorunlar açısından risk altındadır, ancak hangi bebeklerin ileride daha riskli olacağını tahmin etmek zordur. Gelişebilecek nörogelişimsel sorunların zamanında saptanması ve önlemlerin erken dönemde alınması, gerekli vakalarda erken müdahaleye başlanması oldukça önemlidir. Dolayısıyla bu bebeklerin doğru gözlem ve nörolojik muayene ile belirli standartlarla izlenmesi gerekmektedir (236). İzlem sıklığına bebeğin başlangıçtaki durumuna göre karar verilir; normal şartlarda ilk sene üçer ay arayla, ikinci yılda altı ay ara ile yapılır. Değerlendirmede 2-3 yaşına kadar düzeltilmiş yaş kullanılmalıdır. İki yaş genellikle nörogelişimsel durumun değerlendirilmesinde en erken güvenilir dönemdir. Üç-beş yaş arasında bilişsel fonksiyon ve dil daha iyi değerlendirilir. Bu dönemde gelişimin değerlendirilmesinde ülkemizde Bayley Bebek Gelişim Ölçeği-II /III, tarama testleri olarak ise Denver II Gelişim Tarama Testi ve Ankara Gelişim Envanteri (AGTE) gibi testler kullanılmaktadır. Yedi-on yaş arasındaki izlemde ise daha çok davranışsal fonksiyon bozuklukları ve okuldaki akademik başarı değerlendirilmektedir.

Nörolojik değerlendirme: Standart nörolojik muayene ve gelişimsel değerlendirmenin tüm yaşlarda yapılması önerilir. Nörolojik muayene nörolojik değerlendirmenin önemli bir parçasıdır. Nörolojik muayene kaba motor fonksiyon, tonus, refleksler, serebellar fonksiyonlar, kraniyal sinirler ve dil gelişiminin değerlendirmesini içerir. Muayeneye uyum ve iletişim yeteneği de değerlendirmeye dahildir. Postür ve hareket yeteneği değerlendirmesi ile fikir edinilebilir.

Gelişimsel değerlendirme: Sıklıkla aileler tarafından gelişim saptama kartları (Development observation card, DOC) kullanılır (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), “Ages & Stages Questionnaires” (ASQ), “Trivandrum Developmental Screening Chart” (TDSC), “Denver Developmental Screening Test” (Denver gelişimsel tarama testi, ülkemizde Denver gelişimsel tarama testinin Türk çocuklarına uyarlanmış şekli olan AGTE de gelişimsel geriliği saptamak için sıklıkla kullanılmaktadır.), Bayley Mental Gelişim İndeksi (MDI) ve Bayley Psikomotor Gelişim İndeksi (PDI) gelişimsel durumun genel göstergeleri olarak kullanılabilir.

Zeka: Çalışmalar düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) doğan bebeklerde zekânın zamanında doğan bebeklere göre 5-7 puan daha düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte sadece zekâ skorunun kullanılması sözel anlama, konuşmayı sürdürme gibi becerileri göz ardı edebilir. 6-18 yaş Weschler’s intelligence scale-revised (WISC-R) kullanılabilir (237).

Dil ve Konuşma: Yenidoğan döneminde işitme testlerinden geçen bebekler 12. ayda tekrar değerlendirilmelidir. Etkin anlama ve akıcı bir dil iletişimin temelidir. 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. Anne-baba raporu en kolay yöntemdir. Uygun testleri kullanmak ve çocukla görüşme yapma yöntemleri de seçilebilir (237).

Okul çağı değerlendirmesi: Bu dönemde yapılan değerlendirmeler büyüme, anne-baba-öğretmen anketi, dikkat eksikliği, okul performansı, davranış sorunları, yaşam kalitesi, kendine güven ve akademik başarı değerlendirmeleridir. Yüksek riskli bebeklerde okul çağındaki sorunlara sık rastlanır. WISC-R, “Bende-Gestalt” testi (BG), “Wide range achievement test” (WRAT), “Human figure drawing” (insan figürü çizimi) ve okul performansı okul çağı değerlendirmesinde kullanılan ölçütlerdir (238).

İyi bir takip, tedavi planı ve aile eğitimi ile bu bebeklerin hayatlarının ilerleyen dönemlerinde yaşam kaliteleri yükseltilebilir.

Sürekli izlem ekibinde neonatalog, pediatrik nörolog, gelişimsel pediatrist, çocuk gelişim eğitimcisi, pediatrik fizyoterapist, pediatrik konuşma terapisti, pediatrik odyolog, beslenme uzmanı olmalı ve bu ekip iş birliği içinde çalışmalıdır. Riskli bebek izleminin multidisipliner yapı çerçevesinde takım kurgusu ile gerçekleşeceği iyi bilinmeli ve bu ekibin tüm öğeleri izlemi yapan hekim tarafından belirlenmeli ve karşılıklı iletişimde olunmalıdır (239).

2.5.10. Bayley-III (Bebek Gelişim Ölçeği) Testi

Gelişim geriliğinin erken tanı ve tedavisi için standardize edilmiş gelişim ölçekleri kullanılmaktadır. Gelişim değerlendirmesinde kullanılan testlerden en yaygın olanı Bayley Bebek Gelişim Ölçeği (BBGÖ) ve bu ölçeğin tekrar düzenlenmiş formlarıdır (240). İlk olarak 1969 yılında Bayley tarafından tanımlanmıştır (241). 1993 yılında bu ölçeğin ikinci düzenlenmiş şekli olan Bayley-II Bebek Gelişim Ölçeği (BBGÖ-II) testi çok küçük preterm, ileri derecede düşük doğum ağırlığı olan bebekler, riskli perinatal dönemi olan bebekler gibi grupları değerlendirmek gibi birçok çalışmada kullanılmıştır. Aynı zamanda ağır kombine immün yetmezlik, HIV enfeksiyonu, perinatal dönemde kokain kullanımı, serebral palsi gibi yüksek riskli durumların eşlik ettiği hasta gruplarında da uygulanmıştır (242-248).

Bayley Bebek Gelişim Ölçeği ve BBGÖ-II ana olarak mental ve psikomotor gelişim alanlarında puanlama yapmaktadır. Mental alanda erken bilişsel ve dil gelişimi değerlendirilirken psikomotor alanda ise ince ve kaba motor gelişim değerlendirilmektedir. Örneğin mental alanda alınan düşük puan iletişim, bilişsel beceri ya da her ikisinde gerilik olduğuna işaret etmektedir; ancak ayrı olarak hangi alan olduğunu aydınlatmamaktadır (249).

2006 yılında ise Bayley-II Bebek Gelişim testinin güncellenmiş şekli olarak Bayley-III testi kullanılmaya başlanmıştır (250). 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. Bilişsel alanda düşünme, davranış ve çevresi hakkında bilgi edinme şekline bakılmaktadır. Dil alanı iki gruba ayrılmaktadır. Alıcı dil alanında çocuğun

sesleri ne kadar iyi algıladığı, konuşulan kelimeleri ve yönergeleri ne kadar anladığı, ifade edici dil alanında ise ses, jest ve kelime kullanarak ne kadar iyi iletişim kurduğu incelenmektedir. Motor alan ince ve kaba motor alan olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İnce motor alanında el ve parmakların, kaba motor alanında ise vücudun ne kadar iyi kullanıldığına bakılmaktadır. Sosyal-duygusal ve uyumsal alanlar çocuğa bakan aile bireyi veya bakıcı ile anket aracılığıyla değerlendirilmektedir. Sosyal-duygusal alanda çocuğun kendi yaş grubunda beklenen sosyal-duygusal kazanımlara sahip olup olmadığı değerlendirilir. Uyumsal alanda ise çocuğun günlük yaşamdaki taleplere uyum sağlama becerisi ölçülmektedir (251).

Bayley-III testi bir - 42 aylık çocukların gelişimsel işlevlerini değerlendirmek için bireysel olarak uygulanır. Temel amacı gelişimsel geriliği olan çocukları belirlemek ve müdahale planlamak için bilgi sağlamaktır. Bu test ile çocuğu akranları ile karşılaştırmak üzere kullanılabilecek büyük miktarda nicel ve nitel bilgi elde edilebilir (252).

Amerika Birleşik Devletleri'ne göre yapıldığı için standart formu İngilizce'dir; ancak ana dili İngilizce olmayan çocuklar için kullandıkları ana dile uyumlu hale getirilebilir.

Puanlamasında herhangi bir alanda 70 puanın altı önemli gecikme, 70-84 arası riskli grup, 84 puanın üstü ise normal olarak kabul edilir (252).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı ve Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı'nda Ocak 2018-Haziran 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Hastanemizde Ocak 2015-Kasım 2017 tarihleri arasında 34 hafta sıfır günden 36 hafta 6 güne kadar 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. Bu bebekler simetrik SGA (hem vücut ağırlığı hem baş çevresi 10. persentilin altında) ve asimetrik SGA (vücut ağırlığı 10. persentilin altında, baş çevresi 10. persentilin üstünde) olarak iki gruba ayrıldı. Simetrik SGA grubunda 14, asimetik SGA grubunda 16 hasta olmak üzere toplam 30 hasta çalışmaya dahil edildi.

Major konjenital anomalili, kromozomal hastalığa sahip, TORCH enfeksiyonu geçirmiş, doğumda hipoksi öyküsü olan, çoğul gebelikten doğan (ikiz, üçüz eşi), gelişimsel geriliğe neden olabilecek altta yatan bir ya da daha fazla hastalığı (anemi, hipotiroidi, serebral palsy, santral sinir sistemi gelişim anomalisi vb) olan, görme ve işitme problemi olan bebekler ile çalışma döneminde düzeltilmiş olarak 18-24. aylarında olmayan, ailesine telefon ile ulaşılamayan, hastanemize muayene ve Bayley testi için gelemeyen hastalar, aileleri çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Ankara ili içinde ikamet etmekte olan ailelere telefon ile ulaşılarak düzeltilmiş olarak 18-24. 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 ağırlık ve boyun 10. persentilin üzerine çıkması olarak kabul edildi (253).

Tüm olgulara psikomotor gelişimlerini değerlendirmek amacıyla, deneyimli ve vakaların simetrik-asimetrik olduğunu bilmeyen bir çocuk gelişim uzmanı tarafından Bayley-III testi uygulandı.

Uygulanacak Bayley-III testi ailelere anlatıldı ve onayları alındı.

Bayley-III testi bir - 42 aylık çocukların gelişimsel işlevlerini değerlendirmek için bireysel olarak uygulanır. 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. Temel amacı gelişimsel geriliği olan çocukları belirlemek ve müdahale planlamak için bilgi sağlamaktır. Bu test ile çocuğu akranları ile karşılaştırmak üzere kullanılabilecek büyük miktarda nicel ve nitel bilgi elde edilebilir. Sosyal-duygusal ve uyumsal davranış alanları ayrı bir anket formu ile değerlendirilmektedir, bizim çalışmamızda bu anket formu kullanılmamıştır, bilişsel, dil ve motor alanlarında değerlendirme yapılmıştır.

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).

