






DOI: 10.38136/jgon.1262596

Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Preeklampitik Anne Bebeklerinin Erken ve Geç Dönem Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Early and Late Term Outcomes of in Very Low Birth Weights Infants With Maternal Preeclampsia

FUNDA YAVANOGLU ATAY¹DUYGU BİDEV²HAYRİYE GÖZDE KANMAZ³MEHMET BÜYÜKTİRYAKI⁴NURDAN URAŞ⁵ Orcid ID: 0000-0002-7921-9376 Orcid ID: 0000-0002-0145-0551 Orcid ID: 0000-0002-3177-9411 Orcid ID: 0000-0001-8937-4671 Orcid ID: 0000-0003-3382-7226¹ Umraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey² Koru Sincan Hospital, Neonatal Intensive Care Unit, Ankara, Turkey³ Ministry of Health Ankara City Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Ankara, Turkey⁴ Medipol University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey⁵ Istinie University, Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Istanbul, Turkey**ÖZ**

Amaç: Preeklampsi hem maternal hem de neonatal komplikasyonlarla seyreden oldukça yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Preeklampsi ile prematürel ve prematüre bebeklerde morbidite oranları artmaktadır. Bu çalışmada çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde preeklampsinin erken ve geç dönem morbiditeler üzerine etkisini araştırmayı amaçladık

Metod: Çalışmaya Ocak2010-Aralık2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YYBÜ) yatarak tedavi gören <34 gestasyon haftası olan bebeklerin dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Annelerinde preeklampsi olan ve olmayan bebeklerin demografik verileri ve neonatal morbiditeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya toplam 669 hasta dahil edildi. 191 hastanın (%28,5) annesinde preeklampsi (grup1) vardı. 478 hasta (grup2) kontrol grubu olarak değerlendirildi. Her iki grubun demografik verileri benzerdi. Sezeryan doğum oranı grup 1'de anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Her iki grup arasında intrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) açısından fark bulunmazken, grup 1'de SGA görülme oranı daha yüksekti. Solunumsal morbiditelere bakıldığında grup 1'de RDS görülme oranı daha yüksek bulundu. Gruplar arası orta-ağır BPD gelişimi açısından fark görülmedi. Evre 3-4 intrakraniyal kanama ve patent duktus arteriozus oranları her iki grupta benzerdi. Gruplar arası evre 2-3 NEK ve beslenme intoleransı açısından fark yoktu. Mortalite oranları gruplar arası benzer bulundu.

Sonuç: Çalışmamızın verilerine göre preeklampitik anne bebeklerinde solunumsal morbiditeler daha sık görülmektedir. Aynı zamanda bu bebeklerde SGA görülme oranı da daha yüksektir.

Anahtar kelimeler: preeklampsi, prematüre, RDS, SGA

ABSTRACT

Objective: Preeclampsia is a common pregnancy complication that is associated with both maternal and neonatal complications. Preeclampsia is known to increase the rates of prematurity and morbidity in premature infants. The aim of this study was to investigate the impact of preeclampsia on early and late-term morbidities in very low birth weight infants.

Study Design: The medical records of infants born at <34 gestational weeks who were admitted to our neonatal intensive care unit (NICU) between January 2010 and December 2013 were retrospectively reviewed. The demographic data and neonatal morbidities of infants born to mothers with and without preeclampsia were compared.

Results: A total of 669 patients were included in the study. 191 patients (28.5%) had mothers with preeclampsia (group 1). 478 patients (group 2) were considered as the control group. The demographic data of both groups were similar. The rate of cesarean section was significantly higher in group 1. There was no significant difference in terms of intrauterine growth restriction (IUGR) between the two groups, but the rate of small for gestational age (SGA) was higher in group 1. When respiratory morbidities were examined, the rate of respiratory distress syndrome (RDS) was found to be higher in group 1. There was no difference between the groups in terms of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) development. The rates of stage 3-4 intracranial hemorrhage and patent ductus arteriosus were similar in both groups. There was no difference between the groups in terms of stage 2-3 necrotizing enterocolitis (NEC) and feeding intolerance. The mortality rates were similar between the groups.

Conclusion: According to our study data, respiratory morbidities are more frequently observed in infants of preeclamptic mothers. Additionally, the rate of small for gestational age (SGA) is higher in these infants.

