

Gebelik haftasına göre küçük olmanın prematüre morbiditelerine etkisi

Effects of being small for gestational age on morbidities of prematurity



Öz

Amaç: Gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı (small for gestational age: SGA) olan prematüre bebeklerin prematürelğe ek olarak hangi morbiditeler açısından daha riskli olduğu konusundaki kanıtlar yetersizdir. Çalışmamızda gebelik haftası <32 hafta olan SGA prematüre bebeklerin morbidite ve mortalite açısından risklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Gebelik haftası <32 hafta olup SGA olan bebeklerin morbiditeleri ve mortalite verileri, <32 gebelik haftasında doğan gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı ile doğan (appropriate for gestational age: AGA) bebekler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 122 (%24,6) SGA ve 372 (%75,4) AGA bebek olmak üzere toplam 494 prematüre bebek dâhil edildi. Doğumda SGA olan bebeklerde AGA olanlara göre annede preeklampsi, nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (İVK) oranı daha yüksekti. Ayrıca SGA olanlarda AGA olanlara göre tam enteral beslenmeye geçiş zamanı, yoğun bakımda yatış süresi anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Sonuç: Gebelik haftaları benzer olsa da SGA ve prematüre olan bebeklerde, AGA olan bebeklere göre İVK, ROP ve NEK gibi prematüre morbiditeleri daha yüksekti.

Anahtar Sözcükler: morbidite; mortalite; yenidoğan

Abstract

Aim: There is insufficient evidence on which morbidities are more risky for premature babies with small for gestational age (SGA) in addition to prematurity. In our study, it was aimed to evaluate the risks of SGA premature babies with a gestational age of <32 weeks, in terms of morbidities and mortality.

Methods: The morbidity and mortality data of SGA infants with a gestational age <32 weeks were compared with infants born at <32 gestational weeks with appropriate birth weight (appropriate for gestational age: AGA).

Results: A total of 494 premature infants, including 122 (24.6%) SGA and 372 (75.4%) AGA infants, were enrolled into the study. Infants with SGA had a higher rate of maternal preeclampsia, necrotizing enterocolitis (NEC), retinopathy of prematurity (ROP), and intraventricular bleeding (IVH) than those with AGA. Additionally, the transition time to full enteral nutrition and the length of stay in the intensive care unit were significantly higher in infants with SGA compared to those with AGA ($p<0.05$).

Conclusion: Although the gestational weeks are similar, morbidities of prematurity such as IVH, ROP and NEC are higher in SGA and premature infants, compared to infants with AGA.

Keywords: morbidity; mortality; newborn

Duran Yıldız¹, Burak Ceran¹,
Ufuk Çakır¹, Ali Ulaş Tuğcu¹,
Cüneyt Tayman¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı, Yenidoğan Yoğun
Bakım Ünitesi

Geliş/Received : 01.04.2022
Kabul/Accepted: 03.08.2022

DOI: 10.21673/anoloklin.1096789

Yazışma yazarı/Corresponding author

Duran Yıldız

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Üniversiteler
Mahallesi, 1604 Cadde. Ankara, Türkiye
E-posta: doktorduranyildiz@hotmail.com

ORCID

Duran Yıldız: 0000-0002-0131-0399
Burak Ceran: 0000-0001-5914-5325
Ufuk Çakır: 0000-0002-9409-185X
Ali Ulaş Tuğcu: 0000-0001-6942-1872
Cüneyt Tayman: 0000-0002-9970-0714

GİRİŞ

Gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı (small for gestational age: SGA) gebelik haftasına göre doğum ağırlığının 10. persentilin altında doğan bebekler olarak tanımlanır (1). Bu bebeklerin mortalite ve morbidite oranları, gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı ile doğan (appropriate for gestational age: AGA) bebeklere göre daha yüksektir, daha fazla ileri bakım ve daha uzun hastanede yatış gereksinimleri vardır (1). Gebelik haftası <37 hafta doğan prematüre bebekler, term bebeklere göre ve SGA olması durumunda aynı gebelik haftasındaki AGA bebeklere göre daha yüksek mortalite riskine sahiptir (2).