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 değişkenler için Mann Whitney U ve Pearson Ki Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grup arasında fark olup olmadığı Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Kategorik değişkenler arasında fark olup olmadığı ise Pearson Ki Kare testi ile incelendi. Olasılık değerinin $p<0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan bebekler iki gruba ayrıldı. Simetrik SGA grubu 14, asimetrik SGA olan grup ise 16 bebekten oluşmaktaydı. Olguların 21'i kız, 9'u erkek bebektir. Annelerin ortalama yaşının $31,07 \pm 6,16$ olduğu görüldü. Simetrik SGA grupta annelerin ortalama yaşı $29,93 \pm 5,70$ iken, asimetrik SGA grupta annelerin ortalama yaşı $32,06 \pm 6,56$ idi (0,479).

Bebeklerin simetrik veya asimetrik SGA olmalarına göre demografik özellikleri incelendi. Sezaryen doğum sıklığı oldukça yüksekti (%97). Ortama gebelik haftası $35,2 \pm 0,85$ hafta, ortalama doğum ağırlığı $1922 \pm 325,46$ gram idi.

Asimetrik grupta doğum ağırlığı simetrik gruba göre anlamlı derecede daha fazlaydı (sırasıyla $2038,13 \pm 297,8$ g / $1789,29 \pm 313,7$ g; p:0,038).

Simetrik grupta doğumda ortama baş çevresi $29,82 \pm 0,97$ cm iken asimetrik grupta $32,22 \pm 1,74$ cm olup simetrik grupta anlamlı derecede daha küçüktü (p:0,001).

Muayene edildikleri tarihte her iki grubun düzeltilmiş yaşları benzer idi (simetrik grup $18,36 \pm 2,31$ / asimetrik grup $18,5 \pm 3,25$ ay).

Muayene edildiklerinde simetrik grupta baş çevresi asimetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha küçüktü (sırasıyla $45,89 \pm 1,55$ cm / $47,69 \pm 1,46$ cm; p:0,005).

Tablo 2. Olguların demografik ve laboratuvar verileri

Olgu Sayısı ve İstatistik Değer	Toplam (n=30)	Simetrik (n=14)	Asimetrik (n=16)	P Değeri
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	Ortalama ± Standart Sapma	
Anne Yaşı	31,07 ± 6,16	29,93 ± 5,7	32,06 ± 6,56	0,479
Gebelik haftası	35,2 ± 0,85	35,21 ± 0,89	35,19 ± 0,83	0,893
Doğum Ağırlığı*	1922 ± 325,5	1789,3 ± 313,7	2038,1 ± 297,8	0,038
Doğum Baş Çevresi*	31,1 ± 1,86	29,82 ± 0,97	32,22 ± 1,74	0,001
Apgar 1	8,17 ± 1,6	7,93 ± 1,54	8,38 ± 1,67	0,198
Apgar 5	9,17 ± 1,37	9 ± 1,41	9,31 ± 1,35	0,275
Apgar 10	9,4 ± 1,33	9,29 ± 1,38	9,5 ± 1,32	0,363
Yatış Süresi Ortanca (En Yüksek – En Düşük)	8,3 ± 4,91	9,86 ± 6,13	6,94 ± 3,15	0,241
	7,5 (2 -22)	7,5 (2 -22)	7,5 (2 -14)	
Yaş Ay	19,5 ± 2,84	19,43 ± 2,38	19,56 ± 3,27	0,542
Düzeltilmiş Ay	18,43 ± 2,8	18,36 ± 2,31	18,5 ± 3,25	0,475
Kilo	10,4 ± 1,69	9,9 ± 1,6	10,83 ± 1,7	0,204
Boy	82,48 ± 6,21	81,14 ± 7,07	83,66 ± 5,3	0,517
BÇ*	46,85 ± 1,73	45,89 ± 1,55	47,69 ± 1,46	0,005

* Simetrik ve Asimetrik vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür (p<0,05).

Simetrik ve asimetrik SGA bebeklerdeki morbiditeler arasındaki ilişkiler incelendi (Tablo 3). Buna göre simetrik grupta doğum sırasında resüsitasyon uygulaması, oksijen tedavisi alma ve küvözde kalma süresi daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

18-24. ayda hala anne sütü alımının asimetrik grupta simetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha fazla olduğu saptandı (sırası ile %50 / % 14, 29) (p: 0,045).

Annelerin gebelik süresi boyunca multivitamin kullanımının %97,67 olduğu görüldü.

Düzeltilmiş olarak ortalama 18. ayda asimetrik SGA bebeklerin %75'sinin, simetrik SGA bebeklerin ise %50'sinin büyümeyi yakaladığı görüldü (p: 0,15).

Hiperbilirubinemi görülme sıklığı gruplar arasında benzerdi. Simetrik grupta %64,29 (n=9), asimetrik grupta ise %62,5 (n=10) sıklığında görüldü.

Simetrik grupta %21,4 (n=3) sıklığında sepsis görülürken, asimetrik grupta sepsis görülmediği saptandı.



Tablo 3. Simetrik ve asimetrik SGA bebeklerin demografik ve neonatal sonuçları

		Toplam (N=30)		Simetrik (N=14)		Asimetrik (N=16)		P
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet	Kız	21	70,00%	9	64,29%	12	75,00%	,404
	Erkek	9	30,00%	5	35,71%	4	25,00%	
Antenatal steroid	Yok	23	76,67%	12	85,71%	11	68,75%	,256
	Tam doz	7	23,33%	2	14,29%	5	31,25%	
Madde kullanımı	Yok	29	96,67%	13	92,86%	16	100,00%	,467
	Sigara	1	3,33%	1	7,14%	0	0,00%	
Anne Multivitamin Kullanımı	Yok	1	3,33%	1	7,14%	0	0,00%	,277
	Var	29	96,67%	13	92,86%	16	100,00%	
Anne Demir İlacı Kullanımı	Yok	3	90,00%	2	14,29%	1	6,25%	,464
	Var	27	10,00%	12	85,71%	15	93,75%	
Mekonyum	Yok	29	96,67%	14	100,00%	15	93,75%	,533
	Bulaş	1	3,33%	0	0,00%	1	6,25%	
CS/NSVY	CS	29	96,67%	14	100,00%	15	93,75%	,533
	NSVY	1	3,33%	0	0,00%	1	6,25%	
Resusitasyon	Yok	24	80,00%	10	71,43%	14	87,50%	,467
	Oksijen	1	3,33%	1	7,14%	0	0,00%	
	PBV	4	13,33%	2	14,29%	2	12,50%	
	Cpr	1	3,33%	1	7,14%	0	0,00%	
Akrabalık	Yok	24	80,00%	12	85,71%	12	75,00%	,395
	Var	6	20,00%	2	14,29%	4	25,00%	
Oksijen tedavisi	Yok	21	70,00%	8	57,14%	13	81,25%	,150
	Var	9	30,00%	6	42,86%	3	18,75%	
YDYBÜ yatışı	Yok	13	43,33%	5	35,71%	8	50,00%	,339
	Var	17	56,67%	9	64,29%	8	50,00%	
Beslenme*	Anne sütü + sofra gıdaları	10	33,33%	2	14,29%	8	50,00%	,045
	Sofra gıdaları	20	66,67%	12	85,71%	8	50,00%	
Aşılar	Tam	30	100,00%	14	100,00%	16	100,00%	-
Vitamin	Multivitamin	16	53,33%	6	42,86%	10	62,50%	,240
	D vit	14	46,67%	8	57,14%	6	37,50%	
Demir	Kullanmamış	3	10,00%	1	7,14%	2	12,50%	,100
	2-4 ay	4	13,33%	0	0,00%	4	25,00%	
	6 ay	23	76,67%	13	92,86%	10	62,50%	
Büyümeyi yakalama	Yok	11	36,67%	7	50,00%	4	25,00%	,150
	Var	19	63,33%	7	50,00%	12	75,00%	
Sepsis	Yok	27	90,00%	11	78,60%	16	100,00%	,051
	Var	3	10,00%	3	21,4%	0	0%	
Hiperbilirubinemi	Yok	11	36,67%	5	35,71%	6	37,50%	,919
	Var	19	63,33%	9	64,29%	10	62,50%	

* Simetrik ve Asimetrik vakalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür p<0,05

Simetrik ve asimetrik grupların Bayley-III testinden aldıkları puanların ortalamaları karşılaştırıldı. Dil ve motor alanlarında asimetrik grubun bileşik puan ortalaması simetrik gruba göre anlamlı derecede yüksekti. Dil alanında asimetrik grubun bileşik puan ortalaması 91,75±10,32 iken simetrik grubun 84,07±8,03 idi

(p:0,044). Motor alanda asimetric grubun bileşik puan ortalaması $94\pm5,59$, simetrik grubun ise $86,93\pm8,62$ idi (p:0,031).

İfade edici dil ve ince motor alanlarında ölçek puanlar incelendiğinde asimetric grubun puan ortalamasının simetrik gruba göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü (Tablo 4). İfade edici dil alanında asimetric SGA bebeklerin ortalama ölçek puanı $8,06\pm1,91$ iken simetrik SGA bebeklerde $6,21\pm1,53$ idi (p:0,008). İnce motor alanında asimetric grubun ölçek puan ortalaması $9,88\pm1,26$ iken simetrik grubun $8,21\pm1,48$ idi (p:0,04).



Tablo 4. Simetrik / Asimetrik SGA Bayley-III skorları

Bayley-III Test Skorları	Toplam (n=30)					Simetrik (n=14)					Asimetrik (n=16)					P
	Orta lama	Stan. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Orta lama	Stan. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	Orta lama	Stan. Sapma	Ortanca	Min.	Maks.	
Bilişsel ölçek	8,87 ± 2,29		9	4	14	8,07 ± 2,27		8	4	12	9,56 ± 2,13		9	6	14	,127
Alıcı dil ölçek	8,70 ± 1,95		9	5	14	8,29 ± 1,94		8,5	5	12	9,06 ± 1,95		9	6	14	,296
İfade edici dil ölçek*	7,20 ± 1,95		7	4	12	6,21 ± 1,53		6	4	9	8,06 ± 1,91		8,5	5	12	,008
İnce motor ölçek*	9,10 ± 1,58		9	5	13	8,21 ± 1,48		8	5	10	9,88 ± 1,26		10	8	13	,004
Kaba motor ölçek	7,60 ± 1,50		8	3	10	7,36 ± 1,91		8	3	10	7,81 ± 1,05		8	6	10	,797
Bilişsel bileşik	94,40 ± 11,28		95	71	120	90,50 ± 11,07		90	71	110	97,81 ± 10,64		95	80	120	,127
Dil bileşik*	88,17 ± 9,96		90	71	118	84,07 ± 8,03		84,5	71	94	91,75 ± 10,32		91	74	118	,044
Motor bileşik*	90,70 ± 7,89		94	73	110	86,93 ± 8,62		88	73	97	94,00 ± 5,59		94	88	110	,031

SGA bebeklerin Bayley-III puan ortalamaları cinsiyet, beslenme, vitamin kullanımına göre karşılaştırıldı (Tablo 5). Hiçbir puan türünde anlamlı farklılık gözlenmedi.



