

Gestasyon Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlığı (SGA) Olan Bebeklerin Uzun Süreli İzlemi

Nilgün Köksal*, Hilal Özkan**, Cahide Gider***, İftihar Kılıçbay***, Fatih Kılıçbay***, Serpil Can***, Murat Öcal***

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji Bilim Dalı, Prof.Dr.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji Bilim Dalı, Uzm.Dr.

*** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Neonatoloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi Dr.

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) olan çocuklarda morbidite ve mortalite insidansı yüksektir. Nörolojik hastalıklar, izlem ve hastaneye yatış gerektiren morbiditeler SGA bebeklerde gestasyon haftasına göre normal ağırlığa sahip (AGA) bebeklerden 5-10 kat fazladır. SGA bebeklerde, özellikle anne hamilelikte ve daha sonra sigara içiyorsa ciddi solunum problemlerinden hastaneye yatış fazladır.

SGA adultlerde nörolojik ve gelişimsel sorunlar, aşırı kısa boy gibi problemlerin görülme riski artmıştır. Ayrıca hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ve sendrom X gibi adult başlangıçlı hastalıklarla SGA'nın birlikteliği tanımlanmıştır (1).

SGA Bebeklerde Postnatal Büyüme Sonuçları

Doğumda SGA olan bebeklerin başlangıç döneminde hızlı büyümesi, erken çocukluk döneminde 25 persentil civarına erişmesi beklenmektedir. Büyümedeki postpartum hızlanma yaşamın ilk 6 ayında görülür. Bebekler genellikle doğumdan sonraki 6-12 ayda büyümeyi yakalarlar. SGA olan bebeklerin %80'i yaşamın ilk 6-8 ayında büyümeyi yakalamayı başarır. Fakat SGA'lı bebeklerin daha kısa ve zayıf olmaya eğilimi olduğu da unutulmamalıdır (2).

Büyümeyi yakalama periyoduna rağmen, bazı bebekler özellikle 26 haftadan önce büyüme geriliği olanlar, kısa kalabilirler. SGA 26 haftadan önce başladığında büyüme bozukluğu daha büyüktür ve baş çevresi de etkilenmiştir (1).

Normal ponderal indeksli bebekler (PI) daha kısa boylu ve zayıf kalırlar, iyileşmeleri için daha fazla zaman gerekir, malnutrisyon daha ciddidir, baş çevresi küçüktür. Bu bebekler iyileşmeden daha az etkilenirler, sıklıkla nörolojik hastalıklarla birlikte. Düşük P'li, veya asimetric büyüme geriliği olan SGA bebeklerde doğumdan sonra in utero engellenen serbestleşmesi ve postnatal uygun kalori alımının sağlanmasıyla büyüme fazı hızlanır. SGA geç başlangıçlı ise daha az ciddidir, iyileşme daha hızlı seyreder (3).

SGA'lı 65 bebek (doğum ağırlığı < 3 persentil), 71 kontrol bebeği ile 4 ayda karşılaştırıldığında, dördüncü ayda SGA bebeklerin %63'ünün 3 persentilin üstünde, % 43'ünün de 10 persentilin üzerinde olduğu görülmüştür (4).

Williams ve arkadaşları pankreatik fonksiyonların bebeğin büyümeyi yakalamasını belirlemedeki önemini saptamak amacıyla, 47 SGA bebeği 41 AGA bebekle karşılaştırmışlar. SGA bebeklerde doğumda bozulmuş pankreatik ekzokrin fonksiyonların ciddi intrauterin malnutrisyon ve yaşamın ilk 6 ayında yetersiz catch-up büyüme ile birlikte olduğunu saptamışlardır (5).

Finlandiya'da 519 SGA (doğum ağırlığı <10 persentil) bebeğin büyüme eğrilerini izlemişler ve term SGA bebeklerde fiziksel büyüme üstüne etkili olan faktörün SGA'nın derecesi olduğunu belirtmişlerdir. İki yaşında düşük P'li term SGA bebeklerin baş çevresinin, normal P'li term SGA bebeklerden daha büyük ve boylarının daha uzun olduğu saptanırken, preterm SGA bebekler arasında SGA'nın derecesinin geç dönemde büyümeye etkili olmadığı tespit edilmiştir. Bu çalışmada sigara içmenin kötü intrauterin büyüme ile birlikte olan en önemli risk faktörü olduğu saptanmıştır. Sigara içmeyen annelerden doğan SGA bebeklerin, sigara içen annelerden doğanlardan daha büyük oldukları görülmüştür. Yaşamın ilk ayında catch-up büyüme olmasına rağmen ciddi SGA'sı olan (doğum ağırlığı<2.5 persentil) bebeklerin % 26'sının 24 ayda hala 2.5 persentilin altında olduğu tespit edilmiştir (6).

Cinslerdeki farklılıklarda bazı çalışmalarda bildirilmiştir. SGA'lı 123 bebeğin büyümesini longitudinal olarak izleyen bir çalışmada, erkek bebeklerin % 85'inin 3. ayda ağırlığının -2SD den büyük olduğu, kalanların da 4 yılda bu düzeye eriştiği görülmüştür. Hızlı "catch-up" büyümenin kızların üçte ikisinde görüldüğü, fakat 4 yılda % 85'inin -2SD'nin üstüne ulaştığı saptanmıştır. Aynı çalışmada boyda ki "catch-up", ağırlıktaki "catch-up" dan daha yavaş olduğu da tespit edilmiştir (7). Klinik çalışmalar SGA olan bebeklerin yaklaşık % 15-20'sinin 4 yaşında kısa boylu olduğunu ve % 7.9'unun 18 yaşında kısa boylu olduğunu göstermiştir. Önceki çalışmalar SGA bebeklerin yaşamın ilk 2 yılı esnasında catch-up yaptığını göstermiştir. Bu catch-up büyümeyi yapamayan bebeklerin %50'si erişkin yaşta kısa kalır. Karlberg ve Albertson-Wikland fullterm SGA bebekleri (n:3656) 18 yaşına kadar izlemişler ve 18 yaşında total kısa popülasyonun % 22'sinin doğumda kısa, %14'nün doğumda zayıf olduğunu saptamışlardır. Bebeklerin % 86'sı 6-12 ayda, % 88'i 2 yaşında catch-up yapmaktadır. Catch-up yapamayanların % 50'si kısa kalmaktadır. Gestasyon yaşına göre kısa olanlarda 18 yaşında kısa olma riski, SGA olmayanlardan 7 kat fazladır (8).