Key words: preeclampsia, preterm, RDS, SGA

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author: Funda Yavanoğlu Atay**Adres:** Umraniye Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Elmalikent, Adem Yavuz Street, No:1 Umraniye / Istanbul**E-mail:** funday.atay@gmail.com

Başvuru tarihi: 09/03/2023

Kabul tarihi: 22/05/2023

GİRİŞ

Preeklampsi (PE) hem maternal hem de neonatal komplikasyonlarla seyreden oldukça yaygın bir gebelik komplikasyonudur. Tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5 inde görülür (1). Preeklampsi 20. Gebelik haftasından sonra anneye yaygın endotel bozukluğu ile karakterize proteinüri ve 140/90 mmHg veya daha yüksek kan basıncı ile giden hipertansif bir hastalıktır (2). Maternal kan basıncının 160/110 mmHg ve üzerinde olduğu durumlarda ağır PE tanısı koyulur (3).

Gebelik haftası 34 haftadan önce görülen PE de doğum hemen gerçekleştirilerek maternal komplikasyonlar önlenmeye çalışılsa da neonatal mortalite ve morbidite artmaktadır (4,5).

Prematür doğumların yaklaşık %20 si, IUBK nın %12 si maternal preeklampsi nedeniyle gerçekleşmektedir (6). Preeklampatik anneden doğan bebeklerde intavriküler kanama (İVK), respiratuvar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopati (ROP) gibi birçok morbiditeler sağlıklı popülasyona göre daha sık görülebilir (6,7).

Bu çalışmada 34 gebelik haftasından önce PE tanısı alan annelerin bebekleri ile maternal risk faktörü olmayan bebeklerin morbiditelerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Retrospektif çalışmamıza Ocak 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitemizde (YYBÜ) yatarak tedavi gören gestasyon haftası <34 hf altında olan bebekler dahil edildi. Hastanemiz etik kurulundan çalışma için onay alındı (24/2018). Hastalar 2008 Helsinki bildirgesine uygun olarak çalışmaya dahil edildi. Major konjenital anomalisi olan, annenin veya bebeğin klinik bilgileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bebeklerin aile öyküsü, demografik özellikleri, perinatal risk etmenleri, morbiditeleri hasta dosyaları incelenerek kaydedildi. Gebelik haftası son adet tarihi ve modifiye Ballard skorlaması baz alınarak kaydedildi. Doğum ağırlığı 10-90 persantil (p) arasında olan bebekler haftasına uygun doğum ağırlıklı (AGA), 10 p altında olanlar ise haftasına göre düşük doğum ağırlıklı (SGA), 90 p üzerinde olanlar iri bebek (LGA) olarak kaydedildi.

Respiratuvar distres sendromu tanısı hastanın klinik bulguları, oksijen ihtiyacı postero-anterior akciğer grafi bulguları değerlendirilerek koyuldu (8). Hastaların birinci haftasındaki transkraniyal ultrasonografi (USG) bulguları kaydedildi. Kranial kanama derecesi Papile sınıflamasına göre yapıldı (9). Nekrotizan enterokolit sınıflaması modifiye Bell skorlaması kullanılarak yapıldı (10). Bronkopulmoner displazi (BPD) tanımı olarak postnatal 36. Gestasyon haftasında oksijen ihtiyacının devam etmesi olarak kabul edildi (11). Çalışmanın yapıldığı yıllar arasında kadın doğum kliniğimizde gebelik hipertansiyonu ACOG sınıflamasına göre yapıldı (12).

İstatiksel analiz

Tüm istatiksel veriler IBM SPSS programı üzerinde yapıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler bağımsız t-test ile, oranlar ve kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. p<0.05 istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ocak 2010-Aralık 2013 tarihleri arasında verilerine ulaşılan gebelik haftası 34 haftanın altında olup YYBÜ'ye yatan 690 hastadan, 10 bebek anne verileri eksik olduğu için, 5 bebek majör konjenital anomalisi nedeniyle, 6 bebek hasta verileri yetersiz olduğu için çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya toplam 669 hasta dahil edildi. Preeklampatik anneden doğan 191 hasta (%28.5) grup 1, annesinde preeklampsi olmayan 478 (%71.5) hasta grup 2 olarak değerlendirildi. Her iki grubun demografik verileri tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Preeklampatik anne bebeği olan ve olmayan hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