Tablo 5. Olguların Bayley-III sınıflandırması

		Bilişsel Sınıflandırma				P Değeri	Motor Sınıflandırma				P Değeri	Dil Sınıflandırma				P Değeri
		71-84		>84			71-84		>84			71-84		>84		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
SGA	Simetrik	3	21%	11	79%	0,222	5	36%	9	64%	0,009	4	29%	10	71%	0,272
	Asimetrik	1	6%	15	107%		0	0%	16	100%		2	13%	14	88%	
Cinsiyet	Kız	3	14%	18	86%	0,815	3	14%	18	86%	0,593	4	19%	17	81%	0,842
	Erkek	1	11%	8	89%		2	22%	7	78%		2	22%	7	78%	
CS/NSVY	CS	4	14%	25	86%	0,690	5	17%	24	83%	0,649	6	21%	23	79%	0,611
	NSVY	0	0%	1	100%		0	0%	1	100%		0	0%	1	100%	
Beslenme	Anne sütü + sofra gıdaları	1	10%	9	90%	0,704	1	10%	9	90%	0,488	1	10%	9	90%	0,333
	Sofra gıdaları	3	15%	17	85%		4	20%	16	80%		5	25%	15	75%	
Vitamin	Multivitamin	2	13%	14	88%	0,886	3	19%	13	81%	0,743	3	19%	13	81%	0,855
	D vit	2	14%	12	86%		2	14%	12	86%		3	21%	11	79%	
Demir	Kullanmamış	1	33%	2	67%	0,437	0	0%	3	100%	0,401	1	33%	2	67%	0,502
	2-4 ay	0	0%	4	100%		0	0%	4	100%		0	0%	4	100%	
	6 ay	3	13%	20	87%		5	22%	18	78%		5	22%	18	78%	

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 (7). SGA doğan bebekler uzun dönem takiplerinde büyüme geriliği ve bilişsel fonksiyonlarda yetersizlik, düşük sosyal zeka, davranış problemleri gibi nörogelişimsel sorunlarla karşılaşma eğiliminde olurlar (232).

SGA doğan bebeklerin AGA bebeklere göre psikometrik ve akademik değerlendirme sonuçlarının daha düşük olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (254). Markestad ve arkadaşları 265 SGA ve 329 AGA bebeğin nörogelişimlerini Bayley testi ile değerlendirmiş, bilişsel alanda SGA bebeklerin AGA bebeklere göre anlamlı ölçüde daha düşük puan aldıklarını göstermişlerdir (255).

SGA bebeklerdeki büyüme geriliği hem baş çevresi hem vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise simetrik, sadece bir parametre çoğunlukla da vücut ağırlığı 10. persentilin altında ise asimetrik olarak sınıflandırılır. Simetrik SGA bebeklerin asimetrik SGA bebeklere göre fiziksel büyüme ve psikomotor gelişimlerinin daha kötü olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte simetrik ve asimetrik SGA bebeklerin uzun dönem nörogelişimsel sonuçları ile ilgili literatürde fazla bilgi yoktur (256). Bu nedenle çalışmamızda simetrik ve asimetrik SGA bebekler şeklinde iki farklı grup oluşturarak, bu bebeklere hastanemiz Gelişimsel Pediatri Bilim Dalı tarafından düzeltilmiş 18-24. aylarında Bayley (Bebek Gelişim Ölçeği) III uygulayarak, nörogelişimsel sonuçlarını karşılaştırdık. Aynı zamanda bu iki grubu nörogelişim ve yakalama büyümelerini etkileyebilecek risk faktörleri açısından da değerlendirdik.

SGA doğumla ilgili tanımlanan pek çok risk faktörü vardır; bunlar arasında fetal, maternal, uteroplental ve demografik faktörler yer alır. Demografik faktörler arasında çok ileri ya da çok genç anne yaşı, nulliparite veya grandmultiparite, gebelik süresince annenin yeterli kilo alamaması, annenin kronik hastalığının olması, annenin madde/alkol kullanımının olması, anne diyeti ve vitamin kullanımı, gebelik komplikasyonları gibi gruplandırmalar yapılabilir.

Erken dönemdeki çevre uzun dönemdeki gelişimi etkiler. Uterin hayatta gelişen fetus antenatal çevre koşullarına göre kendisini adapte eder. Maternal sigara kullanımı, maternal hastalık, maternal nutrisyonun yeterli olmaması gibi olumsuz

koşullarda bu adaptasyonlar fetal insülin düzeyinde düşüşe neden olarak beyin gelişimi de dahil olmak üzere diğer organ sistemlerini de etkiler (257).

Bizim çalışmamızda annelerin ortama yaşı $31,07 \pm 6,16$ idi. Daha önceki çalışmalarda nulliparite ve grandmultiparite SGA doğum için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (258). Bizim çalışmamızda da SGA'lı bebeklerin annelerinin % 56,6'sının ilk gebelikleri olduğu düşünülürse literatürle uyumaktadır. Vakalarımız arasında grandmultipar anne sayısı 5'ti (%16.6). Annede kronik hastalık olması ve SGA arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Çalışmamızda da annelerin %70'inde kronik hastalık olması bu durumu desteklemektedir. Annenin sigara kullanımı ya da alkol tüketiminin olması SGA için risk faktörlerindendir. Çalışmamızda hiçbir anne hamileliği süresince alkol almamış, annelerin sadece %6,6'sı sigara kullanmıştı. Gebelikte vitamin kullanımının doğum ağırlığı üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir (259). Çalışmamızda annelerin 29'u multivitamin kullanmıştı (%96,67).

Fetal büyüme insülin, tiroid, adrenal ve hipofiz hormonları gibi pek çok hormondan etkilenmektedir. Bu hormonlar fetüsün büyüme ve gelişmesini sağlamakta, bu hormonlardaki herhangi bir bozukluk büyüme geriliğine neden olmaktadır. İnsülin hücre gelişmesi üzerine olan mitojenik etkisi ile hücre sayısını kontrol eder. Fetal insülin büyüme için gerekli olan besin maddelerinin yeterliliğini göstermek açısından önemlidir.

IGF-I fetüsteki glukoz düzeyi ile düzenlenir. Somatik hücre büyümesi ve farklılaşması üzerine etkisi vardır, aynı zamanda glukoz ve aminoasitlerin plasentadan geçişini sağlar. Beyin gelişimi üzerine olumlu etkileri vardır, oligodendrisit ve nöron sayısını artırır ve nöron gelişimini sağlar. Akson uçlarını ve dendritik dallanmayı artırır. IGF-II, Insulin-like growth factor binding protein-2 (IGFBP-II), IGFBP-III, vasoactive intestinal polypeptide (VIP) İUBG'de rolü kanıtlanmış olan diğer hormonlardır. VIP'in vücut ve nöron gelişimi üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Fetüs için yeterli miktarda besin maddesinin olmaması hormonal değişikliklere neden olmakta, bu durum SGA doğum ve beyin gelişiminin yetersiz olması ile sonuçlanmaktadır (7, 260).

Gelişimi değerlendirmek için ülkemizde en çok Bayley Bebekler İçin Gelişim Ölçeği II/III ,tarama testleri olarak ise Denver II Gelişim Tarama Testi, Ankara Gelişim Envanteri (AGTE) gibi testler kullanılmaktadır. Bu testlerin yanı sıra

nörogelişimi kranyal görüntüleme ile değerlendiren çalışmalar da vardır. Yapılan çalışmalarda, beyin hasarının doğum sonrası gelişen beyaz madde anormallikleri ile ilişkisi gösterilmiş, prematür bebeklerin iki yaşta belirlenen bilişsel ve motor gelişimindeki yetersizlikler hipokampus hacminin azalması ile ilişkilendirilmiştir (261). Padilla ve arkadaşları preterm İUBG olan ve AGA bebekleri düzeltilmiş 12. aylarında sedasyonsuz 3T manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve 18. aylarında Bayley-III testi ile değerlendirmiş, SGA bebeklerin insular ve temporal lob hacimlerinde ve insular, temporal, paryetal, frontal bölgelerdeki gri maddede AGA bebeklere göre azalma olduğunu görmüşlerdir. Aynı zamanda SGA bebeklerin Bayley-III skorlarının AGA bebeklere göre düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışma İUBG'nin beyinde 1 yaşına kadar devam eden yapısal değişikliklere neden olduğu ve bu yapısal değişikliklerin gelişimsel gerilikle ilişkili olabileceği üzerinde durmuştur (262).

Beyin gelişimi sırasında N-acetylaspartate (NAA) (nöron belirteci), kolin (hücre membran döngüsü belirteci), kreatinin (Kr) (hücre enerji döngüsündeki potansiyel glial belirteç) gibi bazı metabolitlerde değişiklik olmaktadır. Önceki çalışmalarda SGA bebeklerin AGA bebeklere göre frontal lob NAA / kolin ve NAA / kreatinin oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu metabolik değişiklikler bozulmuş beyin fonksiyonları ile ilişkilendirilmektedir (263). Simoes ve arkadaşları term doğan 40 SGA ve 30 AGA bebeğe 1 yaşında manyetik rezonans spektroskopi (MRS) görüntülemesi yapmış, 2 yaşında ise bu bebeklerin %70'inin (31 SGA, 18 AGA) nörogelişimlerini Bayley-III testi ile değerlendirip aralarındaki ilişkiyi incelemiştir. Literatürle uyumlu olarak SGA bebeklerin Bayley-III puanlarının dil (p:0,013), motor (p:0,063) ve sosyal uyumsal (p:0,057) alanlarda AGA bebeklerde daha düşük olduğu görülmüştür. MRS sonuçlarına bakıldığı zaman SGA bebeklerde glutamat ve NAA düzeyinin daha yüksek olduğunu, Bayley-III sonuçları ile karşılaştırdıklarında yüksek NAA/ Kr oranının düşük bilişsel skor, yüksek glutamat/Kr oranının ise düşük motor skorlarla ilişkili olduğunu, dil alanında düşük puan alan bebeklerde ise myo-inositol düzeyinin düşük olduğunu görmüşlerdir. (264). Yapılan çalışmalar beyin enerji metabolizmasındaki hasara bağlı olarak NAA ve glutamat düzeylerinde artış olabileceğini göstermektedir (265).

SGA bebekler büyüme geriliği tipine göre simetrik ve asimetrik olmak üzere ikiye ayrılır. Simetri ve asimetrinin fetal büyüme geriliğinin başlama zamanı ve nedenine göre şekillendiği düşünülmektedir. Gebeliğin erken döneminde viral enfeksiyonalar, genetik anormallikler gibi nedenler simetrik büyüme geriliğine neden olur. Plasental yetmezlik ya da besin yetersizliği gebeliğin erken dönemlerinde oluyorsa tüm vücutta büyüme geriliğine neden olur ve bu durum simetrik büyüme geriliği ile sonuçlanır. Simetrik büyüme geriliği olan bebeklerin dismorfik yüz, konjenital anomali, TORCH grubu enfeksiyonlara bağlı kardiyak defekt, koryoretinit, intrakranyal kalsifikasyon gibi eşlik eden morbiditeleri de olabilir. Asimetrik büyüme geriliği ise genellikle gebeliğin daha geç dönemlerinde meydana gelen beslenme yetersizliği ya da hipoksi gibi sorunlar nedeni ile olur. Daha çok vücut ağırlığında etkilenme ön plandadır. Bu dönemdeki yetersizlikler ise özellikle kilo alımını etkilerken, baş çevresi ve boy uzunluğu genellikle etkilenmez. Fizyolojik adaptasyon sonucu baş çevresi korunur. Bebeğin ağırlığı beyin gelişiminin devam etmesi nedeni ile baş çevresine göre orantısızdır (7, 266). Kompansatuar mekanizmalar sayesinde dolaşimsal değişiklikler ve nöronal adaptasyon meydana gelir ve gelişmekte olan beyin korunur. Tüm vücudun küçük kaldığı simetrik SGA olan bebeklerin nörogelişimsel sonuçlarının, baş büyümesinin korunduğu asimetrik SGA olan bebeklere göre daha geri olacağı düşünülmektedir (256).