Prematürelerdeki bu olumsuz klinik sonuçlar, erken doğum, maternal ve neonatal enfeksiyonlar, placentel vasküler hastalıklar, preeklampsi/eklampsi veya intrauterin büyüme kısıtlılığı dâhil olmak üzere çoklu anne ve fetal koşullar ile ilişkilidir (3). Dolayısıyla bir bebeğin hem SGA hem de prematüre olması olumsuz klinik sonuçlara yol açabilir. Prematüre doğan bebeklerin özellikle solunum, gastrointestinal, immünolojik, merkezi sinir sistemi, işitsel ve görsel olarak klinik sonuçları kötüdür. Bu problemler ileriki dönemlerde nörolojik ve biyopsikososyal gelişim üzerinde olumsuz etkilere yol açabilir (2).

Prematüre ve SGA olan bebeklerin kısa dönem klinik sonuçlarına bakıldığında, SGA olanlarda daha fazla bronkopulmoner displazi (BPD) ve respiratuvar distres sendromu (RDS) riski olabileceği rapor edilmiştir. Ayrıca, SGA olan bebekler sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK) ve prematüre retinopatisi (ROP) açısından AGA bebeklere göre daha yüksek risk altında olabilirler (4-6).

Term ve terme yakın olan SGA bebeklerin mortalite ve morbiditeleri iyi tanımlanmışken prematürelerde SGA ilişkili mortalite ve morbiditeler belirsizliğini korumaktadır. Prematüre doğan ve SGA olan bebekler, son yıllardaki gelişmiş teknolojiler ve bakım standartlarındaki iyileşmelere rağmen halen birçok morbidite açısından risklidirler. Ayrıca değişen bakım şartları ile morbiditelerin değişip değişmediği belirlenmeli ve her ünite kendi bakım şartlarında özellikle SGA prematüre bebeklerin risk taşıyıp taşımadığını belirlemelidir. Bu yüzden olumsuz klinik sonuçlar açısından riskli olan bu grup hastalarda belirsizliğin giderilmesi için risk faktörlerinin araştırılması gerekmektedir. Çalışmamızın

hipotezine göre, term bebeklere oranla olumsuz klinik sonuçlar açısından daha riskli olan prematüre bebekler SGA olması durumunda morbidite ve prematüre morbiditeleri açısından da artmış riske sahip olabilirler. Dolayısıyla, çalışmamızda <32 hafta olarak doğan SGA prematüre bebeklerin demografik özellikleri ve klinik sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırma planı

Çalışmamız yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YDYBÜ) Mayıs 2021–Aralık 2021 tarihleri arasında yatan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Gebelik haftası <32 hafta olan prematüre bebekler çalışmaya alındı. Gebelik haftası ≥32 hafta doğan, gebelik haftasına göre yüksek doğum ağırlığı (large gestational age: LGA), konjenital anomalisi ve intrauterin enfeksiyonu olan bebekler çalışmaya alınmadı. Hastalara ait veriler retrospektif olarak dosya kayıtlarından elde edildi. Çalışmaya katılan tüm yazarlar Helsinki İlkeler Deklerasyonu'na uygun olarak hareket etti. Çalışma için Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.11.2018 tarih ve 75/2018 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2019 yılında Ankara Bilkent Şehir Hastanesine taşındığı için çalışma Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde yürütülmüştür.

Demografik ve klinik özellikler

Hastalara ait anne yaşı, annede preeklampsi, gestasyonel diyabet, antenatal steroid, gebelik haftası (GH), doğum ağırlığı (DA), doğum şekli (sezaryen/normal vajinal yol), Apgar skorları (1. ve 5. dakika), cinsiyeti, mekanik ventilasyon, non invaziv solunum destek ve oksijen destek süresi, erken neonatal sepsis (ENS, ≤72 saat), geç neonatal sepsis (GNS, >72saat) (7), RDS (8), intraventriküler kanama (İVK, evre ≥3) (9), hemodinamik anlamlı olup tedavi gerektiren patent duktus arteriosus (PDA) (10), tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP) (11), orta/ciddi BPD (12), kanıtlanmış ya da ciddi nekrotizan enterokolit (NEK; >2 evre) (13) varlığı, tam enteral beslenmeye geçiş zamanı, YDYBÜ yatış süresi ve mortalite verileri kayıt edildi. Prematüre bebeğin Fenton eğrilerine göre doğum ağırlığı gebelik