SGA'lı 213 çocuğu içeren çalışmada final boyunu etkileyen önemli faktörler araştırıldı. SGA bebeklerde anne boyu baba boyundan daha fazla etkilidir. Kısa boylu annesi olan SGA bebeklerde, annesi normal boylu olan SGA bebeklere göre 5.4 kat fazla kısa boylu olma riski vardır. Aile boyu özellikle annenin boyunun, doğum boyu, doğum ağırlığı ve cinsiyetten daha önemli olduğunu bildirmişlerdir. İntrauterin büyüme geriliği (IUBG) olan bebeklerin kardeşleri, IUBG'li olmayanların kardeşlerinden anlamlı olarak daha zayıf ve kısadır (9).

SGA doğan çocuklarda catch-up büyümenin büyüklüğü hem doğum boyu hem de ailenin boyu ile ilişkilidir. İlk 6 ay esnasında catch-up büyümenin boyutunda doğum boyu dominanttır; SGA doğan kısa çocuklarda büyük catch-up büyüme görülür. Altı ay-2 yıl arasında catch-up büyümeyi doğum boyu, hedef boy etkiler. İki-8.0 yıl arasında doğum ölçülerinin etkisi kaybolur, hedef boyun pozitif etkisi dominanttır. Puberte esnasında catch-up büyüme azdır. Doğumdan 18 yaşına kadar olan catch-up büyümenin boyutlarındaki değişikliklerin yaklaşık yarısı doğumdaki boy ve hedef boy ile açıklanmaktadır (10).

Straus ve arkadaşları (11) SGA olan bebekleri değerlendirmişlerdir. Risk faktörleri (doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, maternal kilo alımı, plasental büyüklüğü, sigara içme, toksemi veya hipertansiyon) ve bebeğin catch up yapması arasında ilişki bulunmamıştır.

SGA'da büyümede kalıcı etki için çevresel faktörlerden ziyade genetik faktörlerin etkili olduğu ileri sürülmüştür. Genetik katkının önemi bazı ailelerde artmış SGA prevalansı ile desteklenmektedir. SGA'lı bazı bebeklerde insülin growth faktör-1 (IGF-1) tek gen mutasyonunun bulgusu saptanmıştır (11).

SGA'lı bebeklerin anneleri SGA olmayan bebeklerin annelerinden daha kısadır. SGA olan çoğu bebek genetik olarak kısadır. Genetik faktörler çevresel faktörlerden daha fazla SGA bebeklerde büyümeye kalıcı etki yapar. Nihai boy ve ağırlık, kardeşleriyle karşılaştırıldığında SGA bebeklerde daha azdır. Bir çalışmada 4-6 yaş çocuklarda kardeşlerin % 45'inin ağırlığı ve boyu 50 persentil veya üzerinde iken SGA bebeklerin yalnızca % 12'si 50 persentile erişmiştir (11).

SGA bebeklerde puberte veya seksüel matürasyonda gecikme olmadığı, kas kitlesinin iki grupta benzer olduğu, fakat yağ dokusu gelişiminin SGA'larda daha az olduğu görülmüştür (1).

Büyüme Hormonu Tedavisi

Çocukluk çağındaki kısa boy, kötü yaşam kalitesi sonuçlarıyla ilişkilidir ve büyüme hormonu (BH) tedavisiyle boy uzaması hızlandırıldığında bu ters sonuçlar önlenir. BH eksikliği bulunan çocuklarda yapılan çalışmalar, sıklıkla anksiyete, depresyon, sosyal izolasyon veya dikkat toplama güçlüğü gibi problemlerin sonucu olan kötü yaşam kalitesi sergilediklerini ortaya çıkarmıştır. Bu sıkıntılar düşük akademik başarıya ve kötü sosyal durumlara öncülük edebilir. Kısa boylu çocuklarda BH tedavisinin psikososyal fonksiyonlar üzerine etkileri, boy artış hızına eşlik ettiğinde pozitif gibi görülmektedir ve 2 yıl BH tedavisi sonrası davranışta gelişim olduğu rapor edilmiştir (12).

BH tedavisi SGA doğan kısa boylu çocuklarda etkili ve güvenlidir, 2-3 yaşın üzerinde persistan boy kısalığı olanlarda düşünülebilir. SGA'da kemik yaşı boy için güvenilir bir gösterge olmasa da boy kısalığı için standart değerlendirme yapılmalıdır.

dir. SGA, BH eksikliğini ekarte ettirmez. BH eksikliği için klinik şüphe ve biyokimyasal kanıt varsa BH değerlendirmesi yapılmalıdır (13).

BH tedavisinin amaçları, erken çocuklukta büyümeyi yakalamak, çocuklukta normal büyümeyi korumak ve normal erişkin boya erişmektir. Tedavi öncesi açlık glukoz, insülin ve lipid seviyeleri; IGF-1 ve insülin growth faktör bağlayan protein-3 (IGFBP-3) seviyeleri ve kan basıncı ölçülmelidir. Kısa dönem büyüme yakalamasını indüklemeye standart replasman aralığındaki dozlardan daha yüksek BH dozları (0.48mg/kg/hafta [0.2 IU/kg/gün]) genellikle daha etkilidir. SGA doğan çocuklar BH tedavisine parsiyel rezistans gösterebilirler ve bu yüksek dozun daha etkili olmasını açıklar (12).

Erişkin boyun kazanılmasında da yüksek BH dozunun 0.1 IU/kg/gün (0.24 mg/kg/gün) gibi daha düşük dozlardan daha etkili olup olmadığının belirlenmesi için erişkin boyu verilerine ihtiyaç vardır. Çocuklar tedavi süresince ve tedavi sonrasında glukoz homeostazi, lipidleri ve kan basıncındaki değişiklikler yönünden izlenmelidir (13).

Nörolojik İzlem

SGA bebekler, yenidoğan dönemindeki nörolojik sorunlar açısından yüksek risk grubunda yer alır. Deneysel veriler, beyin gelişimi için önemli dönemlerdeki yetersiz beslenmenin, öğrenme ve hafızayı etkileyen beyin yapısı ve farklılaşması üzerine uzun dönem etkilere sahip olduğunu göstermektedir (14). SGA bebeklerin nörolojik ve zihinsel gelişimleri, perinatal olayların ağırlık derecesine göre farklılık gösterir. Genetik ve ailevi nedenlerden dolayı SGA olan bebeklerin normal büyüme potansiyeline ulaşması ve normal nörolojik gelişim göstermesi beklenir. İntrauterin dönemde beyin kan akımında meydana gelen oynamalar, hipoksik-iskemik ensefalopati, hipoksi gibi olaylar prognozu etkiler. Bu sorunlar olmasa bile, baş çevresinin küçük kaldığı SGA bebeklerde gelişimsel sekeller ortaya çıkabilir (3).