Geç preterm SGA bebeklerin nörogelişimlerinin düzeltilmiş 24. aylarında Bayley-III testi ile değerlendirildiği bir çalışmada bebekler plasental perfüzyon bozukluğu olup olmamasına göre ikiye ayrılmış, perfüzyon bozukluğu olan grup bilişsel, dil ve motor alanlarının her birinde perfüzyon bozukluğu olmayan gruba göre daha düşük puanlar almıştır (bilişsel 105.5 / 96.3, p: 0.03, dil 98.6 / 87.8, p<0.001, motor 102.7 / 94.5, p:0.007) (267). Savchev ve arkadaşları normal plasental fonksiyonu olan term SGA ve AGA bebeklerle yaptıkları çalışmada bu bebeklerin nörogelişimlerini Bayley-III testi ile değerlendirmiş, SGA grubun AGA gruba göre bilişsel (92,9 / 100.2, p: 0.027), dil (94.7 / 101, p: 0.012), motor (94.2 / 100, p:0.027) ve uyumsal (89.2 / 96.5, p:0.012) alanlarda geri olduğunu göstermiştir (268).

Bu çalışmalarda SGA bebeklerin gelişimleri Bayley-III testi ile değerlendirilmiş, AGA bebeklere göre nörogelişimsel olarak daha geride oldukları

gösterilmiş; ancak simetrik ve asimetrik SGA olup olmalarına göre nörogelişimleri ayrı ayrı değerlendirilmemiştir.

Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar geç preterm bebeklerin simetrik ve asimetrik SGA olup olmalarına göre gelişimlerinin Bayley-III testi ile değerlendirildiği bir çalışma yoktur. Bayley-III testi gelişimsel geriliği olan çocukları belirlemek ve müdahale planlamak için bilgi sağlamakta, bu test ile çocuğu akranları ile karşılaştırmak üzere kullanılabilecek büyük miktarda nicel ve nitel bilgi elde edilmektedir (269). Biz de bu nedenle çalışmamızda bu bebeklere gelişimlerini değerlendirmek amacıyla Bayley-III testi uyguladık.

Çalışmamızda asimetrik SGA bebeklerin dil ve motor alanlarında bileşik puan ortalamaları sırası ile $91,75 \pm 10,32$ ve $94 \pm 5,59$ idi. Simetrik SGA bebeklerde ise sırası ile $84,07 \pm 8,03$ ve $86,93 \pm 8,62$ idi. Hem dil hem motor alanında simetrik grubun puan ortalamaları asimetrik gruba göre anlamlı derecede düşüktü (sırası ile $p:0,044$ ve $p:0,031$). Bilişsel alanda simetrik grubun bileşik puan ortalaması $90,50 \pm 11,07$, asimetrik grubun ise $97,81 \pm 10,64$ idi. Asimetrik grubun puan ortalaması daha yüksek olmakla birlikte bu fark anlamlı değildi ($0,127$).

Dil alanı ifade edici dil ve alıcı dil olarak ayrı ayrı incelendiğinde asimetrik SGA grubun ifade edici dil alanında ölçek puan ortalaması $8,06 \pm 1,91$ iken simetrik SGA grubun $6,21 \pm 1,53$ idi. Asimetrik SGA grubun puan ortalaması anlamlı derecede daha yüksekti ($p:0,008$). Alıcı dil alanında asimetrik SGA bebeklerin ölçek puan ortalaması $9,06 \pm 1,95$ iken, simetrik SGA grubun $8,29 \pm 101,94$ idi, ancak bu fark anlamlı değildi.

Motor beceriler ince motor ve kaba motor olarak ayrı gruplar halinde incelendiğinde ince motor alanında asimetrik SGA grubun ortalama ölçek puan ortalaması $9,88 \pm 1,26$ idi. Simetrik grupta ise $8,21 \pm 1,48$ idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,04$). Kaba motor alanında ise asimetrik SGA grubun ölçek puan ortalaması $7,81 \pm 1,05$ iken simetrik SGA grubunda $7,36 \pm 1,91$ idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

SGA bebeklerde nörogelişimi etkileyen faktörlerden bir tanesi de yakalama büyümesidir (YB). Büyük bir kısmı yaşamın ilk yıllarında YB gerçekleştirse de %10'luk kısmı erişkin dönemde de kısa boylu olabilir. YB gerçekleştiren, özellikle de

ilk yıllarda beyin gelişimi olan bebeklerin nörogelişimsel sonuçları daha iyi olmaktadır (270).

SGA bebeklerin alt gruplarını bilmek bu bebeklerin büyüme potansiyellerine ulaşmaları ile ilgili ipucu vermektedir. Doğumdaki hücre sayısı simetrik SGA bebeklerde asimetrikliğe göre daha azdır. Dolayısıyla simetrik SGA bebekler postnatal dönemde de büyümede geri kalabilir, yaşamları boyunca kısa kalabilirler. Diğer taraftan asimetrik SGA bebeklerin ise doğumda hücre sayısı normal olduğu için simetrikliğe göre daha iyi prognoz gösterir ve büyümeleri daha iyi gerçekleşir (7).

Harding ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SGA tanımlamasını ultrasonografi ile ölçülen abdominal çevrenin 10. persentil altında olmasına göre yapmış ve gebeliğin geç dönemindeki sorunlar nedeni ile SGA olan bebeklerin büyüme geriliğinin daha hafif olduğunu, doğumdan sonra ilk 6 ay içerisinde YB yapma şansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (271). Tacheuci ve arkadaşları term SGA bebekleri YB gerçekleştirip gerçekleştirilmemelerine göre nörodavranışsal açıdan incelemiş, SGA bebeklerin kontrol AGA gruba göre gelişimlerinin daha geri olduğunu, aynı zamanda YB gerçekleştirilmeyen SGA grubun hem AGA hem de YB gerçekleştiren bebeklere göre nörogelişimlerinin daha geride olduğunu göstermişlerdir (272). Term SGA bebekleri simetrik ve asimetrik gruplara ayırarak bu bebeklerin YB ve nörogelişimleri arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada gruplar arasında gelişimsel bir fark görülmediği; ancak YB gerçekleştiremeyen bebeklerin gelişimsel gerilik açısından risk altında olduğu belirtilmiştir (270). Prematür simetrik SGA bebeklerin prematür asimetrik SGA bebeklere göre büyümeyi daha geç yakaladığını gösteren çalışmalar da vardır. Prematüriteye neden olan nedenin fiziksel büyüme üzerine de etkisi olabileceği düşünülmektedir (256).

Masayuki ve arkadaşları kromozomal anomali, TORCH enfeksiyonu, majör konjenital anomalisi olan bebekleri dışlayarak 34 asimetrik ve 22 simetrik SGA bebek ile yaptıkları bir çalışmada bu bebeklerin 1 yaşına geldiklerinde baş çevresinin hala 10. persentilin altında olanların simetrik ağırlıklı olduğunu ($p:0,001$) göstermiştir. Aynı zamanda 3 ve 6 yaşına geldiklerinde WISC-R ile ölçülen IQ skorlarının baş çevresi 1 yaşındayken 10. persentilin altında olan bebeklerde daha düşük olduğunu göstermiş, baş çevresi büyüme hızının nörogelişim açısından önemli bir belirteç olduğunu vurgulamışlardır (256).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak düzeltilmiş olarak ortalama 18. ayda bebeklerin büyük kısmı (%63,3) YB gerçekleştirdi, aynı zamanda simetrik grubun baş çevresi asimetrik gruba göre daha küçüktü ($p:0,005$). Simetrik SGA bebeklerin %50'si, asimetrik SGA bebeklerin ise %75'i büyümeyi yakaladı.

Postnatal dönemde büyüme üzerine etkili olduğu düşünülen faktörlerden birisi de beslenme durumudur. Lucas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anne sütü ile beslenen SGA bebeklerin formül mama ile beslenen SGA bebeklere göre daha hızlı büyüme sergilediklerini rapor ettiler. Bu durumun anne sütündeki spesifik besin maddesi içeriği ve emilimi ile ilişkili olabileceğini düşündüklerini belirttiler (273).

Dünya Sağlık Örgütü ilk altı ayda sadece anne sütü ile beslenmeyi, sonrasında da iki yaşına anne sütüne devam edilmesini önermektedir. Anne sütünün kısa ve uzun dönem gelişim sonuçları üzerinde olumlu etkilerini gösteren çalışmalar vardır. Aynı zamanda okul öncesi ve okul yaşında da bilişsel gelişim, dikkat eksikliği hareket bozukluğu, otizm spektrum bozukluğu için nörogelişimsel fayda sağladığını gösteren çalışmalar da vardır (274). SGA bebekler için anne sütü ile beslenmenin süresi bilişsel fonksiyonlar açısından oldukça önemlidir. Zamanında doğan SGA bebeklerde yapılan bir çalışmada bilişsel fonksiyonlar Bayley testi ile değerlendirilmiş, ilk 24 hafta sadece anne sütü alan SGA bebeklerin 12 hafta anne sütü alan SGA bebeklere göre bilişsel fonksiyonlarının anlamlı ölçüde daha iyi olduğu gösterilmiştir (275).

Çalışmamızda düzeltilmiş olarak ortalama 18. ayda asimetrik SGA bebeklerin %50'si, simetrik SGA bebeklerin ise %14,29'u hem anne sütü hem sofrta gıdaları ile beslenmekteydi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p:0,045$). SGA bebeklerin Bayley-III testi puan ortalamaları anne sütü alma süresine göre karşılaştırıldı. Her iki grubun (<6 ay ve >6 ay) Bayley-III puan ortalamaları arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç olarak yaşamın ileri evrelerinde izlenen birçok problemin intrauterin hayattan kaynaklandığı bugün için bilinen bir gerçektir. İUBG ile doğan bebeklerin ileride hangi sorunlarla karşılaşacaklarının bilinmesi, postnatal dönemde büyüme süreçlerinin tahmini, takibi ve alınabilecek önlemler açısından önem taşımaktadır. Bunların dışında bu bebekler nörolojik gelişimlerinde, okul performanslarında ve sosyal alanlarda yetersizlikler yönünden artmış risklerle karşı karşıyadırlar. Diğer önemli sorunlardan biri de SGA doğan bebeklerin % 10'unda görülen persistan boy

kısalığıdır. SGA doğan bebeklerin büyük bir kısmının yaşamın ilk yıllarında büyüme ile ilgili ölçümleri yaşıtlarına uygun hale gelmektedir. Yakalama büyümesini gerçekleştirmeyen bebeklerin yetişkin boyları da kısa kalabilmektedir. Tüm bu sorunlar simetrik SGA bebeklerde asimetrik SGA bebeklere göre daha sık görülmektedir. Bu nedenlerden dolayı SGA doğumla ilgili faktörler iyi bilinmeli, simetrik gruba asimetrik gruptan daha farklı bir nörogelişimsel izlem programı uygulanmalı ve bu bebeklerin maksimum büyüme ve gelişme potansiyellerine ulaştırılıp toplumda bağımsız birer birey halinde yaşamlarını sürdürmeleri sağlanmalıdır. Bu faktörlerin saptanması ve doğum sonrasında büyüme ve gelişim üzerine incelemeler yapılması için geniş vaka sayısı içeren çok merkezli ve ayrıntılı çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Simetrik grubun Bayley-III testinde dil (p:0,044) ve motor alanlarında (p:0,031) puan ortalaması asimetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha düşüktü. Bilişsel alanda ise gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0,127).