Tablo 1. Doğum ağırlığına göre demografik özellikler

Değişkenler	SGA (n:122)	AGA (n:372)	p
Anne yaşı (yıl), ^a	28,4±6,3	28,8±6,2	0,591
Annede preeklampsi, ^b	51 (41,8)	58 (15,5)	<0,001
Annede gestasyonel diyabet, ^b	7 (5,7)	13 (3,5)	0,276
Antenatal steroid, ^b	90 (73,7)	251 (67,4)	0,526
Gebelik haftası (hafta), ^c	28,2 (26,0-31,6)	28,1 (26,0-31,3)	0,196
Doğum ağırlığı (gr), ^a	754±124	1111±193	<0,001
Sezaryen doğum, ^b	115 (94,2)	307 (82,5)	0,001
Apgar skoru, 1. dakika, ^c	5 (1-7)	5 (1-8)	0,189
Apgar skoru, 5. dakika ^c	7 (2-9)	7 (3-10)	0,433
Erkek cinsiyet, ^b	68 (55,7)	204 (54,8)	0,312

AGA (appropriate for gestational age): gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı, SGA (small for gestational age): gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı

^a ortalama ± standart sapma, ^b n (%), ^c ortanca (minimum-maksimum),

Tablo 2. Doğum ağırlığına göre klinik sonuçlar

Değişkenler	SGA (n:122)	AGA (n:372)	p
MV süresi, gün ^a	4,8±2,6	3,6±1,8	0,122
NSD süresi, gün ^a	7,6±4,4	8,1±4,7	0,627
Oksijen süresi, gün ^a	26,5±16,2	24,1±13,4	0,300
ENS ^b	5 (4)	10 (2,6)	0,508
GNS ^b	43 (35,2)	76 (20,4)	0,304
RDS, ^b	83 (68,1)	103 (64,5)	0,475
İVK (evre ≥3), ^b	17 (13,9)	24 (6,4)	0,005
PDA, ^b	44 (36,1)	148 (39,7)	0,462
ROP, ^b	22 (18,1)	30 (8,1)	0,001
BPD (orta/ciddi), ^b	28 (22,9)	69 (18,5)	0,129
NEK, (evre ≥2), ^b	10 (8,1)	5 (1,3)	<0,001
Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün), ^a	21,12±10,1	15,3±5,4	<0,001
YDYBÜ yatış süresi (gün), ^a	64,3±36,1	51,7±28,9	<0,001
Mortalite, ^b	31 (25,4)	70 (18,9)	0,118

AGA (appropriate for gestational age): gebelik haftasına uygun doğum ağırlığı, BPD: bronkopulmoner displazi, ENS: erken neonatal sepsis, GNS: geç neonatal sepsis, İVK: intraventriküler kanama, MV: mekanik ventilasyon, NEK: nekrotizan enterokolit, NSD: non invaziv solunum desteği, PDA: patent duktus arteriosus, RDS: respiratuvar distres sendromu, ROP: prematüre retinopatisi, SGA (small for gestational age): gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı, YDYBÜ: yenidoğan yoğun bakım ünitesi

haftasına göre 10 persentilin altında ise SGA, 10-90 persentil arasında olması durumunda AGA olarak tanımlandı (14). Sepsis tanısı alan hastalar kan kültüründe üreme olan kanıtlanmış sepsis hastaları olarak tanımlandı. Çalışmanın birincil amacı olarak Prematüre SGA bebeklerde AGA bebeklere göre mortalite ve

morbiditelerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızın ikincil amacı ise prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditeleri belirleyici demografik özelliklerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bunun için gebelik yaşına göre düşük ve uygun doğum ağırlığı olan bebekler demografik ve klinik özellikleri açısından karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Hastaların tüm verilerinin istatistiksel analizleri SPSS 18 (Statistical Package for Social Sciences) (versiyon 18, SPSS Inc., St. Louis, MO, USA) istatistik programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları hem grafiksel hem de Kolmogorov-Smirnov testi ile kullanılarak belirlendi. Sürekli değişkenler için bir t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Nominal değişkenler için χ^2 testi veya Fisher Exact testi uygulandı. Sonuçlar ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenlerde ise sonuçlar frekans ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Eğer p değeri <0,05 ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Örneklem büyüklüğü hesaplaması morbidite ve mortalite değişkenine göre yapılmıştır. Güç analizi, SGA prematüre bebeklerin neonatal mortalite ve morbiditeleri üzerine yapılan daha önceki bir çalışmanın verilerine göre yapılmıştır (1). Toplam 146 (grup başına 73 hasta) örneklem büyüklüğü, %80'lik bir güç ve %5'lik bir anlamlılık düzeyini saptamak için yeterliydi.

BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun toplam 494 prematüre bebek çalışmaya dâhil edildi. Yüz yirmi iki bebekte (%24,6) SGA ve 372 bebek (%75,4) AGA tespit edildi. SGA olan prematüre bebeklerde AGA bebeklere göre annede preeklampsi, İVK, ROP, NEK anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta iken doğum ağırlığının daha düşük olduğu bulundu (sırasıyla, $p<0,001$, $p=0,005$, $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Tam enteral beslenmeye geçiş zamanı ve YDYBÜ'de yatış süresi SGA olan grupta AGA olan gruba göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla, $p<0,001$, $p<0,001$). Sonuçlara ait veriler Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Sonuçlarımıza göre SGA olanlarda AGA olanlara göre annede preeklampsi sıklığı 2,7 kat (%41,8 / %15,5) daha yüksek olduğu saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Prematüre olmak belli riskleri beraberinde getirebilmesine rağmen, özellikle prematüre ve SGA bebeklerde hangi risklerin arttığı kesin olarak bilinmemektedir. Çalışmamızda SGA olan prematüre bebeklerde anne-

de preeklampsi sıklığının, İVK, ROP ve NEK riskinin arttığı ve bunun sonucu olarak da tam enteral beslenmeye geçiş ile YDYBÜ yatış sürelerinin uzadığı bulunmuştur.

Fetal büyümenin temel belirleyicileri, fetüsün genetik yapısı, anneden plasentaya gelen besinin yeterliliği, plasentanın fetüse besinleri ve oksijeni yeterince transfer etme kapasitesidir. İntrauterin büyüme kısıtlılığı maternal (yetersiz beslenme, hipertansiyon, preeklampsi), fetal (kromozomal anormallikler, çoğul fetüsler) ve plasental faktörlerden kaynaklanabilir (15). Çalışmamızda bu bilgilere paralel olarak SGA olan bebeklerin annelerinde preeklampsi sıklığı daha yüksek olarak bulundu. Preeklampsi annelerde SGA bebek doğurma riskinin 2,9-6,7 kat arasında arttığı bildirilmiştir (16). Sonuçlarımızda da benzer şekilde SGA olan grupta AGA olan gruba göre annede preeklampsinin 2,7 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Çoğu SGA'nın nedeni plasental disfonksiyondan kaynaklanmaktadır (15). Ancak çalışmamızda plasental değerlendirme yapılamamıştır.

Fetüse oksijen ve besinlerin azalmış transferi neticesinde SGA bebek olarak doğmak neonatal mortalite riskini artırabilmektedir (1,2). Fetal hipoksi ve organ yetmezliği süreçte suçlanan mekanizmalardır. Sonuçlarımız ile benzer şekilde SGA ile mortalite arasında ilişkinin saptanmadığı da rapor edilmiştir. Bu sonucun son yıllarda antenatal, natal ve postnatal bakım şartlarındaki iyileşmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

Bazı çalışmalara göre SGA bebekler sepsis açısından risk altındadır (1,4). Bunun sebebinin, intrauterin hipoksiye bağlı olarak timik hipoplazi dâhil olmak üzere, lökosit, nötrofil, T ve B lenfositlerin toplam sayısında azalma, immatür nötrofiller, lenfositler ve monositlerin oluşumu sonucunda bağışıklık yanıtında azalma olduğu düşünülmektedir (17). Enfeksiyon kontrol yöntemleri ile hem klinik sepsis hem de kültür pozitif sepsis sıklığını düşürülmesi mümkündür. Böylelikle hastaların olumsuz klinik sonuçlarında da bir iyileşme söz konusu olabilir. Sonuçlarımıza göre kan kültürü üreme oranlarımız literatür ile benzerdir. Çalışmamızda sepsis açısından SGA ve AGA grupları arasında fark bulunmamıştır. Bunun muhtemel nedeni son yıllarda enfeksiyon kontrol yönergelerinin daha sıkı uygulanmasından kaynaklanıyor olabilir(2).