Baş büyüklüğü beyin büyüklüğü, volümü, ağırlığı, ve catch-up büyümenin derecesi ile ilişkilidir ve gelecekteki nörolojik gelişimin prognostik belirtisidir. Fetal baş büyümesinde yetersizlik doğumda relatif mikrosefali ile karakterlidir, in utero büyüme geriliğinin süresi ve ciddiyetini yansıtır, kötü prognostik kriterdir. Eğer baş büyümesi 26 haftadan önce yavaşlamışsa hamileliğin daha geç dönemlerinde baş büyümesi yavaşlayan bebeklere göre daha kötü prognoza sahip oldukları saptanmıştır. Üçüncü trimesterdeki yetersizliğin gebeliğin daha erken dönemlerinde beynin daha hassas olduğu dönemlerde görülen büyüme yetersizliğine göre, sonuca daha az etkili olduğu düşünülmektedir. Baş ölçüsü, eğer baş büyümesinde catch-up 8 ayda görülmemişse, 3 yaşta düşük zeka testinin habercisidir (15).

Zamanında doğmuş SGA bebeklerde, AGA bebeklere kıyasla 2,5 yaş ve daha sonraki yaşlarda gelişimsel sorunlar daha sıktır; ancak major sekeller ve serebral palsi daha seyrekir.

Uzun süreli izlemde konuşma bozuklukları (konuşmada gecikme, zayıf ve immatür dil, artikülasyonda defektler), farklı otörler tarafından yayınlanmış olmasına rağmen, SGA ile işitme problemleri arasında ilişki saptanmamıştır. SGA'lı erkeklerin % 18'inde, kızların % 10'unda Fitzhardinger and Steven vizüel korreksiyona ihtiyaç olduğunu bildirmişlerdir. Bu genel popülasyonla benzer bulunmuştur (16).

Fullterm, SGA Bebeklerin Postnatal Nörolojik Gelişimi

Nörolojik hastalıklar ve diğer morbiditeler SGA bebeklerde AGA bebeklerden 5-10 kat fazla görülür. Fakat normal beyin gelişimli, hipoksik iskemik hasarı olmayan, iyi çevresel desteğe sahip fulterm hafif-orta SGA bebeklerde erişkin veya adolesan çağda mental ve davranış yeteneklerine hafif etki olabilir. SGA doğan term bebeklerde ciddi nörolojik morbidite riskinde ve major handicap insidansında artış yoktur. Bu grupta serebral palsi sık değildir. Rutin nörolojik muayene genellikle normaldir (17).

Term SGA bebeklerde ciddi nörolojik problem yokluğuna rağmen, bu bebeklerde minimal beyin disfonksiyonunun kanıtları olabilmektedir. Çalışmaların çoğunda hiperaktivite, kısa dikkat süresi, öğrenme problemi, kötü motor koordinasyon ve hiperrefleksiye içeren minör beyin hasarının bulguları gösterilmiştir. EEG'de diffüz anormalliklerde artma vardır (18). Term SGA bebeklerde sıklıkla normal IQ'ya rağmen hafif nörolojik ve davranış problemleri vardır ve standartın altında okul performansı saptanmıştır. Sensorimotor yetenekler sıklıkla etkilenmiştir. Büyümede geriliğin derecesi ile öğrenme bozukluğu arasında bir korelasyon yoktur. Bu kognitif potansiyele erken eriştiğini ve sonra küçük değişiklikler olduğunu göstermektedir. Çevre ve sosyoekonomik faktörler bu çocuklarda öğrenme bozukluğunda önemli rol oynamaktadır (17).

Adolesanlarda özellikle matematikte düşük test skorları ve artmış öğrenme problemlerine eğilim bildirilmiştir. Fiziksel muayenede alterne hareketlerde yavaşlamaya eğilim vardır (19).

Walther (20) SGA term bebeklerde kötü konsantrasyon, Fitzharding ve Steven (16) minimal serebral disfonksiyon ve kısa dikkat süresi bildirmişlerdir. Parkinson (21) SGA term bebeklerin kontrollerine göre mutsuz, irrite, ağlayan çocuklar olduğunu belirtmiştir.

Sung ve arkadaşlarının (22) bulguları da hiperaktiviteyi desteklemektedir. Term SGA bebekler genellikle normal zekaya sahiptir, fakat normal ağırlıkta doğanlarla karşılaştırıldığında düşük IQ'ya eğilimleri vardır (3).

Gestasyonun 26 haftasından önce büyüme yetersizliği görülürse beyin büyümesi etkilendiği için çocukların prognozu anlamlı derecede kötüdür. Serebral palsi daha ciddi büyüme yetersizliği olanlarda yaygındır (1).

Preterm SGA Bebeklerde Postnatal Nörolojik Gelişim

Preterm SGA bebeklerin prognozu daha az açıktır ve preterm doğumun diğer problemleri ile kolaylıkla karışabilir. Preterm SGA bebeklerde major handicap oranı % 8.5- % 53 arasındadır. Fitzharding ve Steven SGA'lı bebeklerin intraventriküler hemorajili (IVH) preterm bebekleri izleyerek nörolojik sekel açısından en riskli ikinci grup olduğunu bildirmişlerdir. Genellikle perinatal komplikasyonlar major nörolojik sekellerin en önemli belirleyicisidir. SGA'nın başlama zamanı ile (27 haftadan önce veya 34 haftadan sonra) okul performansının derecesi arasında anlamlı bir ilişki (yazma, okuma, çizme yeteneği, yaratıcı ve hayal etme yeteneği ve sorumluluk kapasitesi) mevcuttur (16).

SGA'lı bebeklerde in utero kötü baş çevresi gelişimi, doğumda mikrosefali olması ve periventriküler lökomalazi gelişimi sonucu kötü etkiler (3). Hipertansiyonu olmayan annelerden do-

ğanlara göre hipertansiyonu olan anneden doğan SGA bebeklerde sonuç daha kötüdür (23).