2. Bayley-III testinde dil alanı ifade edici dil ve alıcı dil olarak ayrı ayrı incelendiğinde ifade edici alanda simetrik grup simetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha düşük puan aldı (p:0,008). Alıcı dil alanında anlamlı farklılık yoktu (p:0,296).

3. Motor alanda ince motor becerilerde simetrik grubun puan ortalaması asimetrik gruba göre anlamlı derecede daha düşüktü (p:0,004). Kaba motor alanda ise anlamlı farklılık yoktu (p:0,797).

4. Cinsiyet, doğum şekli, beslenme ve vitamin kullanım durumlarına göre Bayley-III puan ortalamaları incelendiğinde bilişsel, dil ve motor alanlarının hiçbirisinde anlamlı farklılık saptanmadı.

5. Çalışmaya alınan 30 bebeğin 14'ü simetrik SGA bebekten oluşurken, 16 tanesi asimetrik SGA bebekten oluşmaktaydı. Olguların 21'i kız, 9'u erkek bebektir.

6. 30 bebekten 29 tanesi sezaryen ile doğdu, sadece 1 tanesi normal spontan vajinal yol ile doğdu.

7. Asimetrik grubun ortalama doğum ağırlığı simetrik gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (p:0,038). Ortalama baş çevresi ise simetrik grupta asimetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha küçüktü (p:0,001).

8. Muayene oldukları tarihte simetrik grubun düzeltilmiş yaşı $18,36 \pm 2,31$ ay, asimetrik grubun ise $19,56 \pm 3,27$ aydı. Muayene edildikleri tarihte simetrik grubun ortalama baş çevresi asimetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha küçüktü (p:0,005).

9. 18-24 ay arasında hala anne sütü alma sıklığı asimetrik grupta simetrik gruba göre anlamlı ölçüde daha fazlaydı (p:0,045).

7. KAYNAKLAR

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, ve ark. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
2. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006;118(3):1207-14.
3. Catalano PM, Sacks DA. Timing of indicated late preterm and early-term birth in chronic medical complications: diabetes. *Semin Perinatol*. 2011;35(5):297-301.
4. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJ, Driscoll AK, Mathews TJ. Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*. 2017;66(1):1.
5. Khashu M, Narayanan M, Bhargava S, Osioviç H. Perinatal outcomes associated with preterm birth at 33 to 36 weeks' gestation: a population-based cohort study. *Pediatrics*. 2009;123(1):109-13.
6. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, ve ark. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008;121(2):e223-32.
7. Sharma D, Shastri S, Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:67-83.
8. Vik T, Vatten L, Jacobsen G, Bakketeig LS. Prenatal growth in symmetric and asymmetric small-for-gestational-age infants. *Early Hum Dev*. 1997;48(1-2):167-76.
9. Johnson S, Marlow N. Developmental screen or developmental testing? *Early Hum Dev*. 2006;82(3):173-83.
10. Yi YG, Sung IY, Yuk JS. Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. *Ann Rehabil Med*. 2018;42(2):313-20.

11. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA*. 2000;284(7):843-9.
12. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Weiss J, Kotelchuck M, Barfield W, Evans S, et al. Early discharge among late preterm and term newborns and risk of neonatal morbidity. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):61-8.
13. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401.
14. Paul IM, Lehman EB, Hollenbeck CS, Maisels MJ. Preventable newborn readmissions since passage of the Newborns' and Mothers' Health Protection Act. *Pediatrics*. 2006;118(6):2349-58.
15. Oddie SJ, Hammal D, Richmond S, Parker L. Early discharge and readmission to hospital in the first month of life in the Northern Region of the UK during 1998: a case cohort study. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):119-24.
16. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2016. *Natl Vital Stat Rep*. 2018;67(1):1-55.
17. Joseph K, Allen AC, Dodds L, Vincer MJ, Armson BA. Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;98(1):57-64.
18. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettegowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol*. 2006;30(1):8-15.
19. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002.
20. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;54(2):1-116.
21. McCourt C, Weaver J, Statham H, Beake S, Gamble J, Creedy DK. Elective cesarean section and decision making: a critical review of the literature. *Birth*. 2007;34(1):65-79.

22. Teune MJ, Bakhuizen S, Bannerman CG, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, ve ark. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;205(4):374.e1-. e9.
23. Honein MA, Kirby RS, Meyer RE, Xing J, Skerrette NI, Yuskiv N, ve ark. The association between major birth defects and preterm birth. *Maternal and child health journal*. 2009;13(2):164-75.
24. Elias N, O'Brodovich H. Clearance of fluid from airspaces of newborns and infants. *NeoReviews*. 2006;7(2):e88-e94.
25. Natile M, Ventura ML, Colombo M, Bernasconi D, Locatelli A, Plevani C, ve ark. Short-term respiratory outcomes in late preterm infants. *Ital J Pediatr*. 2014;40:52.
26. Gouyon JB, Ribakovsky C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B, ve ark. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2008;22(1):22-30.
27. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr*. 2001;85 Suppl 2:S139-45.
28. Lozoff B, Georgieff MK. Iron deficiency and brain development. *Semin Pediatr Neurol*. 2006;13(3):158-65.
29. Zeisel SH. Importance of methyl donors during reproduction. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):673S-7S.
30. Zimmermann MB. The role of iodine in human growth and development. *Semin Cell Dev Biol*. 2011;22(6):645-52.
31. de Souza AS, Fernandes FS, do Carmo M. Effects of maternal malnutrition and postnatal nutritional rehabilitation on brain fatty acids, learning, and memory. *Nutr Rev*. 2011;69(3):132-44.
32. Benton D. The influence of dietary status on the cognitive performance of children. *Mol Nutr Food Res*. 2010;54(4):457-70.
33. Academy of Breastfeeding M. ABM clinical protocol #10: breastfeeding the late preterm infant (34(0/7) to 36(6/7) weeks gestation) (first revision June 2011). *Breastfeed Med*. 2011;6(3):151-6.

34. Meier PP, Furman LM, Degenhardt M. Increased lactation risk for late preterm infants and mothers: evidence and management strategies to protect breastfeeding. *J Midwifery Womens Health*. 2007;52(6):579-87.
35. Dosani A, Hemraj J, Premji SS, Currie G, Reilly SM, Lodha AK, ve ark. Breastfeeding the late preterm infant: experiences of mothers and perceptions of public health nurses. *Int Breastfeed J*. 2016;12:23.
36. Ward Platt M, Deshpande S. Metabolic adaptation at birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(4):341-50.
37. Cornblath M, Ichord R. Hypoglycemia in the neonate. *Semin Perinatol*. 2000;24(2):136-49.
38. Stanley CA, Pallotto EK. Disorders of carbohydrate metabolism. *Avery's Diseases of the Newborn (Eighth Edition)*: Elsevier; 2005. p. 1410-22.
39. Committee on F, Newborn, Adamkin DH. Postnatal glucose homeostasis in late-preterm and term infants. *Pediatrics*. 2011;127(3):575-9.
40. Mullany LC, Katz J, Khatry SK, Leclercq SC, Darmstadt GL, Tielsch JM. Incidence and seasonality of hypothermia among newborns in southern Nepal. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(1):71-7.
41. Hammarlund K, Sedin G. Transepidermal water loss in newborn infants. *Acta Paediatrica*. 1982;71(2):191-6.
42. Stephenson T, Budge H, Mostyn A, Pearce S, Webb R, Symonds ME. Fetal and neonatal adipose maturation: a primary site of cytokine and cytokine-receptor action. *Biochem Soc Trans*. 2001;29(Pt 2):80-5.
43. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, Committee on F, Newborn AAoP. "Late-preterm" infants: a population at risk. *Pediatrics*. 2007;120(6):1390-401.
44. Lunze K, Yeboah-Antwi K, Marsh DR, Kafwanda SN, Musso A, Semrau K, et al. Prevention and management of neonatal hypothermia in rural Zambia. *PLoS One*. 2014;9(4):e92006.
45. Burke BL, Robbins JM, Bird TM, Hobbs CA, Nesmith C, Tilford JM. Trends in hospitalizations for neonatal jaundice and kernicterus in the United States, 1988-2005. *Pediatrics*. 2009;123(2):524-32.
46. Watchko JF. "opposed to 120 days in the adult)" contributes to an enhanced level of bilirubin. *Neonatal Jaundice*. 2000;11:51.

47. Maisels MJ, Kring E. Length of stay, jaundice, and hospital readmission. *Pediatrics*. 1998;101(6):995-8.
48. Newman TB, Escobar GJ, Gonzales VM, Armstrong MA, Gardner MN, Folck BF. Frequency of neonatal bilirubin testing and hyperbilirubinemia in a large health maintenance organization. *Pediatrics*. 1999;104(5 Pt 2):1198-203.
49. Ogunfowora OB, Daniel OJ. Neonatal jaundice and its management: knowledge, attitude and practice of community health workers in Nigeria. *BMC Public Health*. 2006;6:19.
50. Schneider AP, 2nd. Breast milk jaundice in the newborn. A real entity. *JAMA*. 1986;255(23):3270-4.
51. Nag N, Halder S, Chaudhuri R, Adhikary S, Mazumder S. Role of bilirubin as antioxidant in neonatal jaundice and effect of ethanolic extract of sweet lime peel on experimentally induced jaundice in rat. *Indian J Biochem Biophys*. 2009;46(1):73-8.
52. Paludetto R, Mansi G, Raimondi F, Romano A, Crivaro V, Bussi M, et al. Moderate hyperbilirubinemia induces a transient alteration of neonatal behavior. *Pediatrics*. 2002;110(4):e50.
53. Watchko JF. Hyperbilirubinemia and bilirubin toxicity in the late preterm infant. *Clinics in perinatology*. 2006;33(4):839-52.
54. Gartner LM, Lee KS. Jaundice in the breastfed infant. *Clin Perinatol*. 1999;26(2):431-45, vii.
55. Mesic I, Milas V, Medimurec M, Rimar Z. Unconjugated pathological jaundice in newborns. *Coll Antropol*. 2014;38(1):173-8.
56. Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics*. 1985;75(2 Pt 2):393-400.
57. Vecchi C, Donzelli GP, Migliorini MG, Sbrana G. Green light in phototherapy. *Pediatr Res*. 1983;17(6):461-3.
58. Tan KL. Efficacy of fluorescent daylight, blue, and green lamps in the management of nonhemolytic hyperbilirubinemia. *J Pediatr*. 1989;114(1):132-7.