SGA olan bebeklerde RDS, BPD ve solunum desteği ihtiyacında artış olduğu bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (1,2,4). Sonuçlarımızda ise SGA ve AGA grupları arasında solunumsal sorunlar açısından sonuçların benzer olduğu bulunmuştur. İntrauterin hipoksiye maruz kalan SGA bebeklerde sürfaktanın azalmış üretimi veya bozulmuş salınımı söz konusu olduğu için solunumsal sorunların oluştuğu düşünülmektedir (17). Ancak bazen intrauterin hipoksi ve sonrasında oluşan strese bağlı olarak akciğer matürasyonunda iyileşme de söz konusudur. Dolayısıyla hipoksinin düzeyi, akciğer matürasyonu ve sürfaktan eksikliği arasındaki dengede önemli rol oynamaktadır (15,17). Bu patofizyolojik mekanizma sonuçlarımızdaki gruplar arasında solunumsal parametrelerdeki benzerliği açıklamaktadır.

İntrauterin hipoksinin etkilediği bir diğer sistem ise santral sinir sistemidir. Bazı araştırmalara göre SGA olan bebeklerde İVK oranı AGA ile benzer bulunmuştur (1,2,4,17). Ancak bunun aksine sonuçlarımızla benzer şekilde SGA bebeklerde İVK riskinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (18,19). SGA bebeklerde artmış İVK'nın muhtemel nedeninin anormal plasental kan akışına bağlı olarak fetüsün zayıf perfüze olması ve doğumdan sonra düzelen hipoksemi ile birlikte beyin kan akımında azalmanın olduğu düşünülmektedir. Prematürelere beyin kan akımını sabit bir seviyede koruyamadığı için beyin kan akımında iniş ve çıkışlar yaşanmaktadır. Beyin kan akımındaki değişiklikler de prematürelere İVK gelişme riskini artırmaktadır. Ayrıca, plasental tromboz, fetal dolaşımında mikrotrombüslere yol açarak beyinde anormal kan akışı ve iskemiye neden olabilir (19).

Prematüre retinopatisi ile SGA arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda SGA bebeklerin ROP riskinde artış saptanmamıştır (1,2). Aksine literatürde 852 YDYBÜ'nün katılımı ile 22-29 gebelik haftasında olan, 156.587 bebeğin dâhil edildiği bir çalışmada, sonuçlarımızla benzer olarak SGA bebeklerin ROP riskinde artış olduğu rapor edilmiştir (4). Bu bebeklerin intrauterin retinal hipoksemi sonrası hiperoksiye maruziyeti, artmış olan ROP sıklığını açıklayabilir (17).

Diğer tüm organlar gibi özellikle kronik intrauterin hipoksemiden özellikle de gastrointestinal sistemde etkilenmektedir. Hipoksemi ile birlikte, kan akımı gastrointestinal sistemde azalırken beyin gibi daha

hayati organlara yönlendirilir. Böylelikle SGA bebekler doğum sonrası fonksiyonel ve yapısal olarak daha immatür barsak sistemi ile doğar. Dolayısıyla SGA, bebekler daha fazla beslenme problemi ve NEK riski taşırlar. Daha önce yapılan çalışmalar ve sonuçlarımızda olduğu gibi SGA bebeklerde artmış olan NEK sıklığının temel patofizyolojik mekanizması buna dayanmaktadır (17). Artan beslenme sorunları sonuçlarımızda olduğu gibi tam enteral beslenmeye geçiş ve yoğun bakım yatış süresini de artırmaktadır.

Hem bizim sonuçlarımız hem literatürdeki sonuçlar göz önüne alındığında SGA bebeklerin klinik sonuçlarında farklılıklar mevcuttur. Bu farklılığın nedeni çalışma hastalarının tüm gebelik haftalarını içermesinden, hasta sayılarının farklı olmasından veya farklı bakım standartlarına sahip ünitelerin verilerinden kaynaklanıyor olabilir. Dolayısıyla SGA ve morbiditelerini inceleyen ileride yapılacak çalışmaların her gebelik haftasını ayrı ayrı olarak değerlendirip, morbidite ve mortalite risklerini inceleyerek randomize şekilde dizayn edilmesi daha değerli bilgiler verebilir.