Prematüritenin derecesine bakmaksızın SGA bebekler eş yaşta AGA bebeklerden nörodevelopmental bozukluk için önemli risk taşırlar (24). Pena ve arkadaşları (25) SGA bebeklerle AGA bebekler arasında 1 yılda nörolojik anormallikler açısından yüksek oranda fark olduğunu, Sung ve arkadaşları (22) 1,2,3 yılda daha düşük kognitif skora sahip olduklarını bildirmişlerdir. Robertson ve arkadaşları (26) 8 yaşında SGA bebekleri AGA bebeklerle karşılaştırdıklarında benzer akademik performans ve kognitif yetenek saptamışlardır.

SGA ile serebral palsi riski ilişkisi araştırıldığında, SGA'lı 33 haftanın üstündeki preterm bebeklerde serebral palsi riskinin arttığı saptanmıştır. En yaygın anomaliler tetrapleji, dipleji, ve diskinetik serebral palsidir (27).

Kutschera ve arkadaşları (28) çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) SGA bebekleri, çok düşük doğum ağırlıklı AGA bebeklerle karşılaştırdığında kognitif problemlerin daha fazla ve okul performansının kötü olduğunu bildirmiştir. Ayrıca sosyoekonomik durumu kötü ve mikrosefalisi olanlarda nörolojik ve kognitif problemleri anlamlı olarak daha fazla olduğu belirtilmiştir.

Prematür SGA ve AGA bebeklerde yaşa uygun testler kullanılarak 1, 2, 3, 5. ve 6. yıllarda kavrama yeteneğinin ölçülmesi için çeşitli testler yapıldı. Her yaşta SGA doğan infantlarda nörolojik durumdan bağımsız olarak kavrama skorları, belirgin daha düşüktü. SGA doğan prematürlerin AGA doğan prematürlerden kavrama sonuçları açısından daha yüksek riskli olduklarını göstermektedir. Doğumda depresyonlu çocuklar analizden çıkarıldığında bile, SGA'lı çocuklar arasında 7.yaşta IQ skoru bile 6.2 puan daha düşüktü ve görsel motor gelişimi 5 puan daha düşüktü (29).

Okul Performansı

SGA doğumla okul performansı ve öğrenme yeteneği arasındaki ilişki 12 ve 18. yaşlarda 236 fullterm SGA infantla 281 fullterm AGA infantın sonuçlarını karşılaştırarak analiz edildi. SGA doğan çocuklar arasında ilkökula geç başlama ve lise sınavlarını geçmede zorlanmanın daha sık olduğu tespit edilmiştir (30). İngiltere'de 1970'de SGA doğan 1664 yetişkin ve 13125 normal doğum ağırlıklı yetişkinde okul performansı, 5-10 ve 16 yaşlarda başarı ve 26 yaşında diğer sonuçlar değerlendirildi. SGA doğanlar 5., 10. ve 16. yaşlarında akademik başarıda küçük ama ölçülebilir yetersizliklere sahipti. Yetişkinler gibi yönetici veya profesyonel pozisyonlar alamıyorlardı (31).

İsveç'te 18 yaşında askere alınan erkek birey üzerinde yapılan araştırmada standart testlerle hem düşük doğum ağırlığı hem de düşük doğum boyuna sahip olmanın normal altı entelektüel ve psikososyal performans riskini artırdığı saptanmıştır. Kavrama ve akademik performans SGA ve AGA doğan 17 yaşındaki erkek bireylerde değerlendirildiğinde, SGA doğanların kavrama performansları ve eğitimdeki başarılarının AGA grubundakilerden daha düşük olduğu bulunmuştur (32).

Başka bir çalışmada SGA doğan ve ÇDDA olan çocukların görsel uzaysal yetenek, sözsüz yanıt, strateji formasyonu ve büyük motor koordinasyon ölçüm skorlarının 8, 7 ve 11, 12 yaşlarında AGA doğanlardan daha düşük olduğu ve en küçük ÇDDA bebeklerin en fazla davranış ve eğitim problemlerine sahip olduğu bildirilmiştir (33).

SGA term bebeklerin ileride ılımlı kognitif defektler ve davranış problemleri açısından risk altında oldukları ve dikkat kontrolünde güçlük çektiklerine dair sağlam kanıtlar vardır (34).

Goldenberg ve arkadaşlarının (35, 36) çalışma grubu raporlarında bu çocukların çoğunun istatistiksel olarak anlamlı bir kısmında SGA durumlarının entelektüel yetilerinde (IQ) ve okul başarılarında belirgin bir etkisi olduğunu ve beraberinde dikkat problemlerinde artış olduğunu ve hiperaktivitenin varlığını belirtmişlerdir.

Pryor ve arkadaşları (37) ise SGA'lı çocuklar için adölesan dönemde azalmış kognitif yeti, davranış problemleri ve boy kısalığı kombinasyonunun psikososyal sekele yol açtığını iddia etmişlerdir. Çeşitli başka çalışmalarda da SGA hakkında değişik tanımlamalar yapılarak hafif düzeyde kognitif ve öğrenme güçlüklerine eğilim olduğuna dair raporlar sunulmuştur (38).

Simetrik büyüme geriliği olanlarda daha yüksek oranda bilişsel problemler ve öğrenme güçlüğü olur. Ancak her yazar aynı kanıda değildir. Her iki cinste de SGA doğan çocuklarda öğrenme güçlüğüne eğilim vardır ve bu doğumdaki sosyal riskten çok etkilenmemektedir. Fullterm doğan doğum ağırlığı 3. persentil altındaki kızlarda 14 yaş civarında WRAT okuma testinde 85 altında puan alma ve kişisel değerlendirme formlarında dikkat güçlüğü bildiri 10. persentil üstündeki olgulara oranla daha siktir. Ancak SGA'larda genel olarak Ravens IQ testinde belirgin farklılık saptanmamıştır (39,40).

Pryor ve arkadaşları (37) 10. persentil altında doğan fullterm bebekleri incelemiş ve 13-15 yaşta bu çocuklarda WISC IQ testinde 10. persentil üstündeki olgulara oranla 8 puan daha düşük aldıklarını saptamışlardır.

Ayrıca yine Pryor ve arkadaşları (37), Hawdon ve arkadaşları (33), Walther ve arkadaşları (20) SGA çocuklarda normal çocuklardan daha fazla dikkat problemleri, zayıf konsantrasyon, hiperaktivite gibi durumların söz konusu olduğunu bildirmişlerdir.