59. Amato M, Howald H, von Muralt G. Interruption of breast-feeding versus phototherapy as treatment of hyperbilirubinemia in full-term infants. *Helv Paediatr Acta*. 1985;40(2-3):127-31.
60. Marie S, Cresteil T. Phenobarbital-inducible gene expression in developing rat liver: relationship to hepatocyte function. *Biochim Biophys Acta*. 1989;1009(3):221-8.
61. Ullah S, Rahman K, Hedayati M. Hyperbilirubinemia in Neonates: Types, Causes, Clinical Examinations, Preventive Measures and Treatments: A Narrative Review Article. *Iran J Public Health*. 2016;45(5):558-68.
62. Escobar GJ, Clark RH, Greene JD, editors. Short-term outcomes of infants born at 35 and 36 weeks gestation: we need to ask more questions. *Seminars in perinatology*; 2006: Elsevier.
63. Bhutani VK, Johnson LH, Jeffrey Maisels M, Newman TB, Phibbs C, Stark AR, et al. Kernicterus: epidemiological strategies for its prevention through systems-based approaches. *J Perinatol*. 2004;24(10):650-62.
64. Escobar GJ, Greene JD, Hulac P, Kincannon E, Bischoff K, Gardner MN, et al. Rehospitalisation after birth hospitalisation: patterns among infants of all gestations. *Arch Dis Child*. 2005;90(2):125-31.
65. Escobar GJ, Joffe S, Gardner MN, Armstrong MA, Folck BF, Carpenter DM. Rehospitalization in the first two weeks after discharge from the neonatal intensive care unit. *Pediatrics*. 1999;104(1):e2.
66. Whyte R. Safe discharge of the late preterm infant. *Paediatr Child Health*. 2010;15(10):655-66.
67. Mathew B, Lakshminrusimha S. Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn. *Children (Basel)*. 2017;4(8).
68. Steurer MA, Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Partridge JC, Rogers EE, Keller RL. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn in Late Preterm and Term Infants in California. *Pediatrics*. 2017;139(1).
69. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatric respiratory reviews*. 2013;14(1):29-37.

70. Consortium on Safe L, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, ve ark. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*. 2010;304(4):419-25.
71. Martin R. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of respiratory distress syndrome in the newborn. U: UpToDate, Garcia-Prats JA, Kim MS ur: UpToDate. 2017.
72. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol*. 2005;25(4):251-7.
73. Lista G, Castoldi F. Which clinical markers for appropriate timing of surfactant therapy? *Acta Biomed*. 2013;84 Suppl 1:15-7.
74. Helve O, Pitkanen OM, Andersson S, O'Brodvich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics*. 2004;113(5):1267-72.
75. Martin R, Mallory GB. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of apnea of prematurity.
76. Kinney HC. The near-term (late preterm) human brain and risk for periventricular leukomalacia: a review. *Semin Perinatol*. 2006;30(2):81-8.
77. de Jong M, Verhoeven M, van Baar AL. School outcome, cognitive functioning, and behaviour problems in moderate and late preterm children and adults: a review. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(3):163-9.
78. Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(10):937-44.
79. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, ve ark. Early onset neonatal sepsis: the burden of group B Streptococcal and E. coli disease continues. *Pediatrics*. 2011;127(5):817-26.
80. Campbell JR. Neonatal pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1996;11(3):155-62.
81. Oh W. Early onset neonatal group B streptococcal sepsis. *Am J Perinatol*. 2013;30(2):143-7.
82. Gerdes JS. Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis. *Clin Perinatol*. 1991;18(2):361-81.

83. Hofer N, Muller W, Resch B. Neonates presenting with temperature symptoms: role in the diagnosis of early onset sepsis. *Pediatr Int*. 2012;54(4):486-90.
84. Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. *Pediatrics*. 2005;116(3):595-602.
85. Itoh K, Aihara H, Takada S, Nishino M, Lee Y, Negishi H, ve ark. Clinicopathological differences between early-onset and late-onset sepsis and pneumonia in very low birth weight infants. *Pediatr Pathol*. 1990;10(5):757-68.
86. Baltimore RS, Huie SM, Meek JI, Schuchat A, O'Brien KL. Early-onset neonatal sepsis in the era of group B streptococcal prevention. *Pediatrics*. 2001;108(5):1094-8.
87. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, ve ark. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):285-91.
88. Caplan M. Neonatal necrotizing enterocolitis: clinical observations, pathophysiology, and prevention. *Fanaroff and Martin's neonatalperinatal medicine 9th edition* St Lois: Mosby. 2011:1431-9.
89. Neu J. Necrotizing enterocolitis. *World Rev Nutr Diet*. 2014;110:253-63.
90. Frost BL, Caplan MS. Necrotizing enterocolitis: pathophysiology, platelet-activating factor, and probiotics. *Semin Pediatr Surg*. 2013;22(2):88-93.
91. Choi YY. Necrotizing enterocolitis in newborns: update in pathophysiology and newly emerging therapeutic strategies. *Korean J Pediatr*. 2014;57(12):505-13.
92. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, ve ark. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
93. Martin CR, Walker WA. Intestinal immune defences and the inflammatory response in necrotising enterocolitis. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):369-77.
94. Tyson JE, Kennedy KA. Minimal enteral nutrition for promoting feeding tolerance and preventing morbidity in parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000504.
95. Mally P, Golombek SG, Mishra R, Nigam S, Mohandas K, Depalhma H, ve ark. Association of necrotizing enterocolitis with elective packed red blood cell

- transfusions in stable, growing, premature neonates. *Am J Perinatol*. 2006;23(8):451-8.
96. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE, Papile LA, Wright LL, Shankaran S, ve ark. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med*. 2001;344(2):95-101.
 97. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33(1):179-201.
 98. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, ve ark. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Annals of surgery*. 1978;187(1):1.
 99. Epelman M, Daneman A, Navarro OM, Morag I, Moore AM, Kim JH, ve ark. Necrotizing enterocolitis: review of state-of-the-art imaging findings with pathologic correlation. *Radiographics*. 2007;27(2):285-305.
 100. Hallstrom M, Koivisto AM, Janas M, Tammela O. Laboratory parameters predictive of developing necrotizing enterocolitis in infants born before 33 weeks of gestation. *J Pediatr Surg*. 2006;41(4):792-8.
 101. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. *N Engl J Med*. 2011;364(3):255-64.
 102. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-51.
 103. Adams-Chapman I. Neurodevelopmental outcome of the late preterm infant. *Clinics in perinatology*. 2006;33(4):947-64.
 104. Kapellou O, Counsell SJ, Kennea N, Dyet L, Saeed N, Stark J, ve ark. Abnormal cortical development after premature birth shown by altered allometric scaling of brain growth. *PLoS medicine*. 2006;3(8):e265.
 105. Huppi PS, Warfield S, Kikinis R, Barnes PD, Zientara GP, Jolesz FA, ve ark. Quantitative magnetic resonance imaging of brain development in premature and mature newborns. *Ann Neurol*. 1998;43(2):224-35.
 106. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(5):450-6. e1.

107. Langenveld J, Ravelli AC, van Kaam AH, Van der Ham DP, van Pampus MG, Porath M, et al. Neonatal outcome of pregnancies complicated by hypertensive disorders between 34 and 37 weeks of gestation: a 7 year retrospective analysis of a national registry. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2011;205(6):540. e1-. e7.
108. Chyi LJ, Lee HC, Hintz SR, Gould JB, Sutcliffe TL. School outcomes of late preterm infants: special needs and challenges for infants born at 32 to 36 weeks gestation. *J Pediatr*. 2008;153(1):25-31.
109. McGowan JE, Alderdice FA, Holmes VA, Johnston L. Early childhood development of late-preterm infants: a systematic review. *Pediatrics*. 2011;127(6):1111-24.
110. Organization WH. International statistical classification of diseases and related health problems: World Health Organization; 2004.
111. Organization WH. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines: Geneva: World Health Organization; 1992.
112. Tervo RC, Azuma S, Fogas B, Fiechtner H. Children with ADHD and motor dysfunction compared with children with ADHD only. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(6):383-90.
113. Sigurdsson E, Van Os J, Fombonne E. Are impaired childhood motor skills a risk factor for adolescent anxiety? Results from the 1958 U.K. birth cohort and the National Child Development Study. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):1044-6.
114. Taylor E, Dopfner M, Sergeant J, Asherson P, Banaschewski T, Buitelaar J, et al. European clinical guidelines for hyperkinetic disorder -- first upgrade. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:I7-30.
115. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Grandjean H, et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE Study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(11):1053-61.
116. Bhutta AT, Cleves MA, Casey PH, Cradock MM, Anand KJ. Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis. *JAMA*. 2002;288(6):728-37.

117. Talge NM, Holzman C, Wang J, Lucia V, Gardiner J, Breslau N. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics*. 2010;126(6):1124-31.
118. Romeo DM, Di Stefano A, Conversano M, Ricci D, Mazzone D, Romeo MG, ve ark. Neurodevelopmental outcome at 12 and 18 months in late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(6):503-7.
119. Romeo DM, Guzzardi S, Ricci D, Cilauro S, Brogna C, Cowan F, ve ark. Longitudinal cognitive assessment in healthy late preterm infants. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16(3):243-7.
120. Haugen OH, Nepstad L, Standal OA, Elgen I, Markestad T. Visual function in 6 to 7 year-old children born extremely preterm: a population-based study. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):422-7.
121. O'Connor AR, Wilson CM, Fielder AR. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond)*. 2007;21(10):1254-60.
122. Raffa L. Visual Function, Ocular Morphology and Growth—Children Born Moderate-to-Late Preterm 2016.
123. Hård AL, Niklasson A, Svensson E, Hellström A. Visual function in school-aged children born before 29 weeks of gestation: a population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2000;42(2):100-5.
124. Robaei D, Kifley A, Gole GA, Mitchell P. The impact of modest prematurity on visual function at age 6 years: findings from a population-based study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(6):871-7.
125. Ohl C, Dornier L, Czajka C, Chobaut JC, Tavernier L. Newborn hearing screening on infants at risk. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(12):1691-5.
126. Yoon PJ, Price M, Gallagher K, Fleisher BE, Messner AH. The need for long-term audiologic follow-up of neonatal intensive care unit (NICU) graduates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(4):353-7.
127. Joint Committee on Infant H, American Academy of A, American Academy of P, American Speech-Language-Hearing A, Directors of S, Hearing Programs in State H, ve ark. Year 2000 position statement: principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. Joint Committee on Infant

- Hearing, American Academy of Audiology, American Academy of Pediatrics, American Speech-Language-Hearing Association, and Directors of Speech and Hearing Programs in State Health and Welfare Agencies. *Pediatrics*. 2000;106(4):798-817.
128. American Academy of Pediatrics JCoIH. Year 2007 position statement: Principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics*. 2007;120(4):898-921.
 129. Shojaei E, Jafari Z, Gholami M. Effect of Early Intervention on Language Development in Hearing-Impaired Children. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2016;28(84):13-21.
 130. Amiel-Tison C. Update of the Amiel-Tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatr Neurol*. 2002;27(3):196-212.
 131. Haataja L, Mercuri E, Regev R, Cowan F, Rutherford M, Dubowitz V, et al. Optimality score for the neurologic examination of the infant at 12 and 18 months of age. *J Pediatr*. 1999;135(2 Pt 1):153-61.
 132. Padidela RN, Bhat V. Neurobehavioral assessment of appropriate for gestational and small for gestational age babies. *Indian Pediatr*. 2003;40(11):1063-8.
 133. Sharma D, Shastri S, Farahbakhsh N, Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016;29(24):3977-87.
 134. Lee PA, Chernauskas SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory B. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
 135. Sugimoto S, Fukushima M, Yazaki T, Nagata Y, Shimizu J, Sugimoto M, et al. The classification of the low birth-weight infants from the viewpoint of mental development. *Keio J Med*. 1990;39(4):242-6.
 136. 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):403-8.