Çalışmamızın tek merkez ve retrospektif olması başlıca kısıtlılığdır. Ayrıca örneklem büyüklüğünün az olması sonuçlarımızı genelleştirmeye engel teşkil etmektedir. Son olarak SGA ve ilişkili morbiditeleri açıklayacak plasental faktörler değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda SGA ve prematüre olan bebeklerde AGA olan bebeklere göre İVK, ROP ve NEK gibi prematüre morbiditeleri daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalarla benzer ve farklı sonuçları olan sonuçlarımız ülkemiz verilerini içermesi açısından değerli olabilir. Prematüre ve SGA olan bebeklerin mortalite ve morbiditeleri açısından risklerini değerlendirirken plasental faktörlerin de incelendiği ileride yapılacak çalışmalar önemli bilgiler verebilir.

Çıkar çatışması ve finansman bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Kadioğlu Şimşek G, Büyüktiryaki M, Kanmaz Kutman HG, et al. Comparison of mortality and morbidities in small and appropriate for gestational age preterm in-

- fants. *Namik Kemal Med J.* 2019;7:83-9.
2. Avorgbedor F, Gondwe KW, Zou B, Conklin JL, Yeo S. A systematic review on outcomes of preterm small for gestational infants born to women with hypertensive disorders in pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2021;35(4):E58-E68.
 3. García-Basteiro AL, Quintó L, Macete E, et al. Infant mortality and morbidity associated with preterm and small-for-gestational-age births in Southern Mozambique: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2017;12(2):e0172533.
 4. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and mortality in small for gestational age infants at 22 to 29 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2018;141(2):e20172533.
 5. Nobile S, Marchionni P, Carnielli VP. Neonatal outcome of small for gestational age preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):1083-8.
 6. Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* 2015;104(3):259-63.
 7. Satar M, Arisoy AE, Celik IH. Turkish Neonatal Society guideline on neonatal infections-diagnosis and treatment. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53(Suppl 1):S88-S100.
 8. Canpolat FE, Kadioglu Simsek G, Webbe J, et al. Late administration of surfactant may increase the risk of patent ductus arteriosus. *Front Pediatr.* 2020;8(3):130.
 9. Volpe JJ. Impaired neurodevelopmental outcome after mild germinal matrix-intraventricular hemorrhage. *Pediatrics.* 2015;136(6):1185-7.
 10. Cakir U, Tayman C, Karacaglar NB, Beser E, Ceran B, Unsal H. Comparison of the effect of continuous and standard intermittent bolus paracetamol infusion on patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2021;180(2):433-40.
 11. Cakir U, Tayman C, Yucel C, Ozdemir O. Can IL-33 and Endocan be new markers for retinopathy of prematurity? *Comb Chem High Throughput Screen.* 2019;22(1):41-8.
 12. Cakir U, Tayman C, Yucel C. A novel diagnostic marker for the severity of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants: Interleukin-33. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* 2019;32(1):12-7.
 13. Cakir U, Tayman C, Yarci E, et al. Novel useful markers for follow-up of necrotizing enterocolitis: Endocan and Interleukin-33. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(14):2333-41.
 14. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003;3(12):13.
 15. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(2):55.
 16. Civan H. Assessment of neonatal morbidity and maternal risk factors in term and small for gestational age (SGA) babies. *Pediatric Practice and Research.* 2019;7(Ek):381-9.
 17. Mendez-Figueroa H, Truong VT, Pedroza C, Chauhan SP. Morbidity and mortality in small-for-gestational-age infants: a secondary analysis of nine MFMU Network Studies. *Am J Perinatol.* 2017;34(4):323-32.
 18. Harteman JC, Nikkels PG, Kwee A, Groenendaal F, de Vries LS. Patterns of placental pathology in preterm infants with a periventricular haemorrhagic infarction: association with time of onset and clinical presentation. *Placenta.* 2012;33(10):839-44.
 19. Oh MA, Barak S, Mohamed M, Penn AA. Placental pathology and intraventricular hemorrhage in preterm and small for gestational age infants. *J Perinatol.* 2021;41(4):843-9.