Büyüme geriliği olan kız çocukları eğitim ve davranış problemleri açısından daha fazla olumsuz etkilenmektedir. Villar ve arkadaşları (40) 3 yaşında düşük PI'lı gruptaki olguların daha olumlu gelişimsel test sonuçlarına sahip olduklarını görmüşlerdir. Fakat her iki grubun da normal doğum tartılı bebelere oranla düşük sonuçlara sahip oldukları da belirtilmiştir. Walther ve arkadaşlarının (20) çalışmasında ise asimmetrik SGA saptanan olgularda konsantrasyonun daha zayıf olduğu, hiperaktivitenin olduğu ve akademik problemlerin 7 yaş civarına ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Martyn ve arkadaşlarının (41) yaptığı çalışmada ise hiç korelasyon bulunamamıştır.

Düşük sosyoekonomik düzeyin SGA durumuyla ve olumsuz eğitimsel ve davranışsal problemlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. O'Keefe ve arkadaşlarının (29) çalışmasında ise doğumdaki sosyal düzeyin SGA doğan çocuklarda ılımlı düzeydeki öğrenme güçlüğü ile pek ilgili olmadığı gösterilmiştir. Her iki cinsiyet için de SGA çocukların öğrenme güçlüğü açısından doğumdaki olumsuz sosyal çevreden bağımsız olarak daha yüksek riskin söz konusu olduğu gösterilmiştir. Öğrenme güçlüğü'nün görülme olasılığı büyüme geriliğinin ciddiyeti ile önceden tahmin edilebilirken, simetrisi ile ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca daha ciddi büyüme geriliği problemi olan kız çocuklarda dikkat problemleri açısından daha fazla risk mevcuttur. Fakat SGA durumu ile kognitif yetilerin pek ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Fransa'nın Haguenau kentinde 1971 ve 1978 yılları arasında

term SGA olarak doğan 236 birey ve AGA olarak doğan 281 term AGA doğan bireyle karşılaştırıldığı ve katılanların ortalama 20.6 yaşında değerlendirildiği araştırmada liseye geç girme, SGA olarak doğanlarda AGA olarak doğanlara göre daha sık olarak bulunmuştur. Term SGA olarak doğan adölesanların önemli bir oranının AGA olarak doğan adölesanlarla karşılaştırıldığında yeterlilik sınavında başarısız olduğu ve SGA olarak doğanlardan baş çevresi daha küçük olanların, baş çevresi daha büyük olanlara kıyasla liseye daha geç başladığı fakat bunun anlamlı olmadığı saptanmıştır. Term SGA olarak doğma, 12 ve 18 yaşlarında daha kötü okul performansı ile de ilişkilidir. Bu çalışmada, simetrik SGA'da düşük okul başarıları oranlarının asimmetrik SGA ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu fakat baş çevresi ayarlamasından sonra bunun anlamlı olmadığı bulunmuştur (30).

SGA olarak doğanlarda, erken okul çocukluğu döneminde nörolojik, davranış ve kavrama yeteneği üzerine yapılan çalışmalarda şaşırtıcı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bazı çalışmalarda, AGA olarak doğanlar ile karşılaştırıldığında, kavrama yeteneğinde ya da okul performansında her iki grup arasında bir fark saptanmazken, bazı çalışmalarda da hafif nörolojik disfonksiyon ve kavrama yetersizliği rapor edilmiştir. Miadında SGA olarak doğan adölesan ya da yetişkinlerin izlemi ile ilgili yakın döneme ait çalışmalar sınırlıdır. Bu sınırlı sayıdaki çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SGA olarak doğanlarda, daha düşük eğitim seviyesi ve düşük zeka skorları elde edilmiştir (28,29). Strauss tarafından yakın zamanda yapılan ve SGA olarak doğanların büyük katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada, AGA olarak doğanlar ile karşılaştırıldığında SGA olarak doğanlarda, 16 yaşlarında daha düşük okul performansı ve 26 yaşlarında düşük iş performansı ve düşük gelir düzeyine sahip olduğu gösterilmiştir. Term SGA doğan çocuklarda, kavrama yeteneğinin gelişimi üzerine yapılan diğer çalışmalar, küçük örnek grupları içermektedir ve kontrol grubundan yoksundur Bu çalışma, fazla katılımcı sayısına sahip olması ve sosyal faktörlerin de göz önünde bulundurulması bakımından önemlidir (31).

Paz ve arkadaşlarının (42) yaptığı bir çalışmada, ailenin sosyoekonomik seviyesi de göz önüne alındığında, AGA olarak doğanlar ile karşılaştırıldığında, 17 yaşındaki 34 SGA erkekte daha düşük akademik başarı seviyesi olduğu ve 71 SGA olarak doğan kızlarda daha düşük zeka düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Westwood ve arkadaşlarının (43) yaptığı bir çalışmada da SGA olarak doğan 33 adölesanda düşük zeka testi skoru açısından bir eğilim olduğu bulunmuştur.

Daha küçük çocuklar arasında yapılan çalışmalarda, zeka testleri ve okul performansı bakımından anlamlı farklılıklar saptanmamıştır. Erken çocukluk döneminde, belli belirsiz gelişimsel yetersizlikler gizli kalabilir ve yaşamın daha geç döneminde test edildiğinde ortaya çıkabilir (30).

Beslenme

ÇDDA'lıkları preterm simetrik SGA 46 bebek, AGA preterm ÇDDA 62 bebek, 73 term bebekle karşılaştırıldığında, SGA pretermilerin 27'sinin (%59'u) 12 ayda baş çevresinin catch up yaptığı bulunmuştur (44). Baş çevresi catch up yapmayan 19 bebeğe göre, catch up yapan bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek postnatal enerji alımının olduğu görülmüştür. Ortalama enerji alımı anlamlı olarak 18 ay ve 6 yaşta gelişim ve zeka ile korele ola-

rak saptanmıştır. Erişkin yaşa eriştiklerinde baş çevresinde catch up yapan gurubun baş çevresi, AGA preterm ve term bebeklerden farklı olmadığı, catch up yapmayan grubun ise erişkin döneminde de baş çevresinin küçük olduğu görülmüştür. SGA preterm bebeklerde erken postnatal yüksek enerji alımı baş çevresi catch up yapmasını desteklemektedir (44). Ancak Morley ve arkadaşlarının (45) çalışmasında SGA olan bebeklerde zenginleştirilmiş formula ile beslenmenin lineer büyümeyi arttırmasına rağmen, nörolojik gelişim üzerinde önemli bir fayda sağlamadığı tespit edilmiş ve anne sütü ile beslenmenin SGA bebeklerin nörolojik gelişiminde oldukça faydalı olduğu görülmüştür.

Çinko

Düşük doğum ağırlıklı olarak doğan yeni doğanların kord kancındaki düşük çinko konsantrasyonu birçok merkezde saptanmıştır. Hindistan'da doğum ağırlığının büyük oranda kord çinko konsantrasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bozulmuş bağışıklık sistemi ve diğer faktörlerden dolayı SGA bebeklerde solunum yolu enfeksiyonları ve diyare oranları daha yüksektir. Bu nedenle, SGA bebeklerde çinko desteği enfeksiyon hastalıklarına ait mortalite ve morbiditeyi azaltabilir (46).

Düşük doğum ağırlıklı bebeklere yaşamın ilk yılındaki çinko desteği, iyi büyüme sağlamak ve diyare morbiditesini azaltmaktadır. Hindistan'da yapılan diğer bir çalışmada, SGA bebeklere yaşamın ilk 1-10 ayında yapılan çinko desteği, mortalitede üçte iki oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur. Gelişmekte olan ülkelerdeki düşük doğum ağırlıklı bebeklerin büyük kısmı SGA'dır. AGA bebeklere göre, SGA bebeklerin çinko depoları daha düşüktür, yapılan destek çalışmaları, bu gruptaki bebeklerin çinko eksikliğine özel bir hassasiyetinin olduğunu göstermektedir. Bu nedenle, SGA bebeklerde, postnatal yeterli çinko alımına özel dikkat ve itina gerekmektedir (47).

Çalışmalar düşük doğum ağırlıklı ya da SGA bebeklerde erken çinko desteğinin, büyümede etkili bir düzelleme sağladığını ortaya koymuştur. Bu da prenatal olarak eksik olan çinkonun postnatal yerine konması ile büyümeyi yakalamanın olduğunu desteklemektedir. Çocuklarda büyüme üzerine çinko desteğinin etkisi ile ilgili tamamlanmış 33 çalışmayı içeren meta-analizin sonuçları, çinko desteğinin çocuklarda kilo alımı ve lineer büyüme üzerine anlamlı ve pozitif etkisinin olduğunu göstermektedir (48, 49).

SGA Doğan Bebeklerde Serum Lipid Konsantrasyonları

SGA'lı doğan bebekler erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riske sahiptirler. Serum lipidleri ve lipoproteinleri ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı gelişimi açısından önemli belirleyicilerdir. Çocuklardaki çalışmalar göstermiştir ki; serum total kolesterol konsantrasyonu uzun yıllar aynı seviyelerde devam etmekte, ve çocuklukta saptanan değerler erişkin dönemdeki total ve LDL kolesterol seviyelerinin belirleyicisi olmaktadır (50).

Barker ve arkadaşlarının (51) fetal orjin hipotezinde hipertansiyon, hiperlipidemi ve insüline bağımlı olmayan diabetin in utero malnutrisyon ile programlandığı savunulmaktadır. Fetal hayattaki ve bebeklikteki düşük büyüme hızı erişkin dönemde kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranlarında artış ile ilişkilidir.

Bu ilişki SGA doğan bireylerde prematüre doğanlardan daha sık görülmektedir .

Donker ve arkadaşları (52) 7 – 11 yaşları arasındaki Amerikan çocuklarında düşük doğum ağırlığının artmış serum trigliserit konsantrasyonları ile ilişkili olduğunu bildirmişler.

Antal ve arkadaşları (53) düşük doğum ağırlıklı ve normal doğum ağırlıklı doğanlarda 14-16 yaşlarında doğum ağırlığı ile serum lipid konsantrasyonları arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır.

Finlandiya'da yapılan çalışmada 1924-1933 yılları arasında Helsinki'de doğmuş erkeklerde ölüm nedenleri arasında en yüksek ölüm oranı koroner kalp hastalıklarına bağlı olduğu saptanmıştır. Daha çok doğumda zayıf olan ve 7 yaş civarında büyümeyi yakalayan bireyler oldukları belirlenmiştir (54).

Tenhola ve arkadaşları (55) SGA doğan bebeklerde doğumda, 5 yaş 12 yaşında serum lipid konsantrasyonlarını değerlendirdikleri çalışmalarında kolesterol düzeyi yüksek olan bebeklerin boyda yakalamayı yetersiz olarak yaptıklarını ve boyda yakalamayı zayıf yapan SGA'lı bebeklerin hiperkolesterolemi açısından en yüksek riske sahip olduklarını bildirmişlerdir. Boyda zayıf büyüme gösteren SGA'lı çocuklarda, boyda iyi büyüme gösteren SGA'lı çocuklara göre 12 yaşta yüksek total kolesterol seviyesi riskinin 14 kat arttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak; SGA'lı doğmuş olmak ileriki dönemdeki büyüme ve ergenlik öncesi serum total kolesterolü üzerine etki etmektedir. Boyda zayıf büyümeyi yakalayan SGA'lı bebekler hiperkolesterolemi açısından en yüksek riske sahiptir (55).

Intrauterin Büyüme Geriliğinde Görülen Adult Hastalıkları

Intrauterin büyüme geriliğinin adult başlangıçlı mortalite ve morbiditeye uzun süreli etkileri vardır (1). Hayvan deneylerinde yetersiz beslenmenin fetal ve erken hayatta metabolizma ve fizyolojide yaşamın daha sonrasında etkileyecek önemli ve kalıcı değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hızlı büyümenin kritik dönemlerinde, yetersiz beslenmeye bağlı farklı organların (pankreas, karaciğer, kan damarları gibi) fizyoloji ve yapısındaki kalıcı değişiklikler olduğu gösterilmiştir (56). Hale ve Baker (57) prenatal beslenmenin nasıl fetal gelişime etkisi varsa, bu durum adultlerde de etkisi olduğuna dair kanıtlar olduğuna işaret etmiştir. Bu hipotezi hayvan çalışmaları da desteklemektedir. Hamile farelerde izokalorik, proteinden kısıtlı beslenme düşük doğum ağırlıklı, azalmış beta hücre kitleli, azalmış ada vaskülarizasyonlu ve bozulmuş insülin cevaplı bir bebeğe neden olmaktadır. Bu hasar irreversibldir, doğumdan sonra normal diyet adultlerin uygun insülin cevabına sahip olmasını sağlamaz. Bu yüzden kalıcı endokrin disfonksiyon, in utero nutrisyonel hasarın sonuçlarından biridir (58). Epidemiyolojik çalışmalar ile SGA olan kişilerin gelecekteki yaşamlarında, esansiyel hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM), yüksek serum trigliseritleri ve düşük serum yüksek dansiteli lipoprotein konsantrasyonu (sendrom X), iskemik kalp hastalığı, geliştirme riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu ilişkiyi açıklamak için yeniden programlanma kavramı ortaya atılmıştır: intrauterin malnutrisyon, beyin gibi vital organların gelişimi ve sağ kalımı için elverişli olacak şekilde ve büyüme için gerekli enerji tüketimini en aza indirecek şekilde fetal adaptasyona neden olur. Beslenme yetersizliğine maruz kalma, fetal yaşamın kritik bir döneminde mey-

dana geldiğinde, bu, endokrin sistemin fonksiyonunu ve gelişimini sürekli bir şekilde etkileyecektir (59, 60).

Zayıf bebeklerde in utero başlayan insülin direnci, daha sonra da devam edebilir. Boyu kısa kalmış olan bebeklerde LDL kolesterol yüksektir ve insüline bağımlı olmayan diyabet riski artmıştır. Diğer taraftan plasentası büyük olan SGA bebeklerde de hipertansiyon riski fazladır. Zayıf doğan ancak daha sonra şişmanlayan kişilerde de koroner hastalığı riski artar. Ponderal indeksi düşük olan kişilerde 65 yaşına kadar sendrom X (insüline bağımlı olmayan diyabeti+ hiperlipidemi) gelişme riski 10 kat daha fazladır (1). Bu hastalıkların nedeni olarak, annenin beslenme bozukluğunun fetusu programladığı ve ileri yaşlardaki hastalıklara zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Bu programlama, hücreler arası ilişkilerin değişmesi, fetal anjiogenez ve innervasyondaki değişiklikler, hücre sayısının azalması, bazı hücre tiplerinin klonal seçilmesi, metabolik farklılaşmalar ve hepatositlerdeki poliploidizasyon (ekstra kromozomların gen ekspresyonunu değiştirerek metabolizmayı etkilemesi) ile meydana gelir. Bu değişiklikler, fetus için faydalı olabilmekle beraber, metabolizmayı değiştirdiği için sonuçta, erişkinlerde zararlı etkileri ortaya çıkar. Dikkatli bir fetal ve yenidoğan bakımı uygulandığında SGA bebeklerde akut komplikasyonlar ve uzun dönemdeki sekeller anlamlı derecede azalır (55).

Koroner Arter Hastalığı ve Hipertansiyon

Barker ve Osmond (61) fetal hayatta kötü beslenmenin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini ilk olarak tanımlamışlardır. Çalışmalarında İngiltere'deki populasyonun doğum ağırlıkları ile iskemik kalp hastalığından ölüm oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve düşük doğum ağırlıklı olan bireylerde mortalitenin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. İskemik kalp hastalığı için yüksek kan basıncının majör risk faktörü olduğu ve doğum ağırlığı küçüldükçe hipertansiyon riskinin de arttığını belirtmişlerdir. Farklı toplumlardaki pek çok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (62).

Tip 2 Diabet

Fetal hayattaki kötü beslenmenin organların büyüme ve gelişimi üzerine etkisi bilinmektedir. İnsülin salgılayan β hücrelerin gelişimi gebeliğin son dönemlerinde hızlanmakta ve intrauterin yetersiz beslenme bu hücrelerin gelişimi ve üretimini bozarak insülin sekresyonunun azalması ve sonuçta tip 2 diabet gelişimine zemin hazırlamaktadır (62).

İngiltere Hertfordshire'dan elde edilen bilgilere göre erken postnatal ve fetal büyüme adultlerde bozulmuş glikoz tolerans testine yol açabilmektedir. Ortalama yaşları 64 olan erkeklerde yapılan bu çalışmada düşük doğum ağırlıklı olan grupta, yüksek doğum ağırlığı olan gruba oranla daha yüksek oranda bozulmuş glikoz tolerans testine sahip oldukları görülmüştür. Benzer ilişkinin bireylerin 1 yaşlarındaki ağırlıkları arasında da olduğu saptanmıştır (63).

Ayrıca bozulmuş glikoz tolerans testiyle birlikte hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gibi metabolik bozuklukların yine düşük doğum ağırlığı olanlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Zayıf olan adultlerin erken kötü gelişime karşı, iyi erken gelişenlerin de obezite ve bozulmuş glikoz tolerans testi riskine karşı korunmuş oldukları görülmüştür (62).

Anamnezinde SGA öyküsü olan 60 yaşındaki İsveçli erkeklerde insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM) riski 3 kat artmıştır (64). Benzer çalışma 70.000 kadında yapılmıştır, 2000'den fazla kanıtlanmış NIDDM'li olguda doğum ağırlığı ile NIDDM arasında tersine güçlü bir ilişki saptanmıştır. Doğumda ağırlığı 2.5 kg altında olanlarda NIDDM riski , 2.5 kg üstünde olanlara göre iki kattan fazla artmıştır (60).

Kaynaklar

1. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. *Curr Opin Pediatr* 1999 ;11:340-7.
2. 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 ;152:1225-31.
3. Ovalı F. Intrauterin büyüme bozukluğu. Yurdakök M, Erdem G, (eds). Neonatoloji. I.Baskı. Ankara:Alp Ofset; 2004. p. 132-143.
4. Newman DG, O'Callaghan MJ, Harvey JM, Tudehope DI, Gray PH, Burns YR, Mohay HA. Characteristics at four months follow-up of infants born small for gestational age: a controlled study. *Newman DG Early Hum Dev* 1997; 10:49:169-81.
5. Williams SP, Durbin GM, Morgan ME, Booth I Catch up growth and pancreatic function in growth retarded neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995 ;73:158-61.
6. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpaa M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987 ;76:636-46.
7. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82:438-43.
8. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Supp* 1997;423; 193-5.
9. Leger J, Limon C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43: 808-12.
10. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J.Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998; 102:72.
11. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998 ;133:67-72.
12. Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR.Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics* 2003 ;112:150-62.
13. Lee PA, Chernauek SD, Hokken-Koelega AC, Czernichow P; International Small for Gestational Age Advisory Board.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 ;111:1253-61.
14. Viggedal G, Lundalv E, Carlsson G, Kjellmer Neuropsychological follow-up into young adulthood of term infants born small for gestational age. *Med Sci Monit* 2004;10:8-16.
15. Harvey D, Prince J, Bunton J, Parkinson C, Campbell S. Abilities of children who were small-for-gestational-age babies. *Pediatrics* 1982; 69:296-300.
16. Fitzhardinge PM, Steven EM.The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics* 1972 ;50:50-7.
17. Newman DG, O'Callaghan MJ, Harvey JM, Tudehope DI, Gray PH, Burns YR, Mohay HA.Characteristics at four months follow-up of infants born small for gestational age: a controlled study. *Early Hum Dev* 1997; 10:49:169-81.
18. Todorovich RD, Crowell DH, Kapuniai LE.Auditory responsivity and intrauterine growth retardation in small for gestational age human newborns. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 67:204-12.
19. Roth S, Chang TC, Robson S, Spencer JA, Wyatt JS, Stewart AL The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth characteristics. *Early Hum Dev* 1999 ;55:39-50.

20. Walther FJ. Growth and development of term disproportionate small-for-gestational age infants at the age of 7 years. *Early Hum Dev* 1988; 18:1-11.
21. Parkinson CE, Wallis S, Harvey D. School achievement and behaviour of children who were small-for-dates at birth. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:41-50.
22. Sung IK, Vohr B, Oh W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation: comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993 ;123:618-24.
23. Williams KP, Baldwin V. The effect of ethnicity on the development of small for gestational age infants associated with hypertension in pregnancy. *Am J Perinatol* 1998 ;15:125-8.
24. Bardin C, Zolkowitz P, Papageorgiou A. Outcome of small-for-gestational age and appropriate-for-gestational age infants born before 27 weeks of gestation. *Pediatrics* 1997 ;100:E4.
25. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM . The premature small-for-gestational age infant during the first year of life: comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988; 113:1066-73.
26. Robertson CMT, Etches PC, Kyle JM Eight-year school performance and growth of preterm, small for gestational age infants: a comparative study with subjects matched for birth weight or for gestational age. *J Pediatr* 1990; 116:19-26.
27. Topp M, Langhoff-Roos J, Uldall P. Preterm birth and cerebral palsy. Predictive value of pregnancy complications, mode of delivery, and Apgar scores. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997; 76:843-8.
28. Kutschera J, Urlesberger B, Maurer U, Muller W. Small for gestational age - Somatic, neurological and cognitive development until adulthood] *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2002 ;206:65-71.
29. O'Keeffe MJ, O'Callaghan M, Williams GM, Najman JM, Bor W. Learning, cognitive, and attentional problems in adolescents born small for gestational age. *Pediatrics* 2003 ;112:301-7.
30. 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 ;108:111-5.
31. Strauss RS Adult functional outcome of those born small for gestational age. Twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort *JAMA* 2000; 283:625-32.
32. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ 1999 Catch-up growth and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999; 318: 427-31.
33. Hawdon JM, Hey E, Kolvin I, Fundudis T. Born too small: is outcome still affected? *Dev Med Child Neurol.*1990; 32 :943 -53.
34. Lagerstrom M, Bremme K, Eneroth P, Magnusson D. Behavior at 10 and 13 years of age for children with low birth weight. *Percept Motor Skills* 1990; 71 :579-94.
35. Goldenberg RL, Hack M, Grantham-McGregor SM, Schurch B. Report of the IDECG/IUNS Working Group on IUGR effects on neurological, sensory, cognitive, and behavioral function. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(suppl 1) :100-1.
36. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small-for-gestational-age infants. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(suppl 1): 54-8.
37. Pryor J, Silva PA, Brooke M. Growth, development and behaviour in adolescents born small-for-gestational-age. *J Paediatr Child Health.*1995; 31 :403-7.
38. Zubrick SR, Kurinczuk JJ, McDermott BM, McKelvey RS, Silburn SR, Davies LC. Foetal growth and subsequent mental health problems in children aged 4 to 13 years. *Dev Med Child Neurol.*2000; 42 :14-20.
39. Hill RM, Verniaud WM, Deter RL, et al. The effect of intrauterine malnutrition on the term infant. *Acta Paediatr Scand.*1984; 73 :482-7.
40. Villar J, Belizan JM. The timing factor in the pathophysiology of the intrauterine growth retardation syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 499-506.
41. Martyn CN, Gale CR, Sayer AA, Fall C. Growth in utero and cognitive function in adult life: follow up study of people born between 1920 and 1943. *BMJ* 1996; 312 :1393-6.
42. Paz I, Gale R, Laor A, Danon YL, Stevenson DK, Seidman DS The cognitive outcome of full term small for gestational age infants at late adolescence. *Obstet Gynecol* 1995; 85:452-5.
43. Westwood M, Kramer MS, Munz D, Lovett JM, Watters GV Growth and development of full term nonasphyxiated small for gestational age newborns: follow-up through adolescence. *Pediatrics* 1983; 71:376-82.
44. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatrics* 2003;142:463-8.
45. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics* 2004 ;113:515-21.
46. Sazawal S, Black RE, Menon VP, et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001;108:1280-6.
47. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999;135:689-97.
48. Brown KH, Pearson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002;75:1062-71.
49. Brown KH, Pearson JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta* 1998;54:76-83.
50. Sporik R, Johnstone JH, Cogswell JJ Longitudinal study of cholesterol values in 68 children from birth to 11 years of age. *Arch Dis Child* 1991;66: 134-7.
51. Barker DJP, Fall CHD Fetal and infant origins of cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1993; 68: 797-9.
52. Donker G, Labarthe D, Harrist R, et al. 1997 Low birth weight and serum lipid concentrations at age 7-11 years in a biracial sample. *Am J Epidemiol* 1997 ;145:398-407.
53. Antal M, Agfalvi R, Nagy K, et al. Lipid status in adolescents born with low birth weight. *Z Ernahrungswiss* 1998;37 Suppl 1:131-3.
54. Salomaa V, Miettinen H, Kuulasmaa K, et al. Decline of coronary heart disease mortality in Finland during 1983 to 1992: roles of incidence, recurrence and case-fatality. *Circulation* 1996 ;94: 3130-7.
55. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000 ;48:623-8.
56. Persson E, Jansson T. Low birth weight is associated with elevated adult blood pressure in the chronically catheterized guinea-pig. *Acta Physiol Scand.* 1992 ;145:195-6.
57. Hales CN, Barker DJ Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35:595-601.
58. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001;60:5-20.
59. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-41.
60. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278-84.
61. Barker DJ, Osmond C Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1:1077-81.
62. O'zanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* 2004 ;28:81-7.
63. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 26;303:1019-22.
64. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312: 406-10.