| | Grup 1 (n:191) | Grup 2 (n:478) | p değeri |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|----------|
| Erkek cins (n,%) | 93 (48.7) | 233(48.8) | 0.80 |
| Doğum haftası, hafta, (mean±SD) | 28.9 ± 2.09 | 28.5 ± 1.9 | 0.09 |
| Doğum ağırlığı,gr (mean±SD) | 986.39 ± 194.93 | 1031.45 ± 190.63 | 0.07 |
| C/S ile doğum (n,%) | 181 (95.3) | 375 (78.5) | <0.01 |
| Anne yaşı (mean±SD) | 29.8 ± 6.2 | 27.5 ± 5.8 | <0.01 |
| IUBK (n,%) | 43(27.9) | 63(17) | 0.06 |
| SGA (n,%) | 90 (47.1) | 190 (39.7) | <0.01 |
| Apgar 5. Dk (median, min-max) | 8 (2-9) | 8(3-9) | 0.353 |
| Antenatal steroid (n,%) | 65(34) | 163(34.1) | 0.97 |
| Plasenta anomalisi (n,%) | 7(3.8) | 17(3.7) | 1.00 |
| Gestasyonel diyabet (n,%) | 7(3.7) | 14(2.9) | 0.62 |
| Çoğul gebelik (n,%) | 21(10.9) | 52(10.8) | 1.00 |
| Mortalite (n,%) | 37 (19.5) | 108 (23.1) | 0.351 |

Ortalama gebelik haftaları, doğum ağırlıkları ve cinsiyetleri her iki grupta benzer bulundu. Aynı zamanda 5. dk APGAR skorları, antenatal steroid uygulaması arasında da fark yoktu. Grup 1 de anne yaşı (29.8 ± 6.2 ve 27.5 ± 5.8), sezeryan doğum oranı (181(%95.3) ve 375 (%78.5) ve SGA görülme oranı (90(%47.1) ve 190(%39.7)) diğer gruba göre anlamlı yüksek bulundu (p<0.05). İntrauterin büyüme kısıtlılığı (IUBK) her iki grupta benzerdi. Plasenta anomalisi, gestasyonel diyabet, çoğul gebelik oranları benzerdi. Mortalite oranları arasında gruplar arası anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Hastaların morbiditeleri ve tedavileri tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Gruplar arası tedavi ve morbiditelerin karşılaştırılması

| | Grup 1 (n: 191) | Grup 2 (n: 478) | p değeri |
|---|--------------------|--------------------|--------------|
| RDS (n,%) | 129 (67.5) | 273 (57.2) | 0.014 |
| Surfaktan uygulaması (n,%) | 116 (60.7) | 242 (50.8) | 0.025 |
| BPD (n,%) | 14(8.9) | 51 (10.6) | 0.08 |
| PDA (n,%) | 76 (42.5) | 162 (37.5) | 0.274 |
| İKK (evre 3-4) (n,%) | 12 (8.5) | 43 (12.6) | 0.212 |
| NEK(evre 2-3) (n,%) | 11 (6.3) | 23 (5.5) | 0.7 |
| ROP (n,%) | 77 (49) | 177 (49) | 1.0 |
| Beslenme intoleransı (n,%) | 89(50.9) | 211(51.2) | 1.0 |
| Tam enteral beslenmeye geçiş (gün, mean±SD) | 18± 1 | 17.5±10 | 1.0 |
| Taburcu gün(gün,mean±SD) | 58.9±23.3 | 58±24.7 | 0.71 |

RDS: Respiratuvar distres sendromu, **BPD:** Bronkopulmoner displazi, **PDA:** Patent duktus arteriyozus, **İKK:** İntrakraniyal kanama, **NEK:** Nekrotizan enterokolit, **ROP:** Prematüre retinopatisi

Surfaktan uygulaması (%60.7 ve %50.8 p<0.05) ve RDS görülme oranı (%67.5 ve %57.2 p<0.05) Grup 1 de anlamlı yüksek bulunurken, BPD oranları gruplar arası benzerdi. Patent duktus arteriyozus tanısı nedeniyle tedavisi alma, ileri evre İKK gelişme, beslenme intoleransı görülme, tam enteral beslenmeye geçiş günü ve evre 2-3 NEK gelişmesi açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Hastaların ortalama taburcu günleri arasında da istatistiksel farklılık görülmedi.

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda preeklampitik anneden doğan bebeklerde RDS sıklığı ve surfaktan ihtiyacı preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre daha fazla bulunmuştur.

Preeklampsi en sık görülen gebelik komplikasyonlarından biridir (1). Preeklampitik anne bebeklerinde prematürel, asfiksi, fetal büyüme geriliği ve ölüme kadar gidebilen birçok klinik bulgu görülebilmektedir (13).

Preeklampsinin prematüre bebeklerde solunum sıkıntısını arttırdığı bilinmektedir (5,6). Jelin ve ark nın yaptığı retropektif bir çalışmada gebelik haftası 30 hafta altındaki bebeklerde RDS sıklığının preeklampitik anne bebeklerinde anlamlı olarak daha yüksek olduğunu görmüşlerdir (14). Aynı şekilde bu bebeklerde SGA görülme oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (14). Bizim çalışmamızda preeklampitik anneden doğan bebeklerde RDS sıklığı ve surfaktan ihtiyacı preeklampitik olmayan anne bebeklerine göre daha fazla bulunmuştur. Gebelik haftası 34 hafta altı bebeklerde benzer sonuçlar elde edilmiştir. Chang ve ark ı da gebelik haftası 32 haftanın altında doğan preeklampitik anne bebeklerinde RDS sıklığının iki katı arttığını göstererek bunu uteroplasental yetersizliğin yarattığı hipoksinin surfaktan yapımını baskıladığını ve eskiden bilinenin aksine preeklampsinin fetal akciğer olgunlaşmasını hızlandır-

madığı sonucuna ulaşmışlardır (15). Bizim çalışmamızda da preeklampitik bebeklerin %60.7 sinin surfaktan ihtiyacı olmuştur.

Preeklampside en sık görülen neonatal sonuçlar intrauterin büyüme kısıtlılığı ve SGA dır (14,16). Çalışmamızda intrauterin büyüme geriliği PE olan grupta daha sık görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmaya alınan hastaların doğum haftalarının daha küçük olması, yakın obstetrik takip ve intrauterin kötü koşullara fazla maruz kalmadan doğumun gerçekleştirilmesinde bunun etkili olduğunu düşünmekteyiz. Buna rağmen SGA görülme oranı PE olan grupta anlamlı olarak yüksekti. Preeklampsi ile komplike gebeliklerden doğan bebeklerin komplikasyonsuz gebeliklerden doğan bebeklere göre %5 oranında daha düşük doğum ağırlığı ile doğduğu belirtilmektedir ve bu fark PE ne kadar erken gebelik haftasında başlarsa o kadar artmaktadır (17,18).

Erken veya geç maternal yaşın preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve SGA riskini arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir (19,20). Yaşla birlikte gelişen fizyolojik ve fiziksel değişiklikler hastalıkların riskini arttıran etmenlerden biridir (21). Maternal yaş ve PE arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda vardır. Lamminpää R ve ark nın yaptığı bir çalışmada 35 yaş üstü gebeliklerde PE riski 35 yaş altı gebeliklere göre 1.5 kat artmış olduğu belirtilmiştir (22). Li X ve ark nın yaptığı başka bir çalışmada da erken başlangıçlı PE de 35 yaş üstünün aşırı preterm doğum için risk olduğunu ve erken gebelik yaşının ise düşük doğum ağırlığı ve SGA ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda da kontrol grubuna göre PE görülen hastaların maternal yaşı istatistiksel olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamız sonuçlarına göre maternal yaş için bir sınır belirtmek istatistiksel olarak mümkün değildir. Literatürdeki yapılan çalışmaları baz alarak gebelik yaşının maternal ve fetal komplikasyonları etkilediğini söyleyebiliriz (19-23).

Çalışmamızda neonatal morbiditeler üzerinde erken dönemde görülen solunum sıkıntısı dışında gruplar arası diğer morbiditelerde farklılık bulunmamıştır. Hansen ve ark nın yaptığı bir çalışmada PE nin patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen antiangiogeneze bağlı düşük VEGF düzeylerinin BPD riskini 3 kata kadar arttırdığını belirtmişlerdir (24).

Çalışmamızda gruplar arası BPD gelişiminde fark bulunmadı. Bu sonucu PE nin derecesinin, klinik uygulama ve bakım farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hem bizim çalışmamızda hem de literatürde birçok çalışma da PE şiddeti ve başlangıç zamanı çalışmalarda belirtilmemiş. Literatürdeki sonuçların farklılığının büyük oranda bunun ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ortalama doğum haftası 28.9 dur. Bu hastaların erken doğum nedeninin ileri derecede preeklampsi olduğunu düşünmekteyiz. Gruplar arası demografik verilerde fark olmadığı için çoklu istatistiksel verileri karşılaştırmadık. Çalışmamızın kısıtlılıkları; retrospektif bir çalışma olması, preeklampsinin başlangıç zamanının net olmaması gösterilebilir. PE nin fetus ve yenidoğan üzerine etkilerini anlayabilmek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Çok düşük doğum ağırlıklı preeklampitik anne bebeklerin de solunumsal morbiditeler daha sık görülmektedir. Aynı zamanda bu bebeklerde SGA görülme oranı da daha yüksektir. Pre-

eklamptik anne bebeklerinin uygun koşulların sağlanabileceği yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin bulunduğu merkezlerde doğması ve multidisipliner yaklaşımın bu bebeklerde morbidite ve mortaliteyi azaltacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- 1- Ananth CV, Keyes K, Wapner RJ. Pre-eclampsia rates in the United States, 1980- 2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 347 (2013) f6564.
- 2- Misganaw FM, Marta BB, Getie LA. Perinatal outcomes of severe preeclampsia/eclampsia and associated factors among mothers admitted in Amhara Region referral hospitals, North West Ethiopia, 2018. *BMC Res Notes*. 2019 Mar 15;12(1): 147.
- 3- Eshetu S, Mubarek A, Million T, Netsanet F. Maternal and fetal outcome of pregnancy related hypertension in Mettu Karl Referral Hospital, Ethiopia. *J Ovarian Res*. 2015 Mar 15;8: 10.
- 4- Sibai B, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007;196:e1–e9.
- 5- van Oostwaard M, van Eerden L, de Laat MW, Duvkot JJ, Erwich J, Bloemenkamp K, Bolte AC, et al. Maternal and neonatal outcomes in women with severe early onset pre-eclampsia before 26 weeks of gestation, a case series. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;124:1440.
- 6- Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; 33: 130-137
- 7- Kilicci C, Yayla Abide C, Ozkaya E, et al. Confounders for Neonatal Intensive Care Unit admission in neonates of mothers with preeclampsia. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2018; 24: 162-166.
- 8- Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2016 Update. *Neonatology*. 2017;111(2):107-125.
- 9- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weight less than 1500 gr. *J Pediatr* 1978; 92: 529-34.
- 10- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, Brotherton T. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1-7
- 11- Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 4: 164-70.
- 12- ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-67.
- 13- Roberts CL, Algert CS, Morris JM, Ford JB, Hendersson-Smart DJ. Hypertensive disorders in pregnancy: a population-based study. *Med J Aust* 2005; 182: 332-5.
- 14- Jelin AC, Cheng YW, Shaffer BL, Kaimal AJ, Little SE, Caughey AB. Early-onset preeclampsia and neonatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:389–92
- 15- Chang EY, Menard MK, Vermillion ST, Hulsey T, Ebeling M. The association between hyaline membrane disease and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1414–7.
- 16- 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. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 540.e1-7
- 17- A. Bokslag, et al., Preeclampsia; short and long-term consequences for mother and neonate, *Early Hum Dev* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.09.007>
- 18- R.A. Odegard, L.J. Vatten, S.T. Nilsen, K.A. Salvesen, R. Austgulen, Preeclampsia and fetal growth, *Obstet. Gynecol.* 96 (6) (Dec 2000) 950–955.
- 19- D.A. Lawlor, L. Mortensen, A.M. Andersen, Mechanisms underlying the associations of maternal age with adverse perinatal outcomes: a sibling study of 264 695 Danish women and their firstborn offspring, [PubMed PMID: 21752786. Epub 2011/07/15. eng.], *Int. J. Epidemiol.* 40 (5) (2011) 1205–1214.
- 20- U. Waldenstrom, S. Cnattingius, L. Vixner, M. Norman, Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study, [PubMed PMID: 27770495. Epub 2016/10/23. eng.], *BJOG: An Int. J. Obstetrics Gynaecology* 124 (8) (2017) 1235–1244
- 21- L.J. Heffner, Advanced maternal age-how old is too old? [PubMed PMID: 15525717. Epub 2004/11/05. eng.], *The New Engl. J. Med.* 351 (19) (2004) 1927–1929
- 22- R. Lamminpaa, K. Vehvilainen-Julkunen, M. Gissler, S. Heinonen, Preeclampsia complicated by advanced maternal age: a registry-based study on primiparous women in Finland 1997–2008, [PubMed PMID: 22687260. Pubmed Central PMCID: PMC3495042. Epub 2012/06/13. eng.], *BMC Pregnancy Childbirth* 11 (12) (2012) 47.
- 23- Li X, Zhang W, Lin J, Liu H, Yang Z, Teng Y, Duan S, Li Y, Xie Y, Lin X, Xie L, Peng Q, Huang J, Chen J, Duan W, Luo J, Zhang J. Preterm birth, low birthweight, and small for gestational age among women with preeclampsia: Does maternal age matter? *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul;13:260-266. doi: 10.1016/j.preghy.2018.07.004. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30177063
- 24- Hansen AR, Barnés CM, Folkman J, McElrath TF. Maternal Preeclampsia Predicts the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2010;156(4):532–6.