137. Raaijmakers A, Allegaert K. Catch-Up Growth in Former Preterm Neonates: No Time to Waste. *Nutrients*. 2016;8(12).
138. 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):1225-31.
139. Hei M, Lee SK, Shah PS, Jain A, Canadian Neonatal N. Outcomes for symmetrical and asymmetrical small for gestational age preterm infants in Canadian tertiary NICUs. *Am J Perinatol*. 2015;32(8):725-32.
140. 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):1113-7.
141. Black RE. Global Prevalence of Small for Gestational Age Births. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2015;81:1-7.
142. Kugelman A, Colin AA. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics*. 2013;132(4):741-51.
143. Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(5):946-53.
144. Ortigosa Rocha C, Bittar RE, Zugaib M. Neonatal outcomes of late-preterm birth associated or not with intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:231842.
145. Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, Byington CL, Young PC. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(6):e1072-7.
146. Gilbert WM, Danielsen B. Pregnancy outcomes associated with intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(6):1596-9; discussion 9-601.
147. Arnon S, Dolfon T, Litmanovitz I, Regev R, Bauer S, Feigin M. Preterm labour at 34--36 weeks of gestation: should it be arrested? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001;15(3):252-6.

148. McCowan L, Horgan RP. Risk factors for small for gestational age infants. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(6):779-93.
149. Kleijer ME, Dekker GA, Heard AR. Risk factors for intrauterine growth restriction in a socio-economically disadvantaged region. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(1):23-30.
150. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. 2006;23(5):325-8.
151. Spinillo A, Capuzzo E, Piazzzi G, Nicola S, Colonna L, Iasci A. Maternal high-risk factors and severity of growth deficit in small for gestational age infants. *Early human development*. 1994;38(1):35-43.
152. 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):1374-8.
153. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Becroft DM, Pattison NS, Glavish N, ve ark. Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(4):369-75.
154. Hughes K, Tan NR, Lun KC. Low Birthweight of Live Singletons in Singapore, 1967–1974. *International Journal of Epidemiology*. 1984;13(4):465-71.
155. Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? *Pediatrics*. 1999;103(3):599-602.
156. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull World Health Organ*. 1987;65(5):663-737.
157. Raum E, Arabin B, Schlaud M, Walter U, Schwartz FW. The impact of maternal education on intrauterine growth: a comparison of former West and East Germany. *Int J Epidemiol*. 2001;30(1):81-7.
158. Leng J, Hay J, Liu G, Zhang J, Wang J, Liu H, ve ark. Small-for-gestational age and its association with maternal blood glucose, body mass index and stature: a perinatal cohort study among Chinese women. *BMJ Open*. 2016;6(9):e010984.
159. Jaquet D, Swaminathan S, Alexander GR, Czernichow P, Collin D, Salihu HM, ve ark. Significant paternal contribution to the risk of small for gestational age. *BJOG*. 2005;112(2):153-9.

160. Hackman E, Emanuel I, van Belle G, Daling J. Maternal birth weight and subsequent pregnancy outcome. *JAMA*. 1983;250(15):2016-9.
161. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res*. 2004;6 Suppl 2:S125-40.
162. 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.
163. Jaddoe VW, Bakker R, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the risk of low birth weight and preterm birth. The generation R study. *Ann Epidemiol*. 2007;17(10):834-40.
164. 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):1062-6.
165. Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. *BJOG*. 2007;114(3):243-52.
166. Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K, Pregnancy ASTALSo, Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. *BJOG*. 2002;109(1):21-7.
167. Schempf AH, Strobino DM. Illicit drug use and adverse birth outcomes: is it drugs or context? *J Urban Health*. 2008;85(6):858-73.
168. Thompson JM, Wall C, Becroft DM, Robinson E, Wild CJ, Mitchell EA. Maternal dietary patterns in pregnancy and the association with small-for-gestational-age infants. *Br J Nutr*. 2010;103(11):1665-73.
169. Bower C, Stanley FJ, Nicol DJ. Maternal folate status and the risk for neural tube defects. The role of dietary folate. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1993;678(1):146-55.
170. Murphy M, Whiteman D, Stone D, Botting B, Schorah C, Wild J. Dietary folate and the prevalence of neural tube defects in the British Isles: the past two decades. *BJOG*. 2000;107(7):885-9.

171. Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology*. 1995;6(3):219-26.
172. Steegers-Theunissen RP. Folate metabolism and neural tube defects: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995;61(1):39-48.
173. Catov JM, Bodnar LM, Olsen J, Olsen S, Nohr EA. Periconceptional multivitamin use and risk of preterm or small-for-gestational-age births in the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(3):906-12.
174. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH, Vitamins in Pre-eclampsia Trial C. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9517):1145-54.
175. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CH, Margetts BM, Jackson AA, ve ark. 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):1217-24.
176. Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, ve ark. 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):F431-5.
177. Olsen SF, Halldorsson TI, Willett WC, Knudsen VK, Gillman MW, Mikkelsen TB, ve ark. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(4):1104-10.
178. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1):83-133.
179. Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C, National Birth Defects Prevention S. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. *Matern Child Health J*. 2014;18(6):1540-51.

180. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *bmj*. 2007;334(7590):409.
181. Morgan S, Koren G, Bozzo P. Is caffeine consumption safe during pregnancy? *Can Fam Physician*. 2013;59(4):361-2.
182. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med*. 2007;52(11):1046-51.
183. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7627):974.
184. Allen VM, Joseph K, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004;4(1):17.
185. Zetterstrom K, Lindeberg SN, Haglund B, Hanson U. Chronic hypertension as a risk factor for offspring to be born small for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(9):1046-50.
186. Chappell LC, Enye S, Seed P, Briley AL, Poston L, Shennan AH. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study. *Hypertension*. 2008;51(4):1002-9.
187. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996;103(2):123-9.
188. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(3):278 e1-5.
189. Salafia CM, Straughen J, Misra DP. Diabetes and related metabolic states and the placenta. *The Diabetes in Pregnancy Dilemma: Leading Change with Proven Solutions*, 2e. 2015;41.
190. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med*. 2007;24(11):1229-34.

191. Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*. 1995;346(8968):157-61.
192. Gabbe SG, Graves CR. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2003;102(4):857-68.
193. Reece EA, Smikle C, O'Connor TZ, Holford T, Nelson-Robinson L, Degennaro N, ve ark. A longitudinal study comparing growth in diabetic pregnancies with growth in normal gestations: I. The fetal weight. *Obstet Gynecol Surv*. 1990;45(3):161-4.
194. Lynch A, Byers T, Emlen W, Rynes D, Shetterly SM, Hamman RF. Association of antibodies to beta2-glycoprotein 1 with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension: a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1999;93(2):193-8.
195. Manuck T, Branch DW, Lai Y, Sibai B, Spong CY, Wendel G, Jr., ve ark. Antiphospholipid antibodies and pregnancy outcomes in women heterozygous for factor V Leiden. *J Reprod Immunol*. 2010;85(2):180-5.
196. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med*. 2003;138(2):128-34.
197. Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1995;86(4 Pt 1):555-9.
198. Silva CA, Leal MM, Leone C, Simone VP, Takiuti AD, Saito MI, ve ark. Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2002;11(7):419-25.
199. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, ve ark. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2015;163(3):153-63.
200. Clowse ME, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. *Arthritis Rheum*. 2005;52(2):514-21.
201. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, Aihua L, Yingying Z, Weiping T, ve ark. The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on

- Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(19):e3677.
202. Antolic B, Gersak K, Verdenik I, Novak-Antolic Z. Adverse effects of thyroid dysfunction on pregnancy and pregnancy outcome: epidemiologic study in Slovenia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(10):651-4.
 203. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):560-5.
 204. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):946-9.
 205. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):745-50.
 206. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):299-306.
 207. McCormack RA, Doherty DA, Magann EF, Hutchinson M, Newnham JP. Antepartum bleeding of unknown origin in the second half of pregnancy and pregnancy outcomes. *BJOG*. 2008;115(11):1451-7.
 208. Nath CA, Ananth CV, DeMarco C, Vintzileos AM, New Jersey-Placental Abruptio Study I. Low birthweight in relation to placental abruptio and maternal thrombophilia status. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(3):293 e1-5.
 209. Groom K, North R, Poppe K, Sadler L, McCowan L. The association between customised small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114(4):478-84.
 210. Krabbendam L, Smits L, de Bie R, Bastiaanssen J, Stelma F, van Os J. The impact of maternal stress on pregnancy outcome in a well-educated Caucasian population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19(6):421-5.

211. Paarlberg KM, Vingerhoets AJ, Passchier J, Dekker GA, Heinen AG, van Geijn HP. Psychosocial predictors of low birthweight: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106(8):834-41.
212. Dejin-Karlsson E, Hanson BS, Ostergren PO, Lindgren A, Sjoberg NO, Marsal K. Association of a lack of psychosocial resources and the risk of giving birth to small for gestational age infants: a stress hypothesis. *BJOG.* 2000;107(1):89-100.
213. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry.* 2004;49(11):726-35.
214. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC. Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA.* 2006;295(15):1809-23.
215. Basso O, Olsen J, Christensen K. Risk of preterm delivery, low birthweight and growth retardation following spontaneous abortion: a registry-based study in Denmark. *Int J Epidemiol.* 1998;27(4):642-6.
216. Bakewell JM, Stockbauer JW, Schramm WF. Factors associated with repetition of low birthweight: Missouri longitudinal study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11 Suppl 1:119-29.
217. Wolfe HM, Gross TL, Sokol RJ. Recurrent small for gestational age birth: perinatal risks and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(2):288-93.
218. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B, et al. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr.* 2003;143(2):186-91.
219. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2000;107(7):877-84.
220. Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation--double jeopardy? *Clin Perinatol.* 2004;31(3):453-73.
221. 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 Pt 1):198-206.
222. Bartels D, Kreienbrock L, Dammann O, Wenzlaff P, Poets C. Population based study on the outcome of small for gestational age newborns. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2005;90(1):F53-F9.
 223. Sharma P, McKay K, Rosenkrantz TS, Hussain N. Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants. *BMC Pediatr*. 2004;4:9.
 224. 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*. 2018.
 225. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012;379(9814):445-52.
 226. McCormick MC, Workman-Daniels K, Brooks-Gunn J. The behavioral and emotional well-being of school-age children with different birth weights. *Pediatrics*. 1996;97(1):18-25.
 227. Pryor J, Silva PA, Brooke M. Growth, development and behaviour in adolescents born small-for-gestational-age. *J Paediatr Child Health*. 1995;31(5):403-7.
 228. Tolsa CB, Zimine S, Warfield SK, Freschi M, Sancho Rossignol A, Lazeyras F, et al. Early alteration of structural and functional brain development in premature infants born with intrauterine growth restriction. *Pediatr Res*. 2004;56(1):132-8.
 229. Scherjon S, Briet J, Oosting H, Kok J. The discrepancy between maturation of visual-evoked potentials and cognitive outcome at five years in very preterm infants with and without hemodynamic signs of fetal brain-sparing. *Pediatrics*. 2000;105(2):385-91.
 230. McCarton CM, Wallace IF, Divon M, Vaughan HG, Jr. 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):1167-78.

231. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52 Suppl 1:S54-8.
232. 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):267-75.
233. Larroque B, Bertrais S, Czernichow P, Leger J. School difficulties in 20-year-olds who were born small for gestational age at term in a regional cohort study. *Pediatrics.* 2001;108(1):111-5.
234. Baschat DAA. Fetal responses to placental insufficiency: an update. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2004;111(10):1031-41.
235. 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):1789-801.
236. Woods S, Riley P. A role for community health care providers in neonatal follow-up. *Paediatr Child Health.* 2006;11(5):301-2.
237. Lyon MA. A comparison between WISC-III and WISC-R scores for learning disabilities reevaluations. *J Learn Disabil.* 1995;28(4):253-5.
238. 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):999-1014; discussion 5-20.
239. 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):333-42.
240. 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;2017:1631760.
241. Gagnon SG, Nagle RJ. Comparison of the revised and original versions of the Bayley Scales of Infant Development. *School Psychology International.* 2000;21(3):293-305.

242. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD, National Institute of Child H, et al. 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):1645-51.
243. 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):725-31.
244. Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, Hennessy EM, Marlow N, Wilkinson AR, et al. 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):F134-40.
245. 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):231-7.
246. 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):338-46.
247. Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J. The effects of prenatal cocaine use on infant development. *Neurotoxicol Teratol*. 2008;30(2):96-106.
248. Enkelaar L, Ketelaar M, Gorter JW. Association between motor and mental functioning in toddlers with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil*. 2008;11(4):276-82.
249. Anderson PJ, De Luca CR, Hutchinson E, Roberts G, Doyle LW. Underestimation of developmental delay by the new Bayley-III Scale. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2010;164(4):352-6.
250. 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.

251. Albers CA, Grieve AJ. Test review: Bayley, N.(2006). Bayley scales of infant and toddler development–third edition. San Antonio, TX: Harcourt assessment. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2007;25(2):180-90.
252. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, ve ark. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *Journal of Perinatology*. 2018:1.
253. Harding J, McCowan L. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early human development*. 2003;74(1):13-26.
254. 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.
255. Markestad T, Vik T, Ahlsten G, Gebre-Medhin M, Skjaerven R, Jacobsen G, ve ark. Small-for-gestational-age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1997;165:93-101.
256. Ochiai M, Nakayama H, Sato K, Iida K, Hikino S, Ohga S, ve ark. Head circumference and long-term outcome in small-for-gestational age infants. *J Perinat Med*. 2008;36(4):341-7.
257. Fukuoka H. DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) and Birth Cohort Research. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2015;61 Suppl:S2-4.
258. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, ve ark. 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.
259. Salcedo-Bellido I, Martinez-Galiano JM, Olmedo-Requena R, Mozas-Moreno J, Bueno-Cavanillas A, Jimenez-Moleon JJ, ve ark. Association between Vitamin Intake during Pregnancy and Risk of Small for Gestational Age. *Nutrients*. 2017;9(12).
260. 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.

261. Spittle AJ, Brown NC, Doyle LW, Boyd RN, Hunt RW, Bear M, ve ark. Quality of general movements is related to white matter pathology in very preterm infants. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1184-9.
262. Padilla N, Falcon C, Sanz-Cortes M, Figueras F, Bargallo N, Crispi F, ve ark. 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.
263. Story L, Damodaram MS, Allsop JM, McGuinness A, Patel A, Wylezinska M, ve ark. Brain metabolism in fetal intrauterine growth restriction: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):483 e1-8.
264. Simoes RV, Cruz-Lemini M, Bargallo N, Gratacos E, Sanz-Cortes M. Brain metabolite differences in one-year-old infants born small at term and association with neurodevelopmental outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):210 e1-e11.
265. Bejjani A, O'Neill J, Kim JA, Frew AJ, Yee VW, Ly R, ve ark. Elevated glutamatergic compounds in pregenual anterior cingulate in pediatric autism spectrum disorder demonstrated by 1H MRS and 1H MRSI. *PLoS One*. 2012;7(7):e38786.
266. Bocca-Tjeertes I, Bos A, Kerstjens J, de Winter A, Reijneveld S. Symmetrical and asymmetrical growth restriction in preterm-born children. *Pediatrics*. 2014;133(3):e650-6.
267. Parra-Saavedra M, Crovetto F, Triunfo S, Savchev S, Peguero A, Nadal A, ve ark. Neurodevelopmental outcomes of near-term small-for-gestational-age infants with and without signs of placental underperfusion. *Placenta*. 2014;35(4):269-74.
268. Savchev S, Sanz-Cortes M, Cruz-Martinez R, Arranz A, Botet F, Gratacos E, ve ark. Neurodevelopmental outcome of full-term small-for-gestational-age infants with normal placental function. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):201-6.

269. Agarwal PK, Shi L, Rajadurai VS, Zheng Q, Yang PH, Khoo PC, ve ark. Factors affecting neurodevelopmental outcome at 2 years in very preterm infants below 1250 grams: a prospective study. *J Perinatol*. 2018;38(8):1093-100.
270. Maciejewski E, Hamon I, Fresson J, Hascoet JM. Growth and neurodevelopment outcome in symmetric versus asymmetric small for gestational age term infants. *J Perinatol*. 2016;36(8):670-5.
271. Harding JE, McCowan LM. Perinatal predictors of growth patterns to 18 months in children born small for gestational age. *Early Hum Dev*. 2003;74(1):13-26.
272. Takeuchi A, Yorifuji T, Nakamura K, Tamai K, Mori S, Nakamura M, ve ark. Catch-Up Growth and Neurobehavioral Development among Full-Term, Small-for-Gestational-Age Children: A Nationwide Japanese Population-Based Study. *J Pediatr*. 2018;192:41-6 e2.
273. Lucas A, Fewtrell MS, Davies PS, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ. Breastfeeding and catch-up growth in infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 1997;86(6):564-9.
274. Bar S, Milanaik R, Adesman A. Long-term neurodevelopmental benefits of breastfeeding. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(4):559-66.
275. Rao MR, Hediger ML, Levine RJ, Naficy AB, Vik T. Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*. 2002;91(3):267-74.

8. EKLER

Ek.1. Çalışma vaka kayıt formu

GEBELİK HAFTASINA GÖRE SİMETRİK VE ASİMETRİK BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN GEÇ PREMATÜRE BEBEKLERİN NÖROGELİŞİMSEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI (sSGA Grubu: / aSGA Grubu:)			
Hasta No		Yattığı servis	39 / 82 BO
Doğum / Yatış tarihi			
Cinsiyet		Neonatal Tanılar	
Anne yaşı			
G/Y/P/A		İHB	
Spontan / IVF Gebelik		Sepsis	
Gebelik hf		TTN	
DM		RDS	
Kronik HT		Konj Pnömoni	
Preeklampsi/Eklampsi		Anemi	
Anne hastalıkları		Kan transfüzyonu	
		Hipotansiyon	
İlaç		Pnömotoraks	
Sigara / Alkol		Diğer:	
Prenatal testler			
USG		MV tedavisi	
Poli / Oligohidramnios		O2 tedavisi	
EMR			
Koryoamnionit		Küvözde kaldı mı?	
Mekonyum			
		Taramalar	
Doğum yeri		Topuk kanı (2x)	
CS / NSVY		İşitme testi	
APGAR (1/5/10.dk)		Kalça USG	
Resüsitasyon			
Zor/travmatik doğum			
Doğum ağırlığı gr (p)			
Baş çevresi cm (p)			
SGA: simetr. / asim.			
FM			
Kardeş öyküsü			
Akrabalık			
Ailede hastalık öyküsü		Yatış süresi	

Muayene tarihi		Yüze bakma	
Yaş		Karşılıklı gülme	
Düzeltilmiş yaş		Oyuncağa uzanma	
Beslenme		Eliyle yeme	
Şu anda beslenme		El çırpma	
Anne sütü süresi		Ce oyunu	
Mamaya başlama		Baş baş	
Ek gıda başlama		Top oynama	
Aşıları		Bardaktan su içme	
Vitamin:		Evde basit yardım	
Süre:		Çatal-kaşık kullan.	
Adı:		El yıkama	
Demir:		Giyinme	
Başlama zamanı		Gelişimsel endişe:	
Süre			
Adı:		FM:	
Başka ilaç (sürekli):		VA:	P:
Şu anda ilaç:		Boy:	P:
Geçirdiği hast. / op.		Baş çevresi:	P:
		Ort. kilo alımı	
		Ort. Boy artışı	
		Ort. BÇ artışı	
		FM bulguları	
		Görme sorunu:	
		İşitme sorunu:	
Gelişim basamakları		Diğer bulgular	
Baş kontrolü			
Destekli oturma			
Desteksiz oturma			
Sıralama			
Düzgün Yürüme			
Merdiven çıkma			
Koşma			
Agulama			
Heceleme		Bayley III Sonucu	
Kelime			
Cümle kurma			
Ellerini birleştirme			
Objeleri kavrama			
180° izleme			
Nesneye uzanma			
Cismi elden ele geçir.			
Başp.-diğer p. tutma			
Kalemle karalama			
2 küpten kule			
3 küpten kule			
5 küpten kule			

Ek.2. Etik Kurul Onay Formu



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 -50

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 02 OCAK 2018 SALI
Toplantı No : 2018/01
Proje No : GO 17/954 (Değerlendirme Tarihi: 05.12.2017)
Karar No : GO 17/954- 22

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Hasan Tolga ÇELİK' in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT, Uzm. Dr. Pınar Zengin AKKUŞ ile birlikte çalışacakları ve Arş. Gör. Seçil BABUÇCUOĞLU' nun uzmanlık tezi olan, GO 17/954 kayıt numaralı, "**Gebelik Haftasına Göre Simetrik ve Asimetrik Büyüme Geriliği Olan Geç Prematüre Bebeklerin Nörogelişimsel Sonuçlarının Karşılaştırılması**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1.Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAGLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEK (Üye) | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için: