



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

**DOĞUM AĞIRLIĞI %90 PERSENTİLİN ÜZERİNDE OLAN (LGA) BEBEKLERİN
BEŞ YILLIK RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. HÜSEYİN ALTAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.ÖĞR. ÜYESİ M. SAİT İÇEN

TEZ DANIŞMANI

DİYARBAKIR-2019

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr. Talip Gül, Prof. Dr. Ahmet Yalınkaya, Doç. Dr. Mehmet Sıddık Evsen, Doç. Dr. Elif Ağaçayak, Doç. Dr. Senem Yaman Tunç, Dr. Öğr. Üyesi Fatih Mehmet Fındık, bilgi ve birikimlerini paylaşan tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Sait İçen'e ve tez sürecimde bilgi ve tecrübelerini paylaşan Uzm. Dr. Fatma Özdemir'e, Dr. Rezan Buğday'a ve Erdal Şahin'e katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimde tüm asistan arkadaşlarıma, kliniklerde ve polikliniklerde beraber çalıştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimimin her aşamasında büyük emekleri geçen anneme, babama ve kardeşim Vahap Altaş'a bu zorlu ve yorucu süreçte her zaman yanımda olan ve beni destekleyen sevgili eşim Damla Altaş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüseyin ALTAŞ
Diyarbakır-2019

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2014-2018 yılları arasında kliniğimizde doğumu yaptırılan large for gestational age (LGA) bebeklerin ve annelerin doğum öncesi ve doğum sonrası parametrelerinin ve takip sırasında gelişen komplikasyonlarının değerlendirilmesidir.

Materyal-Metot: Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'nde doğumu yaptırılan LGA bebekler ve LGA bebek doğuran hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya 399 hasta dahil edildi. Hidrops fetalisi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri, gebelik ve bebek verileri, doğum şekli (vaginal doğum/sezaryen doğum), sezaryen yapılan hastaların sezaryen endikasyonları değerlendirildi. Veriler hastanenin elektronik hasta bilgi arşiv veri tabanından, hasta dosyalarından ve ameliyat notlarından ulaşılarak temin edildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $32,34 \pm 6,63$, gravidaları $5,16 \pm 2,65$ ve pariteleri $3,55 \pm 2,36$ olarak tespit edildi. Hastaların gebelik haftaları $37,12 \pm 2,840$ hafta, bebeklerin doğum ağırlığı $3922,46 \pm 643,546$ gr olarak tespit edildi. Bebeklerden erkek cinsiyet % 60,4 (241) , kız cinsiyet % 39,3 (158) tespit edildi. Hastaların % 28,5'inde diyabet, %11,3'ünde polihidroamniyozis, % 4'ünde plasental invazyon anomalisi, % 9'unda preeklampsi tespit edildi. Hastaların doğum şekli değerlendirildiğinde % 83,7 (334) hasta sezaryen yapıldığı ve en sık sezaryen endikasyonunun % 55,3 (184) ile geçirilmiş sezaryen olduğu tespit edildi. Komplikasyonlar değerlendirildiğinde; % 3,25 (13) hastada doğum sırasında komplikasyon gelişmiş olduğu tespit edildi. % 4,8 (19) hastanın bebeğinde fetal anomali tespit edilmiş olup en sık hidrosefali anomalisi görüldü. İnrauterin mort fetalisi % 5,01 (20) hastada görüldü. LGA doğum oranına bakıldığında yıllara göre dağılımının benzer olduğu tespit edildi. % 52,6 (210) hastanın bebeğinin 4000 gr ve üstünde olduğu tespit edildi.

Sonuç:

LGA bebek insidansını en çok arttıran maternal sebeplerden biri olan diyabet oranı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Maternal ve fetal morbidite ve mortalite açısından tüm gebeler tarama programlarına dahil edilerek diyabet taranmalı ve diyabet tanısı alan gebelere uygun tedavi verilerek sıkı kan şekeri takibi ile kontrol edilmelidir. LGA doğum oranının literatürde yapılan çalışmalarda yıllar geçtikçe artmış olmasına rağmen çalışmamızda benzer olarak tespit edildi. LGA bebeklerin büyük çoğunluğunu literatür ile uyumlu olarak makrozomik fetüsler oluşturmaktadır. Tüm tetkik ve tedavilere rağmen önlenemeyen LGA tespit edilen hastalarda uygun yaklaşım ile maternal ve fetal morbidite ve mortaliteyi azaltmak mümkün olabilir.

Anahtar Kelimeler: Large for gestational age, Diyabet, Makrozomi

SUMMARY

Aim: The aim of this study is to evaluate the birth and postpartum parameters of large for gestational age (LGA) babies and mothers who were delivered in our clinic between 2014-2018 and their complications during observation.

Material – Method: In this study, mothers who gave birth babies who are LGA in the Department of Obstetrics and Gynecology, Dicle University, Faculty of Medicine, between January 2014 and December 2018 were evaluated retrospectively. A total of 399 patients were evaluated in this study patients with hydrops fetalis were not included in the study. Demographic characteristics of the patients, pregnancy and infant data, mode of delivery (vaginal delivery / cesarian section delivery) and cesarian section indications of cesarean section were evaluated. The data in this study were obtained from the hospital's electronic patient information archive database, patient files and surgical notes.

Findings: The mean age of the patients was $32,34 \pm 6,63$, the gravida was $5,16 \pm 2,65$ and the parity was $3,55 \pm 2,36$. The gestational age of the patients was $37,12 \pm 2,84$ weeks and the birth weight of the babies was $3922,46 \pm 643,546$ gr. Among the infants, male gender was found to be % 60,4 (241) and female gender was found to be % 39,3 (158). Diabetes was detected in % 28,5, polyhydroamniosis in % 11,3, placental invasion anomaly in % 4 and preeclampsia in % 9. When the delivery type of the patients was evaluated, it was found that % 83,7 (334) patients underwent cesarean section delivery and the most frequent cesarean indication was % 55,3 (184). When the complications were evaluated; % 3,25 (13) patients had complications during delivery. Fetal anomaly was found in the baby of % 4,8 (19) patients and hydrocephalus anomaly was the most common. It was found that % 5,01 (20) patients were intrauterine mort fetalis. When the LGA birth rate is examined, it is found that the distribution is similar by years. % 52,6 (210) of the patient's baby was found to be 4000 gr and above.

Result: The rate of diabetes, one of the most maternal causes of LGA infant incidence, was found to be consistent with the literature. In terms of maternal and fetal morbidity and mortality, all pregnant women should be included in screening programs and diabetes should be screened and pregnant women diagnosed with diabetes should be treated with strict blood sugar monitoring. Although the LGA birth rate has increased in years in the literature, it was found to be similar in our study. Macrosomic fetuses constitute the majority of LGA babies in accordance with the literature.

It is possible to reduce maternal and fetal morbidity and mortality in patients with LGA who cannot be prevented despite all tests and treatments.

Key words: Large for gestational age, Diabetes, Macrosomia

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	II
ÖZET.....	III
SUMMARY.....	V
İÇİNDEKİLER.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
TABLO LİSTESİ.....	X
KISALTMALAR.....	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PRENATAL DÖNEM.....	3
2.2. EMBRİYONEL DÖNEM.....	3
2.2.1. Plasenta ve Plasenta Gelişimi.....	6
2.3. FETAL DÖNEM.....	7
2.3.1. Fetal Büyümeyi Etkileyen Faktörler.....	8
2.3.1.1. Genetik Faktörler.....	8
2.3.1.2. Hormonlar ve Büyüme Faktörleri.....	9
2.3.1.3. İnsülin.....	11
2.3.1.4. İnsülinin Fetal Büyüme Üzerine Etkisi.....	12
2.3.1.5. Somatomedinler ve Fetal Büyüme Üzerine Etkisi.....	13
2.3.1.6. Büyüme Hormonu (GH).....	15
2.3.1.7. Çevresel Faktörler.....	16
2.3.1.8. Anneye Ait Faktörler ve Beslenme.....	16
2.3.2. Aşırı Fetal Büyüme.....	17
2.3.2.1. Diyabetes Mellitus.....	18
2.3.2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus.....	19
2.3.2.3. Makrozomi ve Large for Gestasyonel Age (LGA).....	20
2.3.2.4. LGA Yenidoğanların Karşılaştığı Komplikasyonlar.....	21

2.4.POSTNATAL DÖNEM.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇ.....	46
7. KAYNAKÇA.....	49



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil-1: Zigotun Yarıklanması ve Blastokist oluşumu.....	3
Şekil-2: İmplantasyonun Erken ve Geç Dönemlerinde Blastosit ve Zona Pellusida.....	4
Şekil-3: İmplantate Blastokist Kesitleri.....	5
Şekil-4: Ekstravillöz Trofoblastların Şematik Görünümü.....	6
Şekil-5: Term Dönemdeki Plasenta Kesitinin Şematik Çizimi.....	7
Şekil-6: Fetal Büyüme Eğrileri.....	17
Şekil-7: Hastaların Paritesi.....	27

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo.1 Hastaların Yaş Dağılımı.....	26
Tablo.2 İleri Anne Yaşına Göre Dağılımı.....	26
Tablo.3 Diyabetik Hastaların Yaş Dağılımı.....	26
Tablo.4 Hastaların Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Dağılımı.....	27
Tablo.5 Diyabetik Hastaların Gravida ve Parite Tablosu.....	27
Tablo.6 Doğumların Yıllara ve Doğum Şekline Göre Dağılımı.....	28
Tablo.7 Diyabetik Hastaların Doğum Şekilleri Dağılımı.....	28
Tablo.8 Plasenta İnvazyon Durumuna Göre Dağılımları.....	28
Tablo.9 Sezaryen Endikasyonları Dağılımı.....	29
Tablo.10 Hastaların Eşlik Eden Hastalıklara Göre Dağılımı.....	30
Tablo.11 Preeklampsi ve HELLP Durumuna Göre Dağılımları.....	30
Tablo.12 Amniyon Mayi Durumuna Göre Dağılımları.....	31
Tablo.13 Diyabetik Hastaların Amniyon Mayi Dağılımları.....	31
Tablo.14 Hastaların Doğum Haftası ve Ağırlık Dağılımı.....	31
Tablo.15 Diyabetik Hastaların Doğum Haftası ve Bebeklerin Ağırlık Dağılımı.....	32
Tablo.16 Bebeklerin Makrozomik Dağılımı.....	32
Tablo.17 Diyabetik Hastaların Makrozomik Doğum Ağırlığı Dağılımı.....	32
Tablo.18 Diyabetik Olan ve Olmayan Hastaların Makrozomi Doğum Tablosu.....	33
Tablo.19 Yenidoğanın Prematür ve Matür Dağılımları.....	33
Tablo.20 Yenidoğanın 1. Dakika ve 5. Dakika Apgar Skoru.....	33

Tablo.21 Diyabetik Olan ve Olmayan Hastaların Bebeklerinin 5. Dakika Apgar skorları.....	34
Tablo.22 Doğum Şekilleri ve 5. Dakika Apgar Skorları.....	34
Tablo.23 Yenidoğanın 5. Dakika Apgar Skoru ve Makrozomi Dağılımı.....	34
Tablo. 24 Yenidoğanın 4500 gr Eşik Değerlerindeki 5. Dakika Apgar Skorları Dağılımı.....	35
Tablo.25 Bebeklerin Cinsiyete Göre Dağılımları.....	35
Tablo.26 Bebeklerin Anomali Durumuna Göre Dağılımları.....	36
Tablo.27 Diyabetik Hastaların Fetal Anomali Dağılımları.....	36
Tablo.28 İntra Uterin Mort Fetalis (IUMF) Olgularında Fetal Anomali.....	37
Tablo.29 Yenidoğanın Doğum Komplikasyonlarının Dağılımı.....	37

KISALTMALAR

LGA: Large for Gestational Age

AGA: Appropriate Gestational Age

SGA: Small for Gestational Age

AFI: Amniotic Fluid İndex

DM: Diabetes Mellitus

GDM: Gestational Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

PPROM: Preterm Premature Rupture of Membranes

CPD: Baş-Pelvis Uyumsuzluğu

IUGR: İnteruterin Gelişme Geriliği

NTD: Nöral Tüp Defekti

GİS: Gastro-İntestinal Sistem

Hb: Hemoglobin

Htc: Hematokrit

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

gr: Gram

mg: Miligram

dL: Desilitre

ml: Mililitre

RDS: Respiratuar Distres Sendrom

LİF: Lösemi İnhibitör Faktör

CSF: Koloni Stimülan Faktör

CAM: Cellular Adhesion Molecules

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

GH: Growth Hormon

IGF: İnsülin Like Growth Faktör

BPD: Biparietal Diameter

CRL: Baş-Popo Mesafesi

HC: Baş Çevresi

AC: Abdominal Çevre
FL: Femur Uzunluğu
EFW: Estimate Fetal Weight
C/S: Sezaryen
NVD: Normal Vaginal Doğum
IGFBP: İnsülin Like Growth Faktör Bağlayıcı Protein
DHEA: Dihidroepiandrosteron
PC: Prohormon Konvertaz
VNTR: Variable Number Tandem Repeat
hPL: Human Placental Laktogen
hCG: Human Koryonik Gonadotropin
ACTH: Adrenal Kortikal Tropik Hormon
GLUT: Glukoz Transporter
IR: İnsülin Reseptörü
BMI: Body Mass Index
CMV: Sitomegalo Virus
HSV: Herpes Simpleks Virüs
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
RA: Romatoid Artrit
ADA: Amerikan Diyabet Birliği
IUMF: İn Utero Mort Fetalis
SP-A: Surfactan Associated Protein
SPSS: Statistical Package for The Social Sciences
SD: Standart Sapma

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Doğum haftasına göre % 90 persentil üstünde doğan bebekler LGA (Large for Gestational Age) olarak tanımlanmaktadır. Ancak LGA için terminoloji, etiyoloji ve tanısal kriterler açısından tam bir fikir birliği bulunmamaktadır (1). Son obstetrik verilere göre “makrozomi” tanımı konusunda tam bir fikir birliği olmamak ile beraber LGA’dan farklı olarak gebelik yaşından bağımsız, belirli bir eşiğin üzerindeki doğum ağırlığı olarak ifade edilmektedir. Bu eşik değerler genellikle ≥ 4000 gr doğum ağırlığı olarak ifade edilir. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), makrozomiyi 4500 gr ve üstü olarak kabul etmektedir (2). Genel popülasyonda LGA doğan bebekler arasında doğum ağırlığı 4000 gr – 4500 gr arasında % 9 oranla en sık olan gruptur. 5000 gr üzerinde doğum olan LGA bebekler % 0,08 oranındadır (3). 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) canlı doğmuş bebekler makrozomi derecelerine göre sınıflandırıldığında; LGA bebeklerden ağırlığı 4000-4499 gr arasında doğanların insidansı % 6,6, ağırlığı 4500gr – 4999gr arasında doğanların insidansı % 0,9 ve ağırlığı 4999 gr ve üstü doğan bebeklerin insidansının % 0,1 olduğu bildirilmektedir (4). Yapılan çalışmalarda yıllar geçtikçe LGA doğan bebeklerin insidansında artış olduğu bildirilmektedir. Bu artış, gebelik esnasında fazla kilo alımı, anne yaşının ileri olması, annenin gebelik başındaki kilosunun fazla olması gibi etmenlerden ve diyabetik gebeliklerin sayısında olan artıştan kaynaklandığı düşünülmektedir (5, 6). Ancak bu artışın nedeni ve büyümeyi kontrol eden mekanizmalar tam olarak anlaşılmamasına rağmen genel olarak iki temel nedene bağlanmaktadır; genetik nedenler ve intrauterin çevresel faktörler. Genetik sendromların birçoğu (Beckwith-Wiedemann sendromu, Simpson-Golabi-Behmel sendromu, Sotos sendromu, Weaver sendromu ve Berardinelli Lipodistrofisi gibi sendromlar) aşırı fetal büyüme ile karakterizedir. İntrauterin çevresel faktörler; fetüse aşırı glikoz geçişine neden olan obezite, diyabet, gebelikte aşırı kilo alımı şeklinde sıralanabilir (1). Maternal faktörler; annede diyabet ve özellikle kötü kontrollü diyabet olması fetüse aşırı derecede glikoz geçmesine ve fetal büyümede etkili hormonlardan olan insülin’in aşırı miktarda üretilmesine yol açarak aşırı fetal büyümeye neden olur. Gebelik sırasında aşırı kilo artışı, ileri anne yaşı, artmış parite, erkek bebek, annenin önceki

gebeliklerinde LGA öyküsü olması ve annenin kendisinin LGA olarak doğmuş olması diğer risk faktörleridir (7). Term doğan bebeklerin yenidoğan morbiditesi, LGA bebeklerde, gebelik yaşına göre normal doğum ağırlıklı olan bebeklere oranla daha fazladır. Morbidite, doğum ağırlığı 4000 gr üstüne çıkıldıkça orantılı olarak artmaktadır (8, 9). Sonuç olarak LGA doğan bebeklerin AGA (Appropriate Gestational Age: gebelik yaşına göre normal ağırlıkta) doğan bebeklere oranla doğum travması, solunum sıkıntısı, hipoglisemi, polisitemi, perinatal asfiksi, konjenital anomali, doğumda yaralanma, 30 dakikadan daha uzun süre mekanik ventilasyon ihtiyacı, 5. dakika apgar skorunun 3'ten düşük olması, RDS(solunum sıkıntısı sendromu-hyalemembran hastalığı), mekonyum aspirasyon sendromu gibi riskler ağırlık arttıkça artar. LGA ve makrozomik fetüsler maternal ve fetal riskler dahil olmak üzere bir çok perinatal komplikasyonlara neden olmaktadır (1). Uzun travay süresi, sezaryen doğum, omuz distosisi ve doğum travması bu komplikasyonlar arasında sayılabilir. Ayrıca LGA fetüste; fetal hipoksi, intrauterin ölüm olabilir. Fetüsün uzun dönem komplikasyonlarından diyabet, obezite, metabolik sendrom, astım, malignite gibi durumların görülme olasılığı artmaktadır (10). LGA doğan bebekler tüm fetal dönemde perinatal mortalite, morbidite ve potansiyel uzun dönem metabolik komplikasyonlar gibi risk faktörlerine maruz kalırlar. LGA, sezaryen ile doğum sayısındaki artış, ciddi doğum sonrası kanama ve vajinal laserasyonları da içeren önemli maternal morbidite ile de ilişkilidir (11-19). Bu çalışmadaki amacımız doğum ağırlığı % 90 persentil üzerinde olan LGA fetüslerin maternal ve fetal sonuçlarının değerlendirilmesidir.

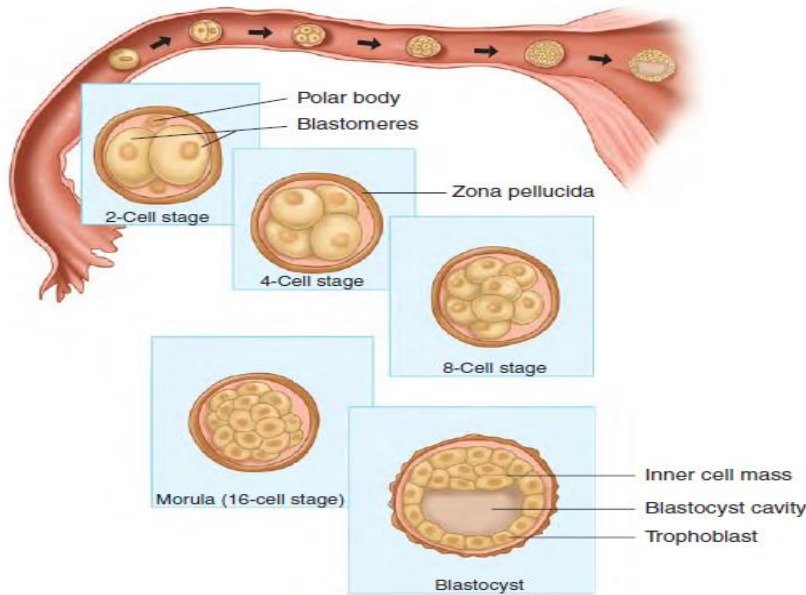
2.GENEL BİLGİLER

2.1.PRENATAL DÖNEM

Prenatal dönem yaklaşık olarak 38-40 hafta süren gebelik sürecini tanımlamaktadır. Bu dönem; embriyonal ve fetal dönem olmak üzere iki kısımda incelenir. Konsepsiyonun ilk 8 haftalık kısmı embriyonal dönem olarak adlandırılır. Fetal dönem ise 9. haftadan doğuma kadar olan dönemi kapsar (20).

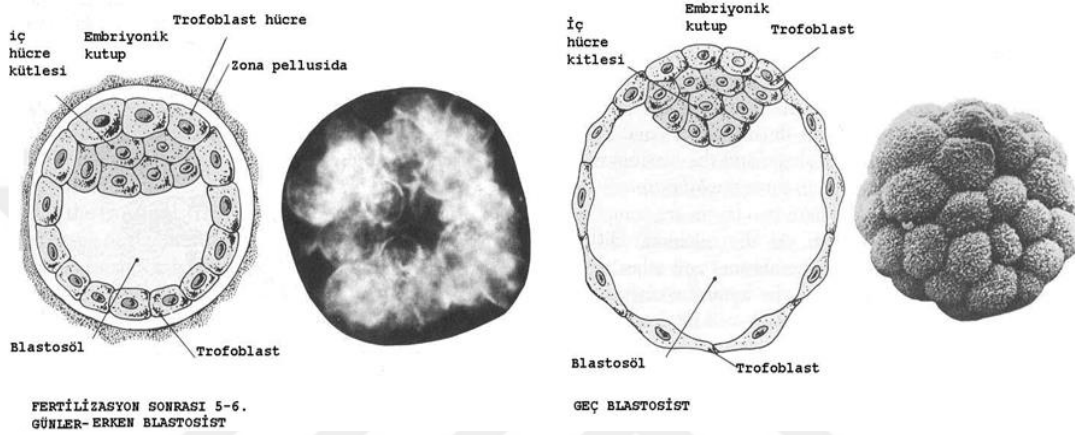
2.2.EMBRİYONEL GELİŞİM

İnsan gelişiminin erken dönemindeki olayların zamanlaması, fertilizasyon sonrasındaki günler veya haftalar olarak tanımlanır. Ovulasyon, overden sekonder oositin atılmasıyla olur. Bu hücreler periton boşluğuna atılsa da, oosit hızlıca fallop tüplerinin infundibulumu tarafından tutulur. Oositin fallop tüplerinden uterusu doğru taşınması, tuba epiteli silialarının uterusu yönleniş hareketi ve tubanın peristaltizmi ile sağlanır. Fertilizasyon, çoğunlukla tubanın ampulla kısmında gerçekleşir ve ovulasyondan sonraki birkaç saat içinde olur ve bir günü geçmez. Fallop tüpünde gerçekleşen fertilizasyonun ardından 46 kromozomlu diploid hücre olan zigot oluşur ve daha sonra yarıklanma yoluyla blastomerler oluşur (şekil-1).



Şekil-1: Zigotun Yarıklanması ve Blastokist Oluşumu (20).

İki hücreli zigotta, polar cisim ve blastomerler perivitelli sıvı içerisinde serbesttir. Zigot kalın zona pellusida ile çevrilir. Blastomerler seri bölünmeler geçirerek morulayı oluşturur. Morula uterus boşluğuna fertilizasyondan 3 gün sonra ulaşır. Blastomerler arasında yavaş bir şekilde sıvı birikmesi sonucunda blastokist oluşur. Fertilizasyondan 4-5 gün sonraki erken dönemde oluşan blastula, embriyoya dönüşecek olan hücre ile trofoblastları oluşturacak olan hücelere ayrılır.

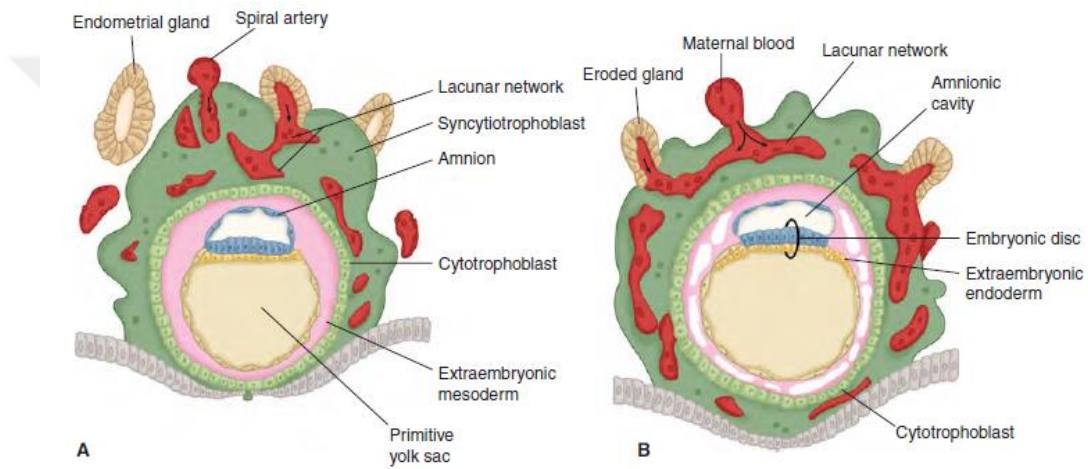


Şekil-2: İmplantasyonun Erken ve Geç Dönemlerinde Blastosit ve Zona Pellusida (21).

Blastokisti kabul etmeye hazırlanan endometrial doku, lösemi inhibitör faktör (LİF) ve koloni uyarıcı faktör-1 (CSF-1) üreterek blastokiste yanıt verir. Bu faktörler trofoblastların proteaz üretimini artırır ki, bu proteazlar seçilmiş endometrium hücre dışı matriks proteinlerini parçalar ve trofoblast invazyonuna izin verir. Bu invazyon fertilizasyondan yaklaşık 6-7 gün sonra ve 3 aşamada gerçekleşir; 1-appozisyon: uterus duvarına blastokistin ilk olarak tutunması, 2-adezyon: blastokist ile uterus epiteli arasında artmış fiziki temas 3-invazyon: sinsityotrofoblast ile sitotrofoblastların endometriuma ve myometriumun üçte birlik iç kısmına penetrayonu ile invazyonu şeklinde olur. Başarılı bir implantasyon için daha önceden östrojen ve progesteron hormonları ile hazırlanmış endometrium dokusu gerekir. Blastokistin endometriuma tutunma yeteneği implantasyon alanında bulunan ve blastokist üzerindeki reseptörlerle etkileşen hücre yüzey reseptörleri ile sağlanır. Blastokist, endometrium epiteline gevşek bir şekilde yapışır; buna appozisyon denir. Blastokistin endometriuma başarılı bir şekilde tutunması, hücre adezyon

moleküllerinin (cellular adhesion molecules = CAMs) ekspresyonlarındaki değişimlerinde içerir. CAM ailesinin 4 üyesinden biri olan integrinler, hücrelerin hücre dışı matris proteinlerine yapışmasına aracılık eder.

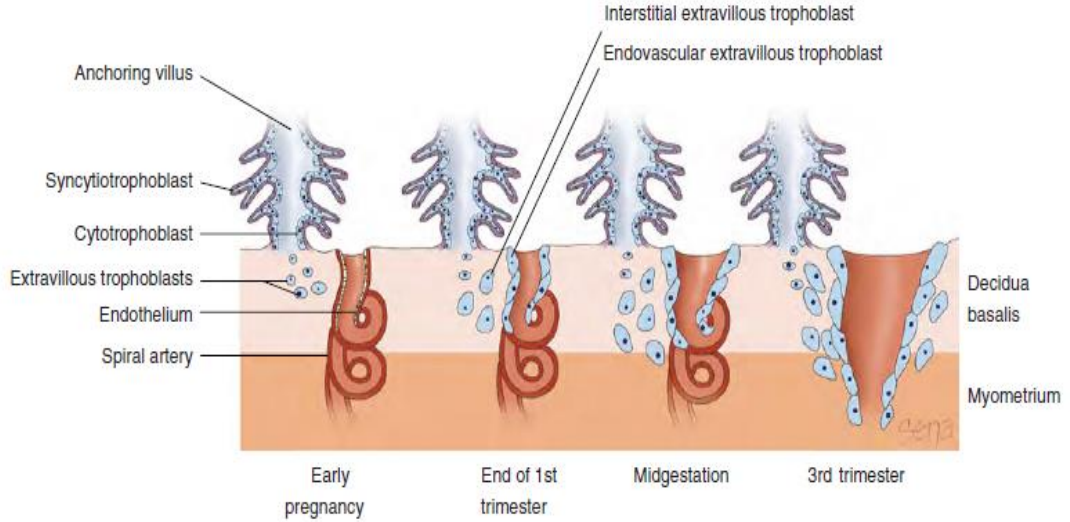
Trofoblastlar, morula evresindeki trofoektoderm tabakasının farklılaşması ile oluşur. Ayrıca plasental yapıdaki fonksiyon ve gelişim açısından en değişken hücrelerdir. Trofoblastlar fertilizasyonun 8.gününden sonra blastokist implantasyonunu izleyerek iki katmana ayrılır: dış katmanda sinsityotrofoblastlar ve iç katmanda sitotrofoblastlar oluşur (şekil-3).



Şekil-3: İmplant Blastokist Kesitleri (20).

Sitotrofoblastlar, sitsityum için germinal hücrelerdir. Sitsityum plasentada primer salgı üretiminde görev alır. Sitotrofoblastlarda DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) sentezi ve mitoz yeteneği vardır ama bu özellik sinsityotrofoblastlarda yoktur. Trofoblastlar implantasyonlarını tamamladıktan sonra, villöz ve ekstravillöz trofoblastlar olmak üzere iki ana yola daha farklılaşır. Her iki yol maternal dokularla ilişkili, fakat farklı işlevleri olan trofoblast hücre topluluklarını oluşturur. Villöz trofoblastlar, koryonik villusları oluşturur ve primer olarak anne ile fetus arasında oksijen ve besin maddesi alışverişini sağlar. Ekstravillöz trofoblastlar, desidua ve myometrium içine göç eder ve ayrıca maternal damarları da penetre ederek, farklı maternal hücre tipleri ile ilişkiye girer. Ekstravillöz trofoblastlar, interstisyel trofoblastlar ve endovasküler trofoblastlar olarak farklılaşmaya devam eder. İnterstisyel trofoblast, maternal desiduyu invaze ederek plasental yataktaki dev

hücreleri oluşturmak için myometriumun içine girer. Maternal spiral arterleri çevreler. Endovasküler trofoblastlar spiral arterlerin lümenlerine girer (şekil-4).



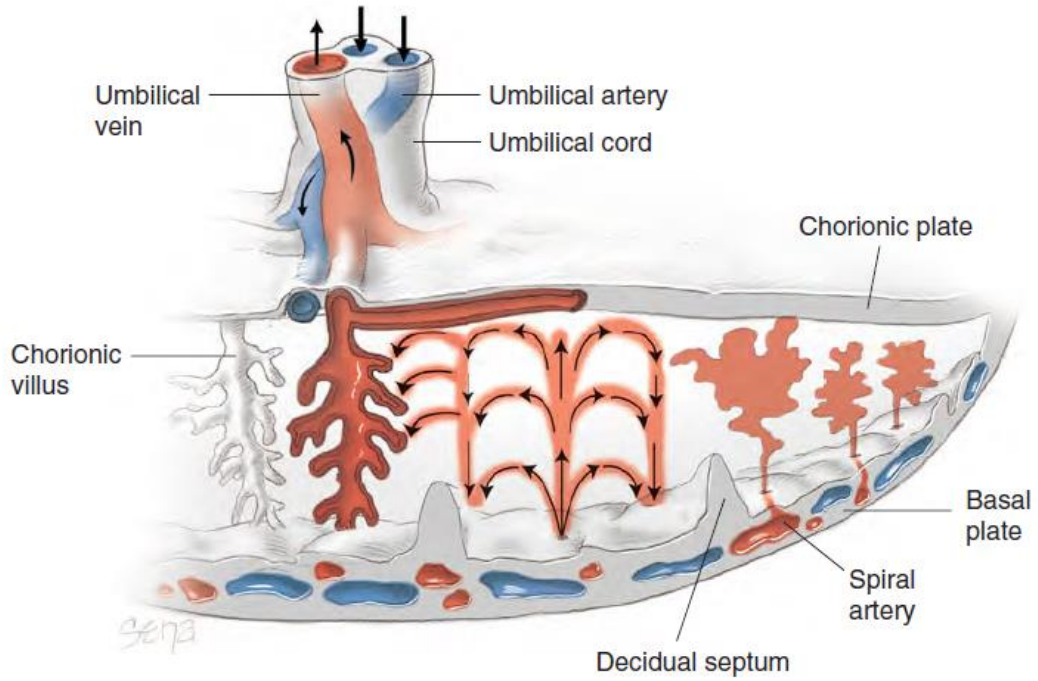
Şekil-4: Ekstravillöz Trofoblastların Şematik Görünümü (20).

Blastokist, 10. günden itibaren tümüyle endometrium tarafından örtülmüş olur. Trofoblastların endometrium içine invazon mekanizmaları, metastaz yapan malign hücrelerin invazyon mekanizmaları ile benzerdir. Fertilizasyondan 7-8 gün sonra embriyonik disk olarak adlandırılan iç hücre kitlesi, kalın bir ilkel ektoderm tabakasına ve temel bir endoderm tabakasına farklılaşır. Embriyonik mezenkim ilk olarak blastokist boşluğu içinde izole hücreler olarak ortaya çıkar. Bu boşluk mezoderm ile tam olarak kaplandığı zaman, koryonik vezikül olarak adlandırılır. Sinsityotrofoblastlar içerisinde lakün oluşumu fertilizasyonun yaklaşık 12. gününden itibaren, trofoblastik kabuğun sinsityotrofoblastları ve trofoblastik lakün adını alan birbiriyle iletişim içinde olan kanallarının oluşturduğu bir sistem ile yapılır (20).

2.2.1.PLASENTA VE PLASENTA GELİŞİMİ

İnsan plasentası hemokoryal (maternal kanın koryon epiteli ile temas halinde olduğu plasenta) ve diskoid yapıdadır. Koryon villusları desidua bazalise doğru ilerledikçe desidua dokusunda plasenta septumları gelişir. Bu septumlar plasentanın fetal kısmını kotiledon denilen bölgelere ayırır. Her kotiledon iki veya daha fazla villus içerir. Kan ile dolan villusların arasındaki boşluklar, intrauterin yaşamın ikinci

haftasında sinsityotrofoblastlardan köken alır ve bunlara intervillöz boşluk adı verilir. Maternal kan, villuslar arası boşluklara desidua bazalisteki spiral arterlerden gelir. Plasentada anne ve fetüs arasındaki kan dolaşımı plasenta membranı aracılığı ile olur (şekil-5). Placenta özellikle erken gebelik döneminde glikojen, kolesterol ve yağ asitleri sentezleyerek embriyo için enerji kaynağı oluşturur. Plasentanın bir görevi de protein ve steroid yapıdaki hormonları salgılamasıdır. Placental taşıma işlemleri basit difüzyon, kolaylaştırılmış difüzyon, aktif transport ve pinositozis şeklinde olur (20).



Şekil-5: Term Dönemdeki Placenta Kesitinin Şematik Çizimi (20).

2.3.FETAL DÖNEM

Fertilizasyonun 8. haftasının başından doğuma kadar olan, bedenin hızlı büyümesi, doku ve organların olgunlaşması ile karakterize döneme fetal dönem denir (22). Fetal büyüme hücresel olarak üç ayrı evrede olur. Birinci ve başlangıç evresi olan hiperplazi yani hücresel artış ilk 16 hafta boyunca hızla devam eder. İkinci evre 32. haftaya kadar devam eder ve bu dönemde hem hücresel hiperplazi hem de hipertrofi gerçekleşir. 32.haftadan sonra olan üçüncü evrede fetal hücresel büyüme, ağırlıklı olarak hücresel hipertrofi ile olur ve bu evrede fetüste en yüksek oranda substratların depolanması oluşur (23). Fetüs gelişim süreci içinde hormonal mekanizmalar, placenta ağırlığı, placental membran yüzeyi, yeterli uterin ve umbilikal kan akımı ve

oksijen, glukoz, aminoasit gibi substratların oranı çok önemli rol oynar (24-26). Normal fetal büyüme; fetüs, plasenta ve maternal ünitelerin birlikte kompleks etkileşimine bağlıdır. Büyüme genetik, hormonal, büyüme faktörleri, beslenme ve anneye ait birçok faktör tarafından kontrol edilir (27). Fetal büyümeyi etkileyen en önemli faktör fetüsün beslenmesi, başka bir deyişle utero-plasental ünitenin kapasitesidir. Fetal büyümenin endokrinolojik regülasyonu da postnatal dönemden oldukça farklıdır. Postnatal dönemde büyümeden primer sorumlu olduğu kabul edilen büyüme hormonu (GH) fetal büyümeyi hemen hemen hiç etkilemezken fetüsün büyümesini kontrol eden en önemli hormonlar, fetüsün beslenme durumuyla yakından ilişkili olduğu gösterilen IGF-I (İnsülin Growth Faktör-1) ve insülin (28).

2.3.1. Fetal Büyümeyi Etkileyen Faktörler

Fetal büyüme, fetüsün anatomik ölçülerinin zamanla değişimi olarak da tanımlanmaktadır. Fetal büyüme; başta gebelik haftası ve son adet tarihi olmak üzere biparyetal çap (BPD), baş-popo mesafesi (CRL), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi parametrelerle değerlendirilir (23).

2.3.1.1. Genetik Faktörler

Embriyonal dönemde büyüme genetik açıdan programlanmış olaylar sonucu gelişir (29). Embriyonal dönemdeki hızlı hücre bölünmesi ve farklılaşması ile organ gelişimi homeoboks gen ailesi tarafından yönlendirilir (30).

Fetal hayatta gelişimin duyarlı olduğu bir dönemde fetal uyarılar kalıcı ve uzun dönem etkilere yol açabilmektedir. Fetal programlamada; fetal beslenme, glukokortikoidler, genetik ve epigenetik bağlantılar, nesiller arasındaki etkiler ve prekonsepsiyonel olaylar önemli rol oynamaktadır. Fetal büyüme ve yenidoğanın ileri dönemlerindeki hastalıklar arasındaki bağlantı gen ekspresyonu ve epigenetik olayları da kapsar (31).

Erken embriyogenezis sırasında DNA demetilasyon ve remetilasyona uğramakta, bazı genler daha sonraki inaktivasyon için işaretlenmektedir. Bu epigenetik “imprinting” işlemini özellikle fetal ve plasental büyümeyi regüle eden genlerin etkilediği düşünülmektedir (32).

2.3.1.2.Hormonlar ve Büyüme Faktörleri

Fetüsün endokrin bezleri gebeliğin erken evrelerinden itibaren çalışmaya başlar ve son dönemlerde faaliyetleri giderek artar. Ayrıca fetal dolaşımında plasenta kaynaklı çeşitli steroid, peptid, glukokortikoid hormonlar, eikasonoidler, anneden trans plasental yolla geçen lipofilik hormonlar ve fetal ya da plasental dokularda çeşitli öncül moleküllerin metabolizması sonucu oluşan hormonlar mevcuttur (33). Hormonların fetal dokuların programlanmasında önemli rolleri vardır (34). Fetal sirkülasyondaki hormon konsantrasyonları gelişimsel olarak değiştiği gibi nütrisyonel ve diğer çevresel faktörlerin etkisi ile de değişebilir (35). İnsülin, glukokortikoidler ve insülin benzeri büyüme faktörleri gibi hormonların, değişken çevresel koşullarda değişik metabolik, endokrin ve nöral yanıt verme kapasitelerinin bulunduğu ve bunun fetal programlamada önemli rolü olduğu belirtilmektedir (35-37). Fetal büyüme üzerine en önemli etkiyi, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyaran insüline benzer büyüme faktörleri (İnsulin like growth faktör - IGF) gösterir. Prenatal dönemdeki serum IGF düzeyleri postnatal döneme göre düşük olup, hamilelik süresince artar ve doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterir (38). İnsanda IGF-I mutasyonu ciddi intrauterin ve postnatal büyüme geriliği ile sonuçlanmaktadır (39). IGF-I reseptörü, hem IGF-I hem de IGF-II tarafından kullanıldığı için IGF-I reseptör defekti meydana geldiğinde ağır büyüme geriliği oluşmaktadır (40). IGF-I salınımı fetal plazmadaki glukoz ve oksijen seviyelerine duyarlıdır. Beslenme sonrasında kan glukoz düzeyinde artış ve buna yanıt olarak insülin salgısındaki artış IGF-I salınımını etkiler (29, 38, 41).

Yapılan bir çalışmada IGF-II'nin yüksek olmasının sistemik makrozomi ve organomegaliye yol açtığı saptanmıştır (42). IGF-II'nbüyüme bilgisini taşıdığı, IGF-I'ın de besleyicilerin varlığına göre büyümeyi sağladığı düşünülmektedir (41).

IGF'lerin prenatal dönemdeki etkileri Tip 1 IGF reseptörleri aracılığıyla, biyolojik etkileri ise IGF bağlayıcı proteinler (IGFBP) aracılığıyla düzenlenir (43, 44). IGFBP-1 ve IGFBP-2'nin fetal kanda ve amniyotik sıvıda yüksek olması bu faktörlerin fetal büyüme üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 fetal büyüme üzerine etkili önemli büyüme faktörleridir. IGF'ler dışında epidermal büyüme faktörü, sinir büyüme faktörü, fibroblast pnömonosit faktör, fibroblast büyüme faktörü ve endotelin gibi faktörlerin de fetal büyüme üzerine etkili

olduğu bilinmektedir (27, 45). İnsülin de fetal büyüme ve doğum ağırlığı üzerine etkilidir. İnsülinin fetal lipojenik etkisi, 3. trimesterde yağ dokunun, protein sentezinin ve hepatik glikojen deposunun oluşmasını sağlar. İnsülinayrıca, besin alımını ve kullanımını direkt anabolik etkisi ile sağlar. Fetal dokulardan büyüme faktörlerinin salınımına neden olur (46).

Gebeliğin 2. yarısında fetüste plazma testosteron, östradiol, dihidroepiandrosteron (DHEA) düzeyleri ergen erkeklerdeki düzeye eşit veya daha yüksek saptanmıştır. Androjenler daha belirgin anabolik etkileri ile erkek çocuklarda gestasyon yaşına göre ağırlığın, kız çocuklarına göre daha yüksek olmasına neden olur, bu durum LGA bebeklerin daha çok erkek cinsiyet olmasını açıklamaktadır (27).

Plasenta, maternal ve fetal adrenal bezlerden kan kökenli steroidal öncülleri kullanarak, yüksek miktarda östrojen üretir. Terme yakın normal insan gebeliğinde hiperöstrojenik bir durum görülür. Gebeliğin son dönemlerinde sinsityotrofoblastlarca üretilen günlük östrojen miktarı, ovulatuar 1000 kadının bir günde ürettiği miktardan az değildir. İnsan gebeliğinin hiperöstrojenik durumu gebelik süresince sürekli artar ve doğum sonrası aniden sona erer. Gebelikte plasenta kökenli östrojenin üretiminde fetal adrenal bez ve fetal karaciğerin önemli rolü vardır. Gebeliğin ilk haftalarında artan human koryonik gonadotropin (hCG) düzeyleri, maternal korpus luteumda östrojen üretimini sağlar, gebeliğin ilerleyen haftalarında fetal Adrenal Kortikal Tropik Hormon (ACTH)'un fetal adrenal bezin fetal zon kısmını uyarması ile östrojen üretilir ve östrojen üretiminin temel kaynağıdır. Terme yakın dönemde normal bir insan gebeliğinde plasental östradiol ve östetrol öncüllerinin % 90'ı fetüs kaynaklıdır ve bu östrojen ise fetal kemik olgunlaşmasına katkıda bulunur (20).

Fetal büyümenin başlangıcında genetik özellikler büyümede daha belirleyici iken, ilerleyen dönemlerde besinsel, çevresel ve hormonal etkenler daha çok önem kazanmaktadır. Gebelik boyunca insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF-I, IGF-II) fetal ve plasental gelişmede kritik rol oynar (47, 48). IGF sistemi IGF-I, IGF-II, insülin benzeri büyüme faktörü-I reseptörü (IGF-1R), insülin benzeri büyüme faktörü II reseptörü (IGF-2R) ve altı adet insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteinden (IGFBP) oluşmaktadır (49).

2.3.1.3.İnsülin

İnsülin, pankreasın Langerhans adacıklarının β hücrelerinde üretilir. Proinsülin prekürsöründen protein yıkıcı enzim olarak bilinen prohormon konvertazın (PC1 ve PC2) etkisi ile sentezlenir. Aktif insülin 51 aminoasitten oluşmakta ve molekül ağırlığı ise 5808 daltondur. İki tane sülfür bağı ile bağlanmış iki adet polipeptid zincirinden oluşmaktadır (50).

İnsülin, fetüsün büyüme faktörü olarak kabul edilmektedir. Ancak insülin plasentayı geçemez. Bu nedenle büyümeyi arttıran hormon fetal kökenli olmalıdır. İnsülin, fetal pankreatik beta hücreleri tarafından gestasyonun ikinci yarısında salgılanmaya başlar. Fetal insülin fetal büyüme üzerine direkt anabolizan etki göstererek veya fetal IGF-1 konsantrasyonunu arttırarak fetal büyümeye neden olur (51). İnsülinin büyüme üzerine olan pozitif etkisi prenatal dönemde başlayıp doğumdan sonra da devam etmektedir. İnsülin, özgün reseptörlerine bağlandıktan sonra reseptörün β zincirinin tirozin otofosforilasyonu ile etki göstermektedir. Eğer insülin reseptör β zinciri serin fosforilasyonuna uğrarsa tirozin kinaz aktivitesi inhibe olur ve insülin direnci meydana gelir (52, 53).

İn vivo, plazma insülini belirli bir kan glukoz düzeyine göre bulunması gereken konsantrasyonun çok üzerinde (hiperinsülinemi) ise insülin direncinden bahsedilir (54, 55). Klinik olarak kişinin günlük metabolik işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli miktarın çok üzerinde insülin üretmek zorunda kalmasıdır (56). Normalde insülin karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılar. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak burada ya glikojen depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin direncinde insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki bu etkilerine karşı direnç olduğu için hepatik glukoz supresyonu bozulur. Kas ve yağ dokusunda da insülin aracılığı ile olan glukoz kullanımı azalır. İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir fenomendir. Tip 2 DM (Diyabetes Mellitus) ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obeze ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık % 25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir (57). İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalansı tam olarak bilinmemektedir (58). Gebelik boyunca artan

insülin direnci sonucunda maternal öglisemiği sağlamak için pankreastan salgılanan insülin miktarı gebe olmayanlara göre iki kattan fazla artar (59).

Normal gebelerde bu durum fizyolojik olarak tolere edilebilirken diabetes mellituslu gebelerde ve daha önce diabetes mellitus olduğu bilinmeyen bir çok kadında gebelik sırasında kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır. Gebelik tipik olarak, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Periferik insülin rezistansı hipertansif durumların patogeneğinde de etkili olabilmektedir. Yashui ve arkadaşları yüksek açlık C-peptid düzeylerinin gestasyonel hipertansiyon ile obeziteden bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmişlerdir ve hiperinsülinemiye etken olarak aşırı β hücre cevabı gösterilmiştir (60).

Valensise ve arkadaşları ise yüksek insülin düzeyleri ile hipertansiyon arasında ilişki saptarken, aynı ilişkiyi C-peptid ile tespit edememiştir (61). Bu durum da hiperinsülinemiye ve insülinin azalmış periferik kullanımına bağlanmıştır. Aynı çalışmada C-peptid ile fetal makrozomi arasında anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. Açlık C-peptid düzeyi ölçümü, fetal büyüme için prediktör olarak gösterilmiştir.

2.3.1.4. İnsülinin Fetal Büyüme Üzerine Etkisi

İnsülin fetüsün ‘Büyüme Faktörü’ olarak kabul edilir. Uzun zamandır fetal insülin düzeyi ile doğum kilosu arasında doğrusal bir ilişki olduğu bilinmektedir (62).

İnsanda 11. kromozomda bulunan insülin geninin transkripsiyonunu kontrol eden bölgesindeki değişken tandem bölge (VNTR: Variable Number Tandem Repeat) heterojenitesi ile bebeğin doğum boyutları arasında ilişki bulunmuştur (63). İnsülin kas ve yağ dokuda glukozun hücre içine girişini ve kullanımını arttıran anabolik bir hormondur. Fetal yağ ve glikojen depolarının boşalmasına neden olmakla birlikte, kaslarda protein sentezini ve aminoasit alımını arttırır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde insülin eksikliği çeken bebeklerde bütün dokuları eşit derecede etkileyen büyüme geriliği olduğu gösterilmiştir. Pankreatik aplazi, geçici neonatal diabetes mellitus ya da Langerhans adacıklarının konjenital yokluğu gibi fetal insülin üretim eksikliklerinde fetal büyüme bozulmuştur (46, 62). Bundan başka reseptör veya reseptör sonrasında gelişen olaylara bağlı olarak, insülinin periferik etkisi azalabilir ve fetal büyüme etkilenebilir. Maternal yüksek insülin direnci fetüsün besin kullanımını azaltarak intrauterin gelişimi etkileyebilmektedir. Beslenmek için anneye

tamamen bağımlı olsa da, fetüs kendine besin sağlamada aktif olarak görev yapar. Gebeliğin ortasında fetal glukoz konsantrasyonu anneden bağımsızdır ve maternal düzeylerden fazla olabilir. Maternal hormon olan ve fetüste bulunmayan human Plasental Laktojen (hPL) maternal periferik dokularda glukozun kullanılmasını engeller ve serbest yağ asitlerinin kullanılmasını kolaylaştırır. D-glukozun hücre membranından geçişi taşıyıcı, sterospesifik, konsantre olmayan kolaylaştırılmış difüzyon süreci ile gerçekleşmektedir. En az 14 farklı glukoz taşıyıcı protein (GLUT) bulunmuştur. Bunlarda GLUT-1 ve GLUT-3 primer olarak plasentadan glukozun alımını kolaylaştırır ve sinsityotrofoblastların mikrovillusunun plazma membranına yerleşmişlerdir. GLUT-1 ekspresyonu, gebelik ilerledikçe artar ve neredeyse tüm büyüme faktörleri tarafından indüklenir (64). Kolaylaştırılmış difüzyon ile fetüse glukoz geçişini arttırarak fetal glukoz miktarı ile birlikte insülin salınımını arttırır. Artmış insülin konsantrasyonu ise glukozun fetal hücrelere geçmesini sağlar. Fetal dolaşımdaki glukozun dokulara insülin artışı nedeni ile geçmesi fetal dolaşımda sürekli düşük glukoz konsantrasyonlarının olmasını sağlar. Bu durum sayesinde glukozun yüksek konsantrasyonda bulunduğu anne dolaşımından düşük konsantrasyonlu fetal dolaşıma geçişi garanti altına alınmış olur. Fetal dokulara alınan glukoz hem oksidatif hem de nonoksidatif yollarla kullanılır. Fetüste glukozun kullanılması ve oksidasyonu direkt dolaşımdaki insülin seviyesi ile ilişkilidir. Perinatal hayattaki yüksek insülin seviyelerinin, ilerleyen dönemde adipojenik ve metabolik riskleri önemli bir tartışma konusudur. Diyabetik anne bebeklerinde tipik olarak görülen perinatal hiperinsülinizimin, vücut ağırlığını ve metabolizmayı düzenleyen hipotalamik döngünün yanlış programlanmasına neden olduğu gösterilmiştir (65-67).

2.3.1.5. IGF-I ve IGF-II (somatomedinler) Sistemi ve Fetal Büyüme Üzerine Etkileri

IGF-I ve IGF-II yapısal olarak proinsülin ile homoloji gösteren polipeptidlerdir ve tüm fetal organlarda hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü uyarıcılarıdır. IGF-I moleküler kitlesi 7,6 kD olan üç disülfid köprüsüyle çaprazlaşan 70 aminoasidlik bir polipeptiddir. IGF-II ise 67 aminoasitten oluşan hafif asidik bir peptiddir (68). Karaciğerde, kemik hücrelerinde ve diğer dokularda bulunurlar. IGF'lerin hücre

çoğalmasında etkili önemli otokrin ve parakrin etkileri mevcuttur (69). IGF-I ve IGF-II dolaşımında spesifik bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. Büyüme hormonu (GH) tarafından salınımı uyarılırken, yetersiz beslenme, GH direnci, GH reseptör eksikliği, reseptör düzeyinden sonraki sinyal aşamasındaki bozukluklarda azalabilir. İnsülin benzeri etkilerinin yanında hücrenin büyümesi ve gelişmesi üzerine de etkilidir (70, 71). IGF'ler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki Tip 1 ve Tip 2 reseptörler aracılığıyla gösterirler. IGF-I reseptörü (IGF-1R) insülin reseptörü (IR) A ve B ile % 60 homolojiye sahiptir ve her ikisi de hücre içi pek çok sinyal yolağını ve moleküllü ortaklaşa kullanmaktadır (69). IGF-1R, IGF-I'e daha fazla olmak üzere hem IGF-I hem de IGF-II'ye afinite gösterir. IGF-2 reseptörü (IGF-2R), yapı olarak farklı olup, özellikle IGF-II'ye bağlanma gösterirken aynı zamanda mannoz-6 fosfat reseptörü görevini görür (72). IGF-1R iki α ve iki β alt ünitelerinden oluşur. Genelde IGF-1R'nin büyümeden; insülin reseptörünün (IR) enerji homeostazisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Oysa bu iki reseptörün biyolojik etkileri tam olarak net değildir, IGF-1R'nin pek çok önemli metabolik etkisi; insülin reseptörünün ise hücre büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli görevleri vardır. IGF-1R, hem IGF-I hem de IGF-II tarafından kullanıldığı için IGF-I reseptör defekti olursa çok ağır büyüme geriliği ve hatta yenidoğan döneminde mortalite ile sonuçlabildiği bildirilmektedir (73). IGF-II temizleyici reseptör mutasyonu olan hayvanlarla ilgili yapılan bir çalışmada ortamda aşırı IGF-II bulunmasının sistemik makrozomi ve organomegaliye yol açtığı bulunmuştur (74). Hem IGF-I hem de IGF-II başlangıçtan gebeliğin sonuna kadar fetal dokularda eksprese olur. IGF-II erken embriyonik büyümeden sorumlu olup ilerleyen evrelerde IGF-I önem kazanmaktadır. Gebeliğin son dönemlerinde serum IGF-II düzeyi IGF-I düzeyinden çok daha yüksek olsa da yapılan çalışmalarda fetal ağırlık ile IGF-II konsantrasyonu arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Aksine serum IGF-I düzeyleri ile fetal ağırlık arasında bir ilişki mevcuttur (65). Doğumdan sonra IGF-II baskınlığından IGF-I'e geçiş söz konusudur (75). IGF-I ve IGF-II dolaşımında spesifik bağlayıcı proteinlere bağlanmaktadır. IGFBP düzeyleri IGF'lerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde çok önemlidir, erken fetal yaşamda en önemli insülin-benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP),IGFBP-1 ve IGFBP-2 iken (76, 77).

30.gestasyon haftasından sonra IGFBP-3 daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (45). IGFBP-3, IGF-I ve IGF-II'nin molar toplamını gösteren, beslenme durumundan etkilenmeyen, üçlü kompleks oluşturması nedeni ile yarı ömrü uzun olan ve büyüme hormonu bağımlı bir IGFBP'dir (51). Doğum kilosu ile insülin, IGF-I,IGF-II, IGFBP'ler arasındaki ilişkiyi araştıran değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (78-80). Çalışmalardaki bu tartışmalı sonuçlar, konunun hala tamamen aydınlanmamış olduğunu düşündürmektedir. Androjenler, vitamin D, Tiroid hormonu, Epidermal Growth Faktör, Nerve Growth Faktör, Platelet Derived Growth Faktör, Adipokin, Adiponektin, Leptin, Ghrelin, Rezistin gibi maddeler fetal büyüme ve gelişmede önemli rolleri olan diğer faktörlerdendir.

2.3.1.6. Büyüme Hormonu (GH):

Büyüme hormonu, ön hipofizdeki somatotrop (asidofilik) hücrelerden salgılanan 191 aminoasit içeren tek zincirli bir polipeptiddir. Büyüme ve metabolizma üzerinde önemli etkileri vardır. GH'nun en önemli görevi büyümenin gerçekleşmesi için hedef organlarda etki gösteren IGF-1'in karaciğerde yapımını uyarmaktır. IGF-1 aracılığıyla kıkırdak dokusunun proliferasyonunu ve kalsifikasyonunu artırır. Büyüme hormonu, anabolik bir hormondur. Protein sentezini artırır ve pozitif azot dengesi sağlar. Yağ dokusunda lipolize neden olur. İnsülinin yağ dokusu ve iskelet kasındaki etkilerine karşıt etki gösterir. İnsülin duyarlılığını azaltarak kan şekerini yükseltir. IGF-1 aracılığıyla endotelial nitrik oksid sentezini uyararak lokal vazodilatasyonla iskelet kasına kan akımını artırarak bazal metabolizma hızını artırır (81). Büyüme hormonunun sentezi ve salınımı birçok hormon, nörotransmitter ve metabolik etkenler tarafından kontrol edilir. Doğum sonrası büyümeyi düzenleyen en önemli hormon GH iken fetal büyümedeki yeri oldukça tartışmalıdır. Büyüme hormonunun konjenital eksikliğinde ya da büyüme hormon direncinde doğum boyu ve ağırlığının normal veya normale yakın olması GH'nin fetal dönemde somatik büyüme üzerine önemli bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir (82).

Büyüme hormonu 10. haftadan sonra fetal dolaşımında tespit edilebilir, 12. haftadan sonra artmaya başlar, gestasyonun ortalarında pik yapar ve terme doğru düşer. Fetal büyüme hormonunun geç gestasyon haftalarında düşmesi, gebeliğin son döneminde artan IGF-I düzeyinin negatif geri bildirim etkisine bağlı olabilir (83).

2.3.1.7.Çevresel Faktörler:

Fetal büyüme, fetüsün anatomik ölçülerinin zamanla değişimi olarak tanımlanır. Embriyonal dönemde gelişme büyük oranda genetik olarak belirlenirken, fetal dönemde gelişme daha çok çevresel ve epigenetik unsurlardan etkilenir (84). Gametogenez ile başlayan ve doğum sonrası laktasyon ile süren bu etkilerin sonucu, etkinin görüldüğü dönem, etkene maruz kalma süresi ve dozu ile değişebilmektedir. Çevresel etkenlerle gebelikte değişen fetö-maternal fizyoloji sonucunda annenin sağlığı ile birlikte fetüsün sağlık durumu da etkilenir. Çevresel kirlilik faktörleri özellikle düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, preterm doğum, spontan abortus ve fetal mortalite ile ilişkilidir. Ayrıca çevresel kirliliğe maruziyet nöral tüp defekti (NTD), yarı damak ve dudak, kardiyo vasküler sistem, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve üriner sistem defektleri gibi değişik doğum defektleri ile ilişkilidir (85). Gebeliğin 2.ayının sonunda fetüs çevresel etkenlere karşı daha büyük risk altındadır. Fetüsün prenatal sigara dumanına maruz kalması pasif içici annelerde dahi düşük doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Prenatal dönemde çevresel sigara dumanına maruz kalan bebeklerin baş çevresinde ve tüm fetal uzunluklarında azalma görülür (86-88).

Sigara içen annelerin bebeklerinde pasif sigara içenler ve içmeyenlere göre, maternal serum ve umbilikal kord kanındaki kemik markerlerinin (osteokalsin, kemik alkalen fosfataz izoenzimi) düzeyleri önemli derecede düşük bulunmuştur. Bu durum, sigaranın gebelerde plasental ve fetal kemik formasyonunu negatif olarak etkilediğini göstermektedir (89). Sigara dumanının insanlarda açıkça gösterilmeyen ama fetal dokularda gösterilen osteopatik etkileri mevcuttur. Çevresel sigara dumanına maruz kalan fetal kalp, akciğer ve karaciğer dokusunda oksidatif stres artışını gösteren DNA metabolitlerinin arttığı bulunmuştur (90).

2.3.1.8.Anneye Ait Faktörler ve Beslenme:

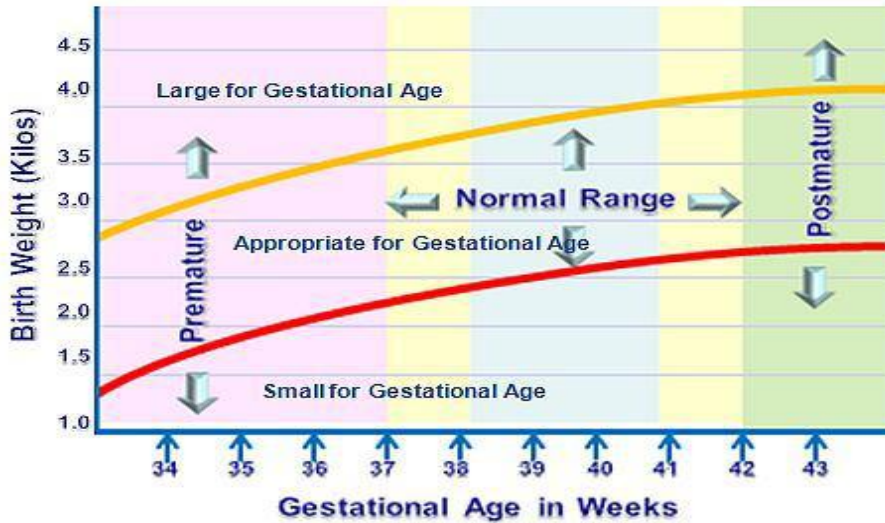
İri bebek (4000 gr üzeri) doğumunda anneye ait faktörler incelendiğinde, annenin boy ve kilosunun fazla olması, gebelik süresinin uzun olması, sigara kullanmayan anneler, 10 yıl ve daha fazla eğitim almış anneler oldukları gözlenmiştir (91).

35 yaş üzeri (ileri maternal yaş) gebelerde gebelik haftasına göre küçük doğum ağırlığı olan fetüs (SGA), 4000 gr üzeri bebek doğurma (makrozomi), LGA, ikiz gebelik ve kromozom anomalisi, ölü doğum hızı ve perinatal mortalitede artış vardır

(92-94). Maternal body mass indeksinin (BMI>29) fazla olmasının makrozomik bebek doğurmada tek başına risk faktörü olabileceğini bildirilmektedir (95). Özellikle fetal dönemin 3.evresindeki beslenme ve annenin aldığı kilonun bebeğin kilosu üzerinde ve fetüsün gelişiminde en etkili etken olduğu bildirilmiştir (96). Alkol kullanımı, madde bağımlılığı, aşırı kafein kullanımı, annenin kullanmış olduğu ilaçlar, gebelikte geçirilen enfeksiyonlar (Cytomegalovirüs (CMV), Herpes Simplex Virüs (HSV), Varicella Zoster, Parvovirüs B19, Hepatitler vb.), annede stres ve anksiyete varlığı, HT (Hipertansiyon), SLE (Sistemik Lupus Eritamatozus), RA (Romatoid Artrit) gibi otoimmün hastalıklar, annenin kronik hipoksiye maruz kalması ve ağır egzersiz gibi durumlarda da bebekte ciddi morbidite ve mortalite meydana gelir.

2.3.2.AŞIRI FETAL BÜYÜME

Gestasyonel yaş ve cinsiyete göre doğum ağırlığının % 90 persantilin üzerinde olması aşırı fetal büyüme olarak tanımlanır (Şekil-6).



Şekil-6: Fetal Büyüme Eğrileri (97).

Tüm doğumlar içinde makrozomi % 1,7-8 arasında gözükürken özellikle bu oran diyabetik anne bebeklerinde % 26'ya kadar çıkabilmektedir. Diyabetik anne bebekleri kendi aralarında incelendiği zaman ise % 60'a yakın kısmının makrozomik, % 40 civarının normal tartıda olduğu, küçük bir bölümünün ise düşük doğum ağırlıklı olduğu görülür. Diyabetik anne bebeklerinde görülen makrozominin nedeni,

maternal hiperglisemi-fetal hiperinsülinemi metabolik yolundan kaynaklanan biyokimyasal olaylardır (98-100).

Maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye neden olmaktadır. Fetal pankreas, hiperglisemiye hiperinsülinemiyle cevap verir. Fetal hiperglisemi ve hiperinsülinemi hepatik glikoz alımının ve glikojen sentezinin artmasına neden olur (101).

Annede insülin yetersizliğine veya etkisizliğine bağlı olarak artan glukoz, plasentadan kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla fetüste geçer ve fetüste hiperglisemiye neden olur. Bu da fetal pankreasta adacık hücre hipertrofi ve hiperplazisine yol açmaktadır. Adacık hücre hiperplazisi fetüste hiperinsülinemiye yol açar. Fetüs dolaşımında bulunan fazla miktarda insülin hormonun insülinojenik etkisi sonucu fetal dokularda aşırı büyüme meydana gelir. Makrozomik diyabetik anne bebeklerinde görülen değişikliklerden plasentadan geçen substratların insülinojenik etkilerinin yanı sıra plasental yapı ve fonksiyon değişikliğinin de rolü olduğu düşünülmektedir (98, 99, 101). İnsülin fetüste büyümeyi arttırıcı etki yaparak, özellikle üçüncü trimesterde glikojen depolanmasını, yağ ve protein sentezini arttırarak, anabolizan rol oynamakta ve böylece hücre gelişimini sağlamaktadır. Beyin ve böbrek dokuları haricindeki organlarda hipertrofi ve/veya hiperplazi gözlenir. Plasental ağırlık da artmıştır. Beyin büyümesi vücuda oranla geri kaldığında bebeğin başı küçük görülür. Organ büyümesi selektif olup özellikle karaciğer, kalp ve sürrenal bezlerde daha belirgindir (100).

2.3.2.1.Diyabetes Mellitus (DM):

Perinatal tıbbın üzerinde önemle durduğu konulardan biri diabetes mellitus ve fetüs için en büyük problem olan fetal makrozomidir. Makrozomi, operatif ve travmatik doğum oranlarında artışa yol açar. Riskleri göz önüne alındığında bu durumun önceden tespit edilmesi, hazırlıklı olunup gerekli önlemlerin alınması ve uygun doğum şekline karar verilmesi oluşabilecek komplikasyonları büyük oranda önleyebilir. Diabetes mellitus (DM), insülinin yetersiz salınması ve/veya etkisine olan direnç sonucu ortaya çıkan hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. Diabetes mellitustaki kronik hiperglisemi; göz, böbrekler, sinirler, kalp ve damarlar olmak üzere birçok organda hasara yol açarak çok farklı klinik tablolar oluşturur. Diabetes mellitus, değişik patolojik süreçler sonucu ortaya çıkan ve farklı etyolojik faktörler içeren kompleks bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık zaman içerisinde

değişik şekillerde sınıflandırılmış ve adlandırılmıştır. Amerikan Diabet Birliği tarafından ve Ulusal Diyabet Konsensus grubu tarafından aşağıda gösterildiği şekilde sınıflanmıştır (102). Diabetes mellitus insanlarda en sık rastlanan metabolik hastalıktır. Değişik popülasyonlarda yaklaşık % 2-8 arasında görülmektedir. Bu oran her geçen yıl daha da artmaktadır. Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak değişik popülasyonlarda gebeliklerin % 1-14'ü gestasyonel diabetes mellitus, % 0,5'i pregestasyonel diabetes mellitus ile komplike olmaktadır (103, 104).

Pregestasyonel diabetes mellitusun % 80'ini Tip2 DM, % 20'sini Tip1 DM oluşturmaktadır (105). Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebelikler normal gebe grubuna kıyasla bir takım artmış maternal ve fetal riskler içermektedir. Geçen yüzyılın başlarında diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite % 45 ve perinatal mortalite % 60 gibi çok yüksek oranlarda seyretmekteydi. 1920'lerde insülinin tedavide kullanılmaya başlanması ile bu oranlar oldukça azalmıştır. Buna rağmen halen bazı komplikasyonlara bu gebeliklerde daha sık rastlanmaktadır (106).

2.3.2.2. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM):

Diabetes mellitus, gebelikte oldukça sık görülen tıbbi bir komplikasyondur. Gebelik öncesi saptanmışsa pregestasyonel; gebelikte tanı koyulmuşsa gestasyonel diabetes mellitus (GDM) olarak adlandırılır. Tüm gebeliklerin % 7'si GDM ile komplike olmaktadır. Bu oran farklı popülasyonlarda % 1 ile % 14 arasında değişmektedir (103). GDM, anneyi ve bebeği etkileyen medikal bir problemdir. Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerin % 90'ını gestasyonel diabetes mellitus oluşturur (106, 107). Diabetes mellitus ile komplike olmuş gebelikler, hem maternal hem fetal açıdan yakın takip gerektiren riskli gebeliklerdir. Yeterli glisemik kontrol sağlanamadığı zaman bebekte konjenital malformasyonlardan intrauterin ölüme, annede hipoglisemiden diabetik ketoasidoza, retinopati ve nefropatide artışa kadar değişik spektrumda morbidite ve mortaliteye neden olan metabolik bir durumdur. Perinatal morbidite, maternal glisemik kontrol düzeyi ile koreledir. Glisemik kontrolün iyi olması ile malformasyon oranı ve perinatal mortalite oranı azalır (108). İnsülinin 1921 yılında Banting ve Best tarafından keşfinden sonra diabetes mellituslu kadınlarda o güne kadar oldukça yüksek olan maternal ve perinatal mortalite

günümüzde özellikle malformasyonlar haricinde normal gebeliklerdeki düzeylere yaklaşmıştır (106).

2.3.2.3. Makrozomi ve Large for Gestasyonel Age (LGA):

Makrozomi; gestasyonel yaştan bağımsız olarak 4000 gr üzerindeki fetüsü tanımlar. LGA ise gebelik haftasına göre doğum kilosunun 90. persantilin üstünde olmasıdır (109-111). Normoglisemiklerle karşılaştırıldığında makrozomi, diabetes mellituslu gebelerde 3 kat daha fazladır ve bu durum diabetes mellituslu anne bebeklerinde birçok morbidite ile ilişkilidir (112, 113). Bu bebeklerde tipik olarak fetal iskelet sistemi aşırı gelişmeden etkilenmezken özellikle omuz ve gövdelerinde aşırı yağ birikimi olur. Normoglisemik annelerin makrozomik bebekleri ile karşılaştırıldığında bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmış, omuz genişliği ve üst ekstremitte cilt altı yağ dokusu kalınlığı artmıştır. Diabetes mellituslu anne bebeklerindeki bu anormal antropometri aynı kilodaki diğer bebeklere oranla omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (114, 115).

Makrozomi gelişimindeki ana unsur, maternal hiperglisemiye cevap olarak gelişen fetal hiperinsülinemi gibi görünmektedir. Maternal glukoz seviyelerinin yaklaşık % 80'i fetüste de olur. Böylece hiperglisemik annelerin fetüsleri daha fazla insülin sentezlerler. Fetüste insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kas dokusu, kalp, adrenal glandlar, pankreas gibi dokularda hiperplazi ve hipertrofi oluşur. Beyin, böbrekler ve femur boyunda ise böyle bir değişim gözlenmez. Diabetes mellituslu gebelerde insülin rezistansı sonucu maternal aminoasit kullanımı azalır. Dolaşımda artmış olan aminoasitler fetüse geçer ve insülin sekresyonunu uyararak fetüs gelişimini hızlandırır (106, 116). Ancak tedavi ile kan glukoz regülasyonu sağlansa dahi diabetes mellitus ile komplike olmuş gebeliklerde % 17.9 oranında makrozomi görülmesi ve bu oranın kontrol grubunda % 5.6 olması başka mekanizmaların da etkili olduğunu göstermektedir (117).

2.3.2.4. LGA Yenidoğanların Karşılaştığı Komplikasyonlar

a) İn Utero Mort Fetalis (IUMF):

Nedeni tanımlanamayan ölü doğum diabetes mellitus ile komplike olmuş LGA gebeliklerde oldukça sık rastlanan bir durumdur. İnsidansı % 1 civarındadır. Bu fetüsler gebelik haftasına göre büyüktür ve genellikle 35. hafta veya sonrasında doğumdan önce ölürlür (118, 119). Buradaki mekanizma tam bilinmemekle birlikte, glukozun fetal eritrositlere bağlanmasıyla ortaya çıkan hipoksi veya glukoz hareketleriyle, su ve elektrolitlerdeki ani yer değişiminden şüphelenilmektedir (120).

b) Doğum Yaralanmaları:

Normal gebelerde % 0,3-0,5 oranında omuz distosisi gelişirken bu oran LGA bebeklerde 2-4 kat daha fazladır. 4000 gramın üstünde insidans 10 kat artmakta ve eğer maternal diabetes mellitus varsa her 250 gr için risk 5 kat daha artmaktadır (109).

c) Hipoglisemi:

Hipogliseminin spesifik bir değer olarak mutlak bir tanımı olmadığından, hipogliseminin tanımı Amerikan Pediatri Akademisi'nin tedavi rehberine göre düzenlenmektedir. Diyabetli anne çocuğunda hipoglisemi, konvülziyon gibi semptomların olması ve kan şekerinin <40-45 mg/dL olması tedavi endikasyonu olduğunu gösterir. Hipoglisemi, genellikle doğumdan sonra 1-2 saat içinde görülmektedir. Pedersen'e göre, doğumdan sonra transplasental glukoz akışı sonlanır ve fetal plazma insülin düzeyi yüksek olması nedeni ile fetal hipoglisemi görülür (121). Dolayısı ile kan glukoz düzeyi kontrol altında olan annelerin bebeklerinde hipoglisemi daha az görülür. Diyabetik vasküler hastalığı olan anelerden doğan SGA bebeklerde hipoglisemi nedeni glikojen depolarının azlığıdır; doğumdan yaklaşık 6-12 saat sonra görülür.

d) Hipokalsemi:

Diyabetik anne çocuklarının yaklaşık yarısında görülür. Yenidoğanda hipokalseminin şiddeti annedeki diyabetin ağırlığı ile ilişkilidir ve paratroid bezinin fonksiyonunda azalmayla ilişkilidir.

e) Hipomagnezemi:

Yenidoğanda serum magnezyum düzeyinin $< 1,52$ mg/dL olması hipomagnezemi gösterir ve hipomagnezemi annedeki diyabetin şiddeti ile orantılıdır.

f) Perinatal Asfiksi:

g) Respiratuar Distress Sendromu (RDS):

Benzer gebelik yaşında doğan normal bebeklerden 5-6 kat fazla görülür. Esas nedeni fetal hiperinsülinizmdir. İnsülin kortizolün sürfaktan sentezine olan katkısını antagonize etmektedir. Bunu glukokortikoid reseptörlerini bloke ederek veya fosfolipid sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe ederek yapmaktadır. Diyabet ve gebelik komplikasyonları nedeniyle prematür ve/veya sezaryenle doğum RDS gelişimini kolaylaştırmaktadır. Vasküler bozukluk olmayan diyabetik anne bebeklerinde sürfaktan yapımı azalırken, vasküler komplikasyonlu anne bebeklerinde uzun süreli hipoksiye bağlı olarak akciğer matürasyonu hızlanmakta ve sürfaktan yapımı artmaktadır. Amniyon sıvısında akciğer matürasyonunu gösteren lesitin/sfingomyelin indeksi diyabetik anne bebeği için her zaman güvenilir değildir ve % 20 yalancı pozitiflik mevcuttur. Çünkü diyabetli gebede görülen polihidramnios ve fetal sık solumadan dolayı lesitin amniyon sıvısına karışmaktadır. Bu nedenle fosfatidilgliserol tayini daha güvenilir sonuç vermektedir. Bazı diyabetik anne bebeklerinde lesitin / sfingomyelin oranı 3'ten fazla olduğu halde fosfatidilgliserolün yeterli ölçüde bulunmadığı gösterilmiştir. Sürfaktan yapı ve kompozisyon bozukluklarının ve "surfactan associated protein" (SP-A gibi)'lerin düşük düzeylerinin RDS gelişiminde önemli rolü olduğu belirtilmektedir (122).

h) Yenidoğanın Geçici Taşipnesi:

Doğumun ilk saatlerinde ortaya çıkan ve üç gün içerisinde kaybolan yenidoğanın geçici takipnesi, doğum travayı gerçekleşmeden yapılan elektif sezaryenle doğan term bebeklerde daha sık görülür. Travayla oluşan noradrenalin sekresyonunun olmamasına bağlı olarak gelişen akciğer sıvısının resorbsiyonunun gecikmesi, neden olarak gösterilmektedir (122).

1) Polisitemi ve Hiperviskozite:

Polisiteminin nedeni kesin olmamakla birlikte makrozomik fetüsler de artmış eritropoetin düzeyleri, vasküler hastalığı olan annelerde kronik intrauterin hipoksiye sekonder artmış eritrosit yapımı ve doğum eylemi sırasında akut hipoksiye bağlı intrauterin plasental transfüzyon ile ilişkili olabilir.

i) Konjenital Malformasyonlar:

Diyabetik annelerden doğan LGA bebeklerde genel popülasyona oranla daha sık görülür. Özellikle ilk trimesterde kötü kontrollü diyabeti olan annelerde daha yüksek oranda görülmektedir. Perinatal ölümlerin önemli kısımlarından sorumludur. Vasküler komplikasyonlu ve Tip 1 diyabetli anne bebeklerinde daha fazla saptanmıştır. Konjenital malformasyon görülme sıklığı diyabetik annelerden doğan fetüslerde % 6,4 olup non-diyabetik annelerden doğan bebeklerden 2-4 kat daha fazladır (123). Diyabetik embriyopatinin nedeni; kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, maternal vasküler bozukluklar ve maternal diyabetin metabolik etkileri sorumlu tutulmaktadır. Genetik faktörlerin rolü daha azdır. Çünkü diyabetli babaların bebeklerinde sıklık artmamıştır. Konjenital anomalilerin organogenesis esnasında diyabetteki intrauterin çevreye bağlı olarak geliştiği ve ilk yedi haftalık embriyonal dönemin bu açıdan önemli olduğu düşünülmektedir (124).

Başlıca anomaliler şunlardır:

- a) Kardiyak anomaliler; ventriküler septal defekt, atrial septal defekt, büyük arter traspozisyonu, aort koartasyonu.
- b) Gastrointestinal anomaliler; anorektal atrezi, küçük sol kolon, duodenal atrezi, trakeoözofajiyal fistül, situs inversus.
- c) Santral sinir sistemi anomalileri; anensefali, holoprozansefali, meningomyocele.
- d) Genitoüriner sistem anomalileri; renal agenezi, kistik böbrek, üreteral duplikasyon, genital agenezi.
- e) İskelet sistemi anomalileri; kaudal regresyon, femoral hipoplazi, vertebral füzyon, hemivertebral.

2.4.POSTNATAL DÖNEM

LGA doğan fetüslerin çoğu postnatal dönemde normal nörolojik gelişim gösterirler. Ancak bazı çocuklarda okul çağında zeka düzeyi ve kognitif gelişme biraz daha düşük bulunur. Bazı çocuklarda ise davranış bozukluğu görülebilir. Bu bozuklukların nedeni olarak doğumtravmaları, perinatal asfiksi, annedeki ketoz atakları ve gebelik ile neonatal dönemdeki hipoglisemiler ileri sürülmüştür (121).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER:

Bu çalışmada Ocak 2014 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetri Kliniği'ne başvuran ve doğumu gerçekleştiren, doğum ağırlığına göre %90 persentil üstü ağırlıkta doğan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. 24 hafta altı ve 42 hafta üstü gebelik olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca hidrops fetalis olduğu tespit edilen toplam 15 hasta çalışma dışı bırakıldı. Bu süre zarfında hastanemizde 8634 doğum gerçekleşmiş olup LGA tanısı almış 399 (% 4,62) hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızdaki hastaların gebelik haftaları son adet tarihine ve son adet tarihi ile uyumlu olan ilk haftalardaki ultrasonografik ölçümlerine göre hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki LGA için kullanılan kilo eşik değerleri; daha önce yapılmış çalışmalarda gebelik haftasına göre % 90 percentilin en yüksek olan doğum ağırlığı eşik değer kabul edilerek belirlenmiştir (125-128). Hastaların yaş, gravida, parite, doğum ağırlığı, maternal ek hastalıklar, maternal doğum komplikasyonları, gebelik haftası, 1. ve 5.dakika apgar skorları, doğum şekli verileri hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi arşivi incelenerek elde edildi. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Etik kurul no: 2019-80).

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21.0 for windows istatistik paket programı kullanılmıştır. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD) , kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunulmuştur. Bağımlı gruplarda iki ölçüm arasındaki farkın anlamlılık durumunu incelemek için Wilcoxon adlı non parametrik test kullanıldı. Bağımsız gruplarda iki ölçüm arasındaki farkın anlamlılık durumunu incelemek için “Mann-Whitney U” adlı non parametrik test kullanıldı. $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi

4.BULGULAR

Hastanemizde mevcut sürede LGA oranı % 4,62 olarak tespit edildi. Hastaların ortalama yaşı $32,34 \pm 6,63$ (17-54) olarak tespit edilmiştir (Tablo.1). Bu çalışmada ileri anne yaşı 35 yaş üstü olarak alındığında yapılan 134 (% 33,6) hastanın ileri yaşa sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo.2).

Tablo.1: Hastaların Yaş Dağılımı

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Yaş	32,34	6,63	17	54

Tablo.2: İleri Anne Yaşına Göre Hastaların Dağılımı

Anne yaşı	Sayı	Yüzde
≤35	265	%66,4
>35	134	%33,6
Toplam	399	%100

Yapılan değerlendirmede 114 (% 28,5) hastada diabetes mellitus olduğu tespit edildi. Diyabetik hastaların yaş ortalaması $35,1 \pm 5,9$ yaş olarak tespit edilmiştir (Tablo.3).

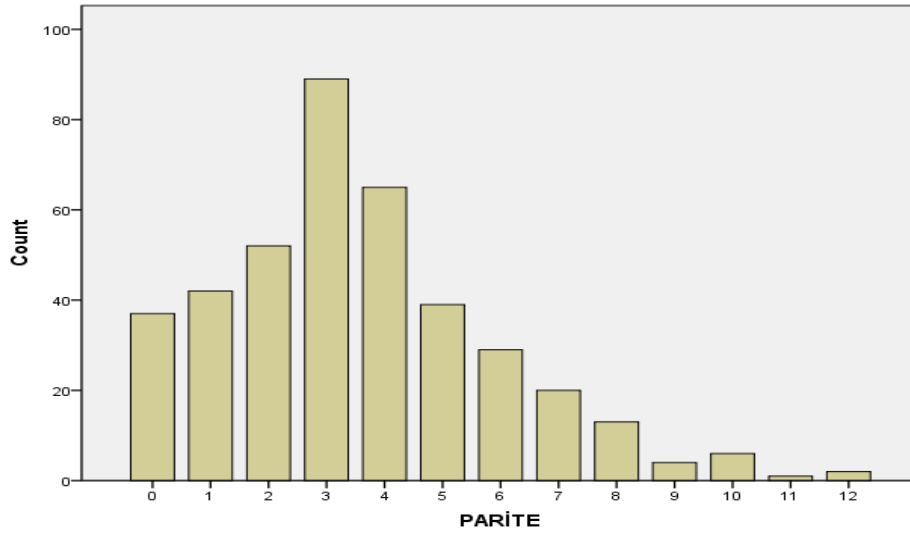
Tablo.3: Diyabetik Hastaların Yaş Dağılımı

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Yaş	35,10	5,90	20	51

Çalışmamıza dahil edilen hastaların gravida ortalaması $5,19 \pm 2,65$, parite ortalaması $3,55 \pm 2,36$ ve yaşıyan bebek ortalaması $3,26 \pm 2,16$ olarak tespit edildi (Tablo.4). Hastaların parite grafiği aşağıda verilmiştir (Şekil.7). Parite sayısı ile LGA bebek doğurma arasında herhangi bir bağ tespit edilmemiştir. Diyabetik hastaların gravida ortalamaları $5,61 \pm 2,65$, parite ortalamaları $3,83 \pm 2,33$ olarak tespit edildi (Tablo.5).

Tablo.4: Hastaların Gravida, Parite, Abortus ve Yaşayan Dağılımı

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Gravida	5,19	2,658	1	16
Parite	3,55	2,363	0	12
Abortus	0,67	0,968	0	4
Yaşayan	3,26	2,169	0	11



Şekil-7: Hastaların Parite Grafiği

Tablo.5: Diyabetik Hastaların Gravida ve Parite Tablosu

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Gravida	5,61	2,65	1	14
Parite	3,83	2,33	0	12

Hastalardan 65 (% 16,3)'nin normal vaginal doğum meydana gelmiş olup bu normal doğumlardan % 26,1 (17) hastaya epizyotomi açılmış ve 334 (% 83,7)'ünün sezaryen ile doğum yaptığı tespit edildi. Yıllara göre LGA doğan bebek sayıları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2= 75,03$, $p<0,05$) (Tablo.6).

Tablo.6: Doğumların Yıllara ve Doğum Şekline Göre Dağılımı

	LGA		LGA Olmayan		
	n	%	n	%	
2014	116	5,14	2138	94,85	$\chi^2= 75,03$ $p < 0,05$
2015	87	4,25	1956	95,74	
2016	56	3,55	1521	96,44	
2017	75	5,65	1251	94,34	
2018	65	4,53	1369	95,46	

Diyabetik hastalar doğum şekli açısından değerlendirildiğinde 104 (% 91,2) hastanın sezaryen ve 10 (% 8,8) hastanın vaginal doğum yaptığı tespit edildi (Tablo.7).

Tablo.7: Diyabetik Hastaların Doğum Şekilleri Dağılımı

	n	%
Normal Doğum	10	%8,8
Sezaryen	104	%91,2
Toplam	114	%100

Çalışmamızdaki hastaların plasenta invazyonu değerlendirildiğinde 16 (% 4,0) hastada invazyon anomalisi tespit edildi (Tablo.8).

Tablo.8: Plasenta İnvazyon Durumuna Göre Dağılımları

	n	%
Yok	383	96,0
Var	16	4,0
Toplam	399	100,0

Sezaryen olan hastalar değerlendirildiğinde; mükerrer sezaryen % 55,3 (184), makrozomi % 13,2 (44), fetal anomali % 6,9 (23), plasental nedenler % 6 (20),

malprezentasyon % 5,1 (17), fetal distress % 4,8 (16), hipertansif gebelik % 3 (10), baş pelvis uyumsuzluğu (CPD) % 2,1 (7), diğer kliniklerin sezaryen olmasını uygun bulduğu ve endikasyon koyduğu % 1,8 (6), ilerlemeyen travay % 1,5 (5), gebelik kolestazi % 0,3 (1) ve diyastol sonu akım kaybı olan % 0,3 (1) hastanın sezeryan ile doğurtulduğu tespit edildi (Tablo.9).

Tablo.9: Sezaryen Endikasyonları Dağılımı

Endikasyon	n	%
Mükerrer Sezaryen	184	55,3
Makrozomi	44	13,2
Fetal Anomaliler	23	6,9
Plasental Nedenler	20	6,0
Malprezentasyon	17	5,1
Fetal Stres	16	4,8
Hipertansif Gebelik	10	3,0
CPD	7	2,1
Dış Klinik Önerisi	6	1,8
İlerlemeyen Travay	5	1,5
Gebelik Kolestazi	1	0,3
Diyastol Sonu Akım Kaybı	1	0,3
Toplam	334	100,0

Çalışmamızdaki hastaların ek hastalıkları değerlendirildiğinde, hastalığı olmayan % 59,1 (236) hasta tespit edildi, diyabetes mellitus (DM) % 5,5 (22), gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) % 20,8 (83), GDM'a hipertansiyonun (HT) eşlik ettiği % 0,8 (3), DM'a hipertansiyonun eşlik ettiği % 1,8 (6), morbid obezite % 6,0 (24), kalp hastalığı % 3,3 (13), gebeliğe kronik hipertansiyonun eşlik ettiği % 1,8 (7), anemi % 1,0 (4), gebelik kolestazi % 1,3 (5), guatr % 1,3 (5), trombositopenisi % 1,8 (7), epilepsi olan % 1,2 (4) hasta olduğu görüldü (Tablo.10).

Tablo.10: Hastaların Eşlik Eden Hastalıklara Göre Dağılımı

Hastalık	n	%
Yok	236	59,1
DM	22	5,5
GDM	83	20,8
Morbid Obezite	24	6,0
Kalp Hastalığı	13	3,3
HT	7	1,8
Anemi	4	1,0
Gebelik Kolestazi	5	1,3
Guatr	5	1,3
Trombositopeni	7	1,8
Multipl Skleroz	1	0,3
Epilepsi	4	1,2
GDM + HT	3	0,8
Behçet Hastalığı	1	0,3
Nefrotik Sendrom	1	0,3
Astım	1	0,3
DM + HT	6	1,8

Hastaların % 9,0 (36)'unda preeklampsi, % 0,3 (1)'ünde HELLP sendromu ve % 0,8 (3)'inde süperempoze preeklampsi tespit edildi (Tablo.11).

Tablo.11: Preeklampsi ve HELLP Durumuna Göre Hasta Dağılımları

	n	%
Yok	359	90,0
Preeklampsi	36	9,0
HELLP	1	0,3
Superempoze Preeklampsi	3	0,8
Toplam	399	100,0

Hastalar amniyon sıvı miktarına göre değerlendirildiğinde; polihidramniozun % 11,2 (45), oligohidramnioz-anhidramnioz % 3,8 (15) ve % 85 (339) hastanın amniyon sıvı miktarlarının yeterli olduğu tespit edildi (Tablo.12). Normal amniyon mayi durumu diyabeti olmayan grupta 249 (% 73,5) diyabeti olan grupta 90 (% 26,5) olarak izlenmiştir. Polihidramniosu olan hastalar diyabet ile komplike olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldığında, diyabetin eşlik ettiği 24 (% 53,3) ve diyabetin eşlik etmediği 21 (% 46,7) hasta olduğu tespit edilmiştir. Diabetes mellitusu olan hastalar

polihidroamniyozis olup olmamalarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=20,200$ / $p=0,000$) (Tablo.13).

Tablo.12: Amniyon Mayi Durumuna Göre Dağılımları

	n	%
Normal	339	85,0
Polihidramnios	45	11,2
Oligo-anhidramnios	15	3,8
Toplam	399	100,0

Tablo.13: Diyabetik Hastaların Amniyon Mayi Dağılımları

	Diyabet Var		Diyabet Yok			
Amniyon mayi	n	%	n	%	Toplam	
Normal	90	%26,5	249	%73,5	339	$\chi^2=20,200$ $p=0,000$
polihidramnios	24	%53,3	21	%46,7	45	
Oligo-anhidramnios	0	%0	15	%100	15	
Toplam	114	%28,6	285	%71,4	399	

Çalışmamızdaki hastaların ortalama doğum haftası $37,12 \pm 2,84$ (24-42) hafta ve bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları $3922,4 \pm 643,5$ (1050-5400) gr olarak tespit edildi (Tablo.14). Diyabetik hastaların ortalama doğum haftası $37,32 \pm 1,93$ (28-41) hafta olup ortalama doğum ağırlıkları $4115,5 \pm 466,2$ (2770-5400) gr olarak tespit edildi (Tablo.15).

Tablo.14: Hastaların Doğum Haftası ve Ağırlık Dağılımı

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Gebelik Haftası	37,12	2,84	24	42
Doğum Ağırlığı	3922,46	643,546	1050	5400

Tablo.15: Diyabetik Hastaların Doğum Haftası ve Bebeklerin Ağırlık Dağılımı

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
Gebelik Haftası	37,32	1,93	28	41
Doğum Ağırlığı	4115,5	466,2	2770	5400

Bebekler makrozomi durumlarına göre değerlendirildiğinde 4000 gr ve üstü olan % 52,6 (210) bebek, 4000 gr altı % 47,4 (189) bebek tespit edildi (Tablo.16). Diyabetik anne bebekleri kendi aralarında makrozomi durumlarına göre değerlendirildiğinde 4000 gr ve üstü olan 72 (% 63,2) bebek, 4000 gr altı 42 (% 36,8) bebek tespit edildi (Tablo.17). Hastaların diyabetik olup olmama durumlarının makrozomik bebek ile ilişkisi karşılaştırıldığında 4000 gr altı bebek sayısı diyabeti olan ve olmayan anne de sırasıyla 42 (% 22,2), 147 (% 77,8) olarak tespit edildi. 4000 gr ve üstü bebek sayısı diyabet olan ve olmayan anne de sırasıyla 72 (% 34,2), 138 (% 65,8) olarak tespit edildi. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo.18) ($p<0,01$).

Tablo.16: Bebeklerin Makrozomi Dağılımı

Doğum Ağırlığı	n	%
< 4000	189	47,4
≥4000	210	52,6
Toplam	399	100,0

Tablo.17: Diyabetik Hastaların Makrozomik Doğum Ağırlığı Dağılımı

Doğum ağırlığı	n	%
< 4000	42	%36,8
≥ 4000	72	%63,2
Toplam	114	%100

Tablo.18: Diyabetik Olan ve Olmayan Hastaların Makrozomi Doğum Tablosu

	Diyabetik Olan Hasta		Diyabetik Olmayan Hasta		Toplam		p<0,01
	n	%	n	%	n	%	
< 4000	42	22,2	147	77,88	189	100	
≥ 4000	72	34,2	138	65,8	210	100	

Bu çalışmada miyadında (38-42 hafta) doğan bebek sayısı 208 (% 52,1) ve 38 hafta altında prematür doğan bebek sayısı 191 (% 47,9) olarak tespit edildi (Tablo.19).

Tablo.19: Yenidoğanın Prematür ve Matür Dağılımları

Gebelik Haftası	n	%
< 38.hafta	191	%47,9
≥ 38.hafta	208	%52,1
Toplam	399	%100

Bebeklerin 1. dakika apgar skoru ortalaması $5,56 \pm 2,12$, 5. dakika apgar skoru ortalaması $7,71 \pm 2,11$ olarak tespit edildi (Tablo.20). Diyabetik olan ve olmayan hastaların bebeklerinin 5. dakika apgar skorları karşılaştırılması yapıldığında; diyabetik hastalardan doğan çocukların 5. dakika apgar skorları $7,67 \pm 2,04$, diyabetik olmayan hastalardan doğan çocukların 5. dakika apgar skorları $7,72 \pm 2,15$ olarak tespit edildi. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo.21) ($p>0,05$).

Tablo.20: Yenidoğanın 1.dakika ve 5.dakika Apgar Skoru

	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
1. Dakika	5,56	2,12	0	10
5. Dakika	7,71	2,11	0	10

Tablo.21: Diyabetik Olan ve Olmayan Hastaların Bebeklerinin 5. Dakika Apgar skorları

	5.dakika apgar skoru ortalaması						
	n	%	ortalama	SD	min	max	
Diyabetik gebeler	114	28,5	7,67	2,04	0	10	(p=0,412) p>0,05
Diyabetik olmayan gebeler	285	71,5	7,72	2,154	0	10	

Çalışmamızda vaginal doğum olan bebeklerin 5. dakika apgar skorlarının ortalaması $7,38 \pm 2,99$ ve sezaryen ile doğumu gerçekleştirilen bebeklerin 5. dakika apgar skorlarının ortalaması $7,77 \pm 1,89$ olarak tespit edildi. Vaginal yol ve sezaryen ile doğan LGA bebeklerin 5. dakika apgar skorları doğum şekilleri açısından değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo.22).

Tablo.22: Doğum Şekilleri ve 5.dakika Apgar Skorları

	Doğum Şekli	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	p>0,05
5. dakika Apgar Skoru	Vaginal Doğum	7,38	2,99	0	10	
	Sezaryen	7,77	1,89	0	10	

Makrozomik olmayan 206 (% 51,6) bebeğin 5. dakika apgar skoru $7,38 \pm 2,5$ ve makrozomik olan 193 (% 48,4) bebeğin 5. dakika apgar skoru $8,05 \pm 1,52$ bulundu. Makrozomi durumuna göre hastaların 5. dakika apgar skorları değerlendirildiğinde arada istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo.23).

Tablo.23: Yenidoğanın 5. Dakika Apgar Skoru ve Makrozomi Dağılımı

AĞIRLIK	5.Dakika Apgar Skorları					p<0,05
	n(%)	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	
< 4000	206(%51,6)	7,38	2,509	0	10	
≥ 4000	193(%48,4)	8,05	1,523	0	10	

Sadece makrozomik bebekler kendi aralarında 5. dakika apgar skorları açısından değerlendirildiğinde; <4500 gr ağırlığa sahip 140 (% 72,5) bebeğin 5. dakika apgar skorları ortalamasının $8,14 \pm 1,44$ olduğu, 4500 gr ve üstü ağırlığa sahip 53 (% 27,5) bebeğin 5. dakika apgar skorları ortalamasının $7,83 \pm 1,71$ olduğu tespit edildi. Makrozomik bebekler 4500 gr sınır kabukl edilip 5. dakika apgar skoru yönünden değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,176$, $p>0,05$) (Tablo.24).

Tablo. 24: Yenidoğanın 4500 gr Eşik Değerindeki 5. Dakika Apgar Skorları Dağılımı

AĞIRLIK	5.Dakika Apgar skorları				
	n (%)	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum
<4500	140(%72,5)	8,14	1,44	0	10
≥4500	53(%27,5)	7,83	1,71	0	10

Bu çalışmada bebekler arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında; 241 (% 60,4) bebeğin erkek cinsiyete ve 158 (% 39,6) bebeğin kız cinsiyete sahip oldukları belirlendi (Tablo.25).

Tablo.25: Bebeklerin Cinsiyete Göre Dağılımları

Cinsiyet	n	%
Erkek	241	60,4
Kız	158	39,6
Toplam	399	100,0

Çalışmadaki bebekler fetal anomali durumuna göre değerlendirildiğinde; % 88,4 (353) hastada fetal anomaliye rastlanmadı. % 0,5 (2) hastada kistik higroma, % 1,5 (6) hastada fetal kranial anomali, % 4,8 (19) hastada hidrocefali, % 1,5 (6) hastada nöral tüp defekti, % 1,3 (5) hastada fetal kardiyak anomali, % 0,5 (2) hastada gastrointestinal sistem (GİS) anomalisi, % 0,3 (1) hastada diyafragma hernisi, % 0,3

(1) hastada üriner sistem anomalisi, % 0,3 (1) hastada akciğer hipoplazisi, % 0,8 (3) hastada multipl fetal anomali tespit edildi (Tablo.26). Diabetik hastalar fetal anomali yönünden değerlendirildiğine; sadece 1 (% 0,9) hastada fetal anomali tespit edilmiş olup bu anomalinin nöral tüp defekti olduğu izlendi. Fetal anomali varlığı açısından hastalar diabetik olup olmaması bakımından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0,001$, $\chi^2 = 18,2$) (Tablo.27).

Tablo.26: Bebeklerin Anomali Durumuna Göre Dağılımları

Hastalık	n	%
Yok	353	88,4
Kistik Higroma	2	0,5
Fetal Kranial Anomali	6	1,5
Hidrocefali	19	4,8
Nöral Tüp Defekti	6	1,5
Fetal Kardiyak Anomali	5	1,3
Gis Anomalisi	2	0,5
Diyafragma Hernisi	1	0,3
Üriner Sistem Anomalisi	1	0,3
Multipl Fetal Anomalisi	3	0,8
Akciğer Hipoplazisi	1	0,3
Toplam	399	100,0

Tablo.27: Diyabetik Hastaların Fetal Anomali Dağılımları

	Fetal anomali yok		Fetal anomali var		Toplam		$\chi^2 = 18,2$ $p < 0,001$
	n	%	n	%	n	%	
Diyabetik olmayan anne	239	83,9	46	16,1	285	100	
Diyabetik olan anne	113	99,1	1	0,88	114	100	

Çalışmamızda intra uterin mort fetalis 20 (% 5,01) hasta tespit edilmiştir. Bunların % 15 (3)'ünde ek anomali tespit edildi. Multipl fetal anomaliler % 5 (1), kistik higroma %5 (1), hidrocefali % 5 (1) fetüste tespit edildi (Tablo.28).

Tablo.28: İnter Uterin Mort Fetalis (IUMF) Olgularında Fetal Anomali

Fetal Anomali	n	%
Yok	17	85
Multipl Fetal Anomali	1	5
Kistik Higroma	1	5
Hidrocefali	1	5
Toplam	20	100

Hastaların doğumu sırasında meydana gelen komplikasyonlar değerlendirildiğinde % 3,25 (13) hastada doğum sırasında komplikasyon gelişmiş olduğu tespit edildi.

Bu komplikasyonlar; % 0,25 (1)'i mesane rüptürü, % 1,25 (5)'i spontan T-insizyon, % 1,75 (7)'i normal vaginal doğum sırasında spontan açılan epizyotomi olarak tespit edildi (Tablo.29).

Tablo.29: Hastaların Doğum Komplikasyonlarının Dağılımı

Komplikasyon	n	%
Mesane Rüptürü	1	0,25
Spontan T-İnsizyon	5	1,25
Spontan Epizyotomi	7	1,75
Toplam	13	3,25

6.TARTIŞMA:

Son zamanlarda teknoloji ve bilimdeki gelişmeler, hayatın her alanında olduğu gibi obstetri pratiğinde de büyük değişikliklere neden olmuştur. Özellikle ultrasonografi alanında kaydedilen ilerleme bu değişimin en çarpıcı örneklerinden sadece birisidir. Obstetri pratiğinde ultrasonografinin kullanıma girmesi ve sonrasındaki gelişmeler hekimlerin işini kolaylaştırmakla birlikte sorumluluklarının daha da artmasına neden olmuştur. Ultrasonografi alanında yapılan klinik uygulama ve çalışmaların çoğu fetüs üzerine yoğunlaşmış ve özellikle fetal biyometrik ölçümler çalışılabilir hale gelmiştir. Böylece iri bebek ayrımı daha sık olarak fark edilmiş, sonuç olarak iri bebek doğumu planlanan gebelere daha iyi takip ve müdahale olasılığını arttırmıştır.

Günümüzde sezeryan oranının arttığı bir dönemde fetal makrozomi ya da LGA nedeniyle yapılan sezeryan sayısı hiç de az değildir. Fetüsün ağırlığı doğum yöntemi için önemli bir faktör olsa da pelvik muayene mutlaka yapılmalıdır. Medikolegal sebeplerden dolayı çoğu hekim fetal makrozomi şüphesi olan hastalara sezeryan ile doğum önermektedir. ACOG'un yayınladığı bültende, fetal makrozomiden şüphelenildiğinde tahmini fetal ağırlığın esas alınmasını önermiştir. Hadlock ve arkadaşlarının fetal biyometrik ölçümler esas alınarak önerdikleri formül, tahmini fetal ağırlığın değerlendirilmesi için halen önemini korumaktadır. Bununla birlikte biyometrik parametrelerin alınmasında fetal başın aşağıda olması, abdominal distorsiyon, femurun posteriorda olması gibi teknik zorluklar ve ultrasonografi yapan kişiler arası farklılıklar doğum ağırlığının doğrulukla tahmin edilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle ultrasonografik olarak fetal makrozomi tayini için farklı fetal kısımların incelendiği farklı çalışmalar yapılmıştır (129-131).

Lancet'de 2013 yılında yayınlanan 23 gelişmekte olan ülkede makrozomik doğumların incelendiği çalışmada, makrozominin sezaryen riskinde artışa neden olduğu saptanmıştır (132). Akın ve ark. yaptığı çalışmada makrozomik doğumlarda sezaryen oranını % 37,3 olarak bildirmişlerdir (133). Fakhri ve ark. Yaptığı çalışmada bu oran % 15,5 iken Oral ve ark. Yaptığı çalışmada ise bu oranı % 28,8 olarak bulmuşlardır (134, 135).

LGA bebek doğuran hastalar değerlendirildiğinde sezaryene alınma oranları kliniğimizde 334 (% 83,7) oranında bulunmuştur. Sezeryan oranının çok yüksek olduğu tespit edilmiş olup sezaryen endikasyonları arasında en yüksek hasta grubu

184 (% 55,3) hasta ile önceki gebeliğinin sezaryen doğum ile sonuçlanmış olması yani mükerrer sezaryenlerdir. Mükerrer sezaryeni ikinci sırada makrozomi bebek endikasyonu takip etmektedir. LGA bebeklerin yapılan sezaryen oranlarında diğer endikasyonların oranına göre makrozomi endikasyonu daha az izlenmiştir. LGA doğan bebeklerden makrozomi endikasyonu ile sezaryene alınan bebek sayısı 44 (% 13,2) olarak tespit edildi. Kliniğimizde LGA ya da makrozomik bebeklerdeki sezaryen oranları diğer nedenlerle yapılan sezaryen oranlarıyla benzer bulunmuştur. Kliniğimizde genel olarak sezaryen oranlarının yüksek olmasının sebebi; kliniğimizin hitap ettiği bölgedeki tek tersiyer merkez olması, bu nedenle çoğunlukla yüksek riskli gebelerin tarafımıza refere edilmesi, bölgemizin sosyo-kültürel düzeyinin düşük olması nedeniyle takipsiz olan gebelerin çok olması, anne ve babanın yenidoğanda oluşabilecek komplikasyon riskini almak istememeleri, hekimlerin mediko-legal sıkıntılardan dolayı defansif davranması ve bu nedenle hem ülkemizde hem de bölgemizde sayısı oldukça fazla olan mükerrer sezaryenler olduğu kanaatindeyiz.

Lancet' de 2013 yılında yayınlanan 23 gelişmekte olan ülkede yapılan çok merkezli çalışma sonuçlarına göre erkek cinsiyet ve makrozomi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (132). Piasek ve ark. 4500 gr'ın üzerinde doğan bebeklerde erkek cinsiyetin daha fazla olduğunu belirtmektedir (134). Tomic ve Wollschlaeger sonuçları da benzer biçimdedir (3, 136). Akın ve ark. çalışmalarında makrozomik bebeklerin % 66' sının cinsiyetinin erkek olduğunu bulmuşlardır (133). Kliniğimizde yaptığımız çalışmada LGA doğan bebekler arasında cinsiyet dağılımına bakıldığında 241 (% 60,4) erkek cinsiyet ve 158 (% 39,6) kız cinsiyet olarak tespit edildi. Daha önce LGA ve cinsiyet arasındaki ilişki hakkında yapılan çalışma tespit edilmemiş olup bu çalışmada LGA'lı bebeklerde de makrozomik bebeklerde olduğu gibi erkek cinsiyetin daha fazla olduğu tespit edildi. LGA doğumların da erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu düşünülmektedir

Akın ve ark., Wollschlaeger ve ark.'nın çalışmalarında makrozomik bebek dünyaya getiren annelerin yaşlarının daha yüksek olduğu belirtilmektedir (3, 133). Ancak Adesina ve ark.'nın yaptığı çalışmada makrozomik bebek doğurmanın maternal yaş ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (137). Ülkemizde yapılan Oral ve ark.'nın çalışmasında ise anne yaşının 35'in üzerinde olmasının makrozomik doğum için

önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (135). Bu çalışmada LGA bebek doğuran hastaların ortalama yaşı $32,34 \pm 6,63$ olarak tespit edilmiş olup ileri anne yaş grubunun altında tespit edilmiştir. Literatürde ileri anne yaş sınırı 35 yaş olarak alındığında; çalışmamızda hastalar ileri yaş olup olmamalarına göre değerlendirildiğinde 134 (% 33,6) hastanın ileri yaş grubunda olduğu ve 265 (% 66,4) hastanın 35 yaşın altında olduğu tespit edilmiştir. Çalışmadaki hastaların sadece 1/3 'ünün ileri anne yaş grubunda olduğu değerlendirilmiştir. Bu durum literatür ile uyumsuz gibi görülmekle beraber literatürde yapılan çalışmaların makrozomik bebekler üzerinde durması, fakat bizim çalışmamızda LGA olan bebeklerin değerlendirilmiş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca bölgemizde erken yaşta olan evliliklerin, korunma yöntemleri hakkında yeterli bilgiye sahip olmamalarının, erken yaşta çok çocuk sahibi olma ve bu nedenle daha erken yaşta grandmultipar özelliğe sahip olmalarının LGA için risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Bundan dolayı grandmultiparitenin LGA ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Makrozomi bebek insidansının % 1,7-8 arasında olduğu bildirilmekle beraber bu oranın diyabetik anne bebeklerinde % 26'ya kadar çıkabildiği belirtilmektedir. Naylor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gestasyonel diyabette makrozomi insidansı % 16–29 olarak bildirilmekteyken, gestasyonel diyabeti olmayanlarda bu oran % 10 olarak bildirilmektedir (138). Gestasyonel diabette yaklaşık olarak 1,5 ile 3 kat arasında değişiklik gösteren rölatif makrozomi riski mevcuttur. Literatür çalışmalarında diyabetik anne bebekleri kendi aralarında incelendiğinde % 60'a yakın kısmının makrozomik bebek, % 40 civarının normal tartıda olduğu, küçük bir bölümünün ise düşük doğum ağırlığında olduğu bildirilmektedir (98, 99). Bu çalışmada LGA doğum oranı % 4,62 olup bu hastalardan 114 (% 28,5) hastanın diyabet ile komplike olduğu tespit edildi. Diyabetik anne bebekleri kendi aralarında incelendiği zaman 72 (% 63,2) bebek makrozomik, 42 (% 36,8) bebek normal tartıda olduğu tespit edilmiş ve literatür ile oranlar birbirine yakın bulunmuştur.

Literatürde makrozomi bebek doğuran hastaların çoğunluğunun öncelikle diyabet ile komplike olduğu, ayrıca makrozominin obezite ve gebelik sırasında alınan aşırı kilolar ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (98-100). Bu çalışmada hastaların % 42,1'inde eşlik eden ek hastalığı olduğu ve en sık eşlik eden hastalığının diyabet

olduğu tespit edilmiştir. Hastalardan 28 (% 7,0) hastada diabetes mellitus, 86 (% 21,5) hastada gestasyonel diyabetes mellitus ve 24 (% 6) hastada obezite tespit edildi. Bu çalışmada makrozomik bebeklerde yapılan çalışmalara benzer olarak LGA doğuran hastalarda da diabet ve obezitenin bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Bunun nedeninin hem makrozomi hem de LGA'nın aynı mekanizmalar ile oluştuğunu düşünmekteyiz. Bu çalışmada gebelik sırasında alınan kilolar ile LGA arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda hastaların gebelik öncesi kilosu ve gebelik sırasında aldığı kiloları hasta dosyalarından veya hastanemiz veri sisteminden yeterli düzeyde alınamamıştır. Bunun nedeni olarak da hastalarımızın çoğunluğunun gebelik öncesi kilolarını bilmemesi, hastanemizin hitap ettiği popülasyonun çoğunluğunun gebeliğinin plansız olarak gerçekleşmesi ve kilo alımının gebeliği komplike edebileceği bilincinin olmamasından kaynaklandığı kanaatindeyiz.

Birçok çalışma değişik derecedeki insülin direnci ve glukoz intoleransının gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularının patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (106, 139, 140). Preeklampsi toplumda yaklaşık % 6 oranında görülmektedir ve gebeliğe bağlı en önemli komplikasyonlardan biridir. Sibai ve arkadaşları diabetes mellitusu olan gebelerde preeklampsiye 2-3 kat daha sık rastlandığını bildirmiştir (141).

Bu çalışmada preeklampsi olan 36 (% 9) ve süperempoze preeklampsi olan 3 (% 0,8) hasta tespit edilmiş olup bu oran toplumdaki preeklampsi oranına yakın olarak değerlendirilebilir. Ayrıca bu çalışmada yalnızca 9 (% 7,89) olguda diyabete preeklampsinin eşlik ettiği ve bu oranın da toplumdaki preeklampsi insidansı ile paralel olduğu söylenebilir. Diyabetli hasta sayımızın az olması ve sadece LGA doğuran hastaların bu çalışmaya dahil edilmiş olması nedeniyle oranın bu şekilde düşük olduğunu düşünmekteyiz. Diyabet- Hipertansif hastalıklar ilişkisinin ayrı bir çalışma konusu yapılması, bu hastalıkların arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilebilirliğini sağlayacaktır.

Diabetes mellituslu gebelerde sık rastlanan bir diğer durum da polihidramniosdur. Diyabet ile komplike olmuş gebelerde polihidramnios insidansı % 10-20 arasında olup normo glisemik kontrollerle karşılaştırıldığında diabetes mellitusu olanlarda 30 kata kadar daha sık görülür (104, 142).

Hastalar amniyon sıvı miktarına göre değerlendirildiğinde de polihidramnios % 11,2 (45) hastada tespit edildi. Polihidramnios olan hastalar diyabet ile komplike olan ve olmayan şeklinde iki grup yapıldığında bunlardan diyabetin eşlik ettiği polihidramnios olan 24 (% 53,3) hasta ve diyabetin eşlik etmediği polihidramnios olan 21 (% 46,7) hasta izlenmiş olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu çalışmada polihidroamniyozis olup LGA bebek doğuran diabetik hastaların oranı literatürden çok yüksek tespit edilmiştir. Diyabet hastalığının varlığı hasta evrenimiz her ne kadar az da olsa LGA doğuran hastalarda da polihidramnios açısından predispozan faktör olduğu söylenebilir. Diabetin komplikasyonlarında sayılabilecek polihidroamniyozis gibi LGA'nın da diabetin bir komplikasyonu olduğunu ve LGA gelişen bebeklerde polihidroamniyozis mekanizmasının daha agresif çalıştığını düşünmekteyiz.

Literatürde yapılan çalışmalara göre genel popülasyonda % 1-4 sıklığında konjenital anomaliler görülmekte ve önemli bir perinatal ölüm nedenidir (143). Maternal diyabetik hastaların bebeklerinde yapısal defektler 3-5 kat artmıştır. Diyabetik anne bebeklerinde % 8-% 8,6, diyabetik olmayan anne bebeklerinde % 3,8 oranında fetal anomali saptanmıştır (144, 145). Diyabetik anne bebeklerinde konjenital anomalilerin artması genetik faktörler, teratojen ajanlar, maternal vasküler hastalıklar gibi birçok etiyolojik faktörlerden kaynaklansa da temel patolojik mekanizmasının fetal hiperinsülinemi olduğu bildirilmektedir (146, 147). Çalışmamızda 47 (% 11,7) bebekte fetal anomali ile karşılaşılmıştır. En sık fetal anomali hidrosefali olup 19 (% 4,8) hastada tespit edilmiştir. Bu çalışma diyabet ile komplike hastalar ile sınırlandırıldığında 1 (% 0,9)'inde fetal anomaliye rastlanmış olup bu bebekte nöral tüp defekti olduğu tespit edilmiştir. Diyabet ile komplike olmayan hastalarda fetal anomali riski % 16,1 tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Anomali oranının genel popülasyondan çok yüksek çıkmasına bağlı LGA'nın fetal anomali sıklığını arttırdığını söylemek; çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ve çalışmanın hastanemiz ile sınırlı olması nedeniyle uygun değildir. Ayrıca bu oranın yüksek çıkmasının bir nedeninin hastanemizin bölgeye hitap eden bir referans hastane olması nedeniyle fetal anomalilerin sevk edildiği merkez olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. LGA'nın fetal anomali sıklığını arttırdığını söyleyebilmek için daha geniş serilere ve farklı bölge ve ülkelerdeki

alışmalara ihtiyaç vardır. Diabetik hastalarda fetal anomali oranı literatürden daha az görölmektedir. Bunun nedeninin erken dönemde tanı konması nedeniyle termine edilmiş olması, abortus ile gebeliğın spontan sonlanması veya fetal anomalilere bağlı in utero mort gelişme riskinin yüksek olmuş olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bir diğer nedenin ise çalışmamızda sadece LGA olan hastaların değerlendirilmiş olması olabilir.

Çalışmamızda LGA doğum yapan annelerin gebeliklerinde plasenta invazyonu durumları değerlendirildiğinde 16 (% 4) hastada invazyon anomalisi tespit edildi. Çalışmamızdaki plasenta invazyonu olan gebeler yüksek oranda önceki gebeliklerinde sezaryen olan hastalardır. LGA ve plasental invazyon anomalisinin etyopatogenezinin farklı olduğu sonucuna varılabilir.

Talay ve ark.'nın yaptığı çalışmada literatürde bildirilen verilerle uyumlu olarak makrozomik bebeklerde Apgar skorlarının normal tartılı bebeklere göre farklı olmadığını göstermiştir ve 1.dakika Apgar skoru makrozomik bebeklerde düşük saptanmış iken, 5. dakika Apgar değerinde fark bulunamamıştır (76). Bir diğer çalışmada ise 5. dakika Apgar skoru açısından normal tartılı ve makrozomik bebekler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, ancak 4000-4500 g ile >4500 g olan makrozomik bebekler kendi aralarında kıyaslandığında anlamlı bir farklılığın olduğu ortaya konulmuştur (148). Yaptığımız çalışmada 1. dakika apgar skoru ortalaması $5,56 \pm 2,12$, 5. dakika apgar skoru ortalaması $7,71 \pm 2,11$ olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda normal doğan 65 (% 16,3) LGA bebeğin 5. dakika apgar skorlarının ortalaması $7,38 \pm 2,99$ olarak tespit edilmiş ve sezaryen ile doğumu gerçekleştirilen 334 (% 83,7) LGA bebeğin 5. dakika apgar skorlarının ortalaması $7,77 \pm 1,89$ olarak tespit edilmiştir. Bizim yaptığımız çalışmada da LGA doğan bebeklerin doğum şekillerinin 5. dakika apgar skorları üzerinde etkisi olup olmadığı değerlendirilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen bebekler değerlendirildiğinde doğum şeklinin 5. dakika apgar skorlarına etki etmediği anlaşılmıştır ($p > 0,05$). Makrozomik olan ve olmayan bebekler karşılaştırıldığında; makrozomik olmayan 206 (%5 1,6) bebeğin 5. dakika apgar skoru $7,38 \pm 2,50$ olarak tespit edilmiş ve makrozomik tartıdaki 193 (% 48,4) bebeğin 5. dakika apgar skoru $8,05 \pm 1,52$ olarak tespit edilmiştir. Makrozomik bebeklerde apgar skoru ortalaması daha yüksek tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,012$, $p < 0,05$). Sadece makrozomik

bebekler kendi aralarında değerlendirildiğinde 4000-4500 gr arasında ağırlığa sahip 140 (% 72,5) makrozomik bebeğin 5. dakika apgar skorları $8,14 \pm 1,44$, >4500 gr ağırlığa sahip 53 (% 27,5) makrozomik bebeğin 5. dakika apgar skorları $7,83 \pm 1,71$ olarak tespit edilmiştir. Bu iki grubun 5. dakika apgar skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı fark olmayıp literatür ile uyumsuz olarak değerlendirildi ($p=0,176$, $p>0,05$). Bunun nedeninin hasta sayısının azlığı olabileceği düşünülmektedir.

İri bebek (4000 gr üzeri) doğumunda anneye ait faktörler incelendiğinde gebelik süresinin uzun olmasının risk faktörü olduğu bildirilmektedir (91). Çalışmamıza dahil edilen hastalardan miyadında (38-42 hafta) doğan LGA bebek sayısı 208 (% 52,1) olarak tespit edilmiş ve prematür doğan bebek sayısı ise 191 (% 47,9) olarak tespit edilmiştir. Kliniğimizde LGA doğan bebeklerin daha çok 38 hafta ve üzerindeki bebekler olduğu tespit edilmesine rağmen oranları birbirine yakındır. Mevcut veriler ışığında makrozomik gebeliklerin hafta ile arttığı fakat LGA'nın gebelik haftasından bağımsız olduğu sonucuna varılabilir. Literatürde LGA bebeklerle ilgili yeteri kadar çalışma olmadığından ve prematür hastalarda LGA'yı değerlendiren çalışmalar olmadığından literatür ile karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızda miyadında doğan bebeklerin oranı yüksek olmasına rağmen, kontrol grupları olmadığından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır.

İri bebeklerde doğum sonrasında maternal ve fetal komplikasyonlar olabileceği bildirilmektedir. Akın ve ark. yaptığı çalışmada, doğum travması ve asfiksi oranlarının düşük olarak saptanmasının nedeninin yüksek sezaryen oranlarıyla açıklanabileceğini belirtmişlerdir (133). Çalışmamıza dahil edilen hastaların doğumları sırasında karşılaştığı komplikasyonlar değerlendirildiğinde, hem sezeryanla doğumu gerçekleştirilen hem de normal doğum yapan hastalarda komplikasyonların az olduğu ve omuz distosisi, hipoksi, brakial pleksus yaralanması, uzamış travay gibi makrozomik bebeğin karşılaşılabileceği ciddi komplikasyonlara hiç rastlanılmadığı görülmüştür. Bu komplikasyonların olmamasının; ultasonografi teknolojisindeki gelişmeler ve bebeklerin EFW'lerinin otomatize programlar ile küçük sapmalarla tespit edilebiliyor olması, obstetrisyenlerin tecrübelerinin artmış olması, hekimlerin mediko-legal problemlerle karşılaşmamak için iri bebeklerde

vaginal doğum yerine sezaryen doğum kararı alması gibi nedenlerle olduğunu düşünmekteyiz.



7.SONUÇ:

Tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerde obezitenin giderek artması, tüm diğer insanlarda olduğu gibi gebelerde de ciddi sıkıntılar doğurmakla birlikte fetal bir takım sorunlara da yol açmaktadır. Bu sorunların başında “LGA ve makrozomi” gelmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi LGA bebek doğumuna en sık olasılıkla annede var olan diyabet sebep olmaktadır. LGA ve makrozomik bebek insidansını azaltmak için ciddi bir sağlık sorunu olan ve diyabet etyolojisinde etkin bir rol alan obezite ile daha etkin mücadele edilmelidir.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde üreme çağındaki kadınlara ve gebelere uygulanan takip programları sayesinde kadınların ve gebelerin karşılaştığı ve hayatı ciddi derecede etkileyen birçok sorunun giderek azalmasını sağlamıştır. Yine teknolojiye gelişmeler sayesinde çoğu hastalığın erken teşhisi konulabilmekte ve hayatı ciddi derecede tehdit edebilecek durumlar için gerekli önlemler alınabilmektedir. Gebeler için de çoğu ülkede tüm gebelik süresince etkili takip ve tarama programları mevcuttur.

Bizim ülkemizde de Sağlık Bakanlığı'nın uyguladığı 15-49 yaş kadın ve gebe takip programlarının giderek yaygınlaşması, aile hekimliği uygulamasının tüm ülkede uygulanmaya başlanması ve bu sayede gebelerin 1. basamak sağlık kurumlarına ulaşmasının daha kolay olması ve aile hekimleri tarafından aile sağlığı merkezlerine gebelerin sağlık bakanlığının belirlediği aralıklarla davet edilmesi veya aile sağlığı merkezine gelemeyen gebelere gidilebilmesi sayesinde gebelikle ilgili ciddi morbiditelerin ve anne-bebek ölümlerin azalmasını sağlamıştır. Aynı paralelde ülkemizdeki jinekoloji, obstetri, perinatoloji ve neonatoloji oluşum ve derneklerinin ülke çapındaki lokal ve merkezi düzeydeki eğitim, bilimsel çalışma ve bilinçlendirme toplantılarının anne- bebek ölümlerinin azaltılması hususundaki rolleri çok büyüktür. Anne ve bebek ölümlerinin azaltılmasına yönelik ülkemizde geliştirilen sağlık politikaları tüm dünyada takdir edilecek düzeyde gelişmeler sağlamıştır ve anne-bebek ölüm oranları ciddi ölçüde düşmüştür. Gebelerin, gebelik süresince kontrol zamanlarına ve aralıklarına uymak konusundaki hassasiyetlerinin artmış olması, gebelik sırasında alınan kiloların daha kontrollü olması için gösterilen özen, gebelerin belirli zamanlarda oral glukoz yükleme testine tabi tutularak, diyabet tespit

edilen hastalara gerekli tıbbi destek, eğitim, diyet ve uygun medikal tedavinin verilmesi, toplumdaki eğitim seviyesinin ve sosyo-kültürel düzeyin giderek artması, gebelerin ve çevresinin daha çok bilinçlenmesi, çeşitli merkezlerde kurulan gebe okullarının faaliyetlerinin arttırılması, obstetrik hekimlerin klinik tecrübelerinin artması, obstetrik hekimlerin kullandığı ultrasonografi cihazlarındaki teknolojik gelişmeler gibi birçok etmen ile LGA ve makrozomik bebeklerin oranları azaltılmaya çalışılmaktadır. LGA bebeklerin tespiti halinde takiplerinin ve tedavilerinin uygun merkezlerde deneyimli sağlık personelleri tarafından yapılması sayesinde bebek ve annelerdeki morbidite, komplikasyon ve mortalite oranları önemli düzeyde düşmüştür. Ayrıca 1980'li yıllardan bu yana tam donanımlı yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin artması ve yaygınlaşması, yenidoğanların takip ve tedavilerindeki gelişmeler ile yenidoğan uzmanlarının sayısındaki artış gibi durumlar nedeniyle, yenidoğan bebeklerde gelişen hastalık ve komplikasyonlarla daha etkili mücadele edilebilmektedir. Hastanemizin bölgemizdeki 7-8 ile hitap eden tek 3. basamak hastane olması, perinatoloji uzmanının olması ve 3. basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinin olması nedeniyle riskli gebelikler genellikle tarafımıza refere edilmektedir. Hastanemizdeki multidisipliner yaklaşım, ileri düzeydeki tüm laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin mevcut olması, literatürdeki son gelişmeleri takip eden kadroların mevcut olması gibi nedenlerle, diğer riskli gebeliklerde olduğu gibi LGA ve Makrozomik bebeklere sahip gebelerin takip ve tedavisi de uygun şekilde yapılmaktadır.

Yukarıda da belirttiğimiz üzere uygun şekilde takip, tedavi ve doğum planı hayati önem arz etmektedir. LGA tespit edilen gebelerde takip ve doğum şeklinin bireyselleştirilmesi gerekmektedir. İyi merkezlerde uygun takip, bireyselleştirilmiş doğum planı ve uygun doğum şekli sayesinde komplikasyonların çok ciddi düzeylerde azaltılabildiğini düşünmekteyiz.

Obstetrik ve neonatoloji alanlarında hekimlerin tecrübelerin artması ve bu alanlardaki gelişmelerin ciddi düzeyde olması LGA ve makrozomik bebek doğurma insidansını ve bu bebeklerin komplikasyon insidansını azaltsa da; sağlıklı çocuk sahibi olmak isteyen bütün çiftlerin ve bireylerin sorumlu davranışları, gebelik öncesi, gebelik sırasında ve sonrasında gerekli kontrolleri yaptırmaları, sağlık profesyonellerinin uyarılarına ve talimatlarına uymaları, sağlıklı bebek sahibi olmayı

sağlayacak gerekli bilgi, eğitim ve araçlara sahip olmak için çaba göstermeleri daha sağlıklı nesiller yetiştirmeyi sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Kim SY, Sharma AJ, Sappenfield W, Wilson HG, Salihu HM. Association of maternal body mass index, excessive weight gain, and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age births. *Obstet Gynecol.* 2014;123(4):737-44. doi:10.1097/AOG.0000000000000177
2. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:163-8.
3. Wollschlaeger K, Nieder J, Köppe I, Härtle K. A study of fetal macrosomia. *Arch Gynecol Obstetric.* 1999;263(1-2):51-5.
4. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, et al. Births: Final data for 2006. *National Vital Statistics Reports.* 2009;57(7):1-102.
5. Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S. Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):720-6.
6. Hadfield RM, Lain SJ, Simpson JM, et al. Are babies getting bigger? An analysis of birthweight trends in New South Wales, 1990-2005. *Med J Aust.* 2009;190:312-5. doi:https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02420.x
7. DeVader SR, Neeley HL, Myles TD, Leet TL. Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index. *Obstet Gynecol.* 2007;110(4):745-51
doi:10.1097/01.AOG.0000284451.37882.85
8. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1372-8.
9. Linder N, Lahat Y, Kogan A, et al. Macrosomic newborns of non-diabetic mothers: anthropometric measurements and neonatal complications. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014; 99:F353. doi:10.1136/archdischild-2013-305032.

10. El Khouly NI, Elkelani OA, Saleh SA. Amniotic fluid index and estimated fetal weight for prediction of fetal macrosomia: a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(16):1948-1952.
doi:10.1080/14767058.2016.1233398.
11. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia maternal characteristics and infant complications. *ObstetGynecol.* 1985;66(2):158-61.
12. Ju H, Chadha Y, Donovan T, O'Rourke P. Fetal macrosomia and pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009;49(5):504-9.
doi:10.1111/j.1479-828X.2009.01052.x.
13. Akinbi HT, Gerdes JS. Macrosomic infants of non-diabetic mothers and elevated C-peptide levels in cord blood. *J Pediatr.* 1995;127(3):481-4.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70087-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70087-0)
14. Ahlsson FS, Diderholm B, Ewald U, Gustafsson J. Lipolysis and insulin sensitivity at birth in infants who are large for gestational age. *Pediatrics.* 2007;120(5):958-65. doi:10.4103/jcn.JCN_129_17.
15. Groenendaal F, Elferink-Stinkens PM, Netherlands Perinatal Registry. Hypoglycaemia and seizures in large-for-gestational-age (LGA) full-term neonates. *Acta Paediatr.* 2006;95(7):874-6. doi:10.1080/08035250500544948
16. Schaefer-Graf UM, Rossi R, Bühner C, et al. Rate and risk factors of hypoglycemia in large-for-gestational-age newborn infants of non-diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(4):913-917.
doi: 10.1067/mob.2002.126962
17. Dollberg S, Marom R, Mimouni FB, Yeruchimovich M. Normoblasts in large for gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000; 83:F148.
doi:10.1136/fn.83.2.f148.
18. Lackman F, Capewell V, Richardson B, et al. 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):946-953. doi:10.1067/mob.2001.111719.
19. Lapunzina P, Camelo JS, Rittler M, Castilla EE. Risks of congenital anomalies in large for gestational age infants. *J Pediatr.* 2002;140(2):200-204.
doi:10.1067/mpd.2002.121696.

20. Cunningham FG, Kenneth JL, Steven LB, John CH, Dwight JR, Catherine YS. Implantation, embryogenesis, and placental development. Williams Obstetrics 23. Edition The McGraw-Hill Companies. 2010;3:36-77.
21. Gökçimen A, Temel S. İmplantasyon ve moleküler etkileşimler. S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi. 2004;11(4):25-33.
22. Örs R, Dilmen U. Fetal fizyoloji. İn: Kınıkçı HA, Gökbin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T. ve ark. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Güneş kitabevi, Ankara. 1996;205-213
23. Varol FG, Sayın NC. Fetal büyüme. İn: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. MN medikal nobel, Ankara 2001;1040-1054
24. Langer O. Prevention of macrosomia. Baillieres Clin Obstet Gynecol. 1991;5(2):333-47.
25. Posner BI. Insulin receptors in human and animal placental tissue. Diabetes. 1974;23(3):209-17.
26. Langer O, Kozlowski S., Brustman L. Abnormal growth patterns in diabetes in pregnancy: a longitudinal study. Isr J Med Sci. 1991;27(8-9):516-23.
27. **Bundak R.** Normal Büyüme. İn: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları, Kayseri. 2003;39-64.
28. Özön A, Yordam N. Normal büyüme. Katkı Pediatri Dergisi. 1994;5:337-44
29. Styne DM. Fetal growth. Clin Perinatol. 1998;25:917-38
30. .Mark M, Rijli FM, Chambon P. Homeobox genes in embriyogenesis and pathogenesis. Pediatr Res. 1997;42:421-9. doi:10.1203/00006450-199710000-00001
31. Boo HA, Harding JE. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2006;46:4-14.
32. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. Science. 2001;293:1089-1093.
33. Kurtoğlu S. İntrauterin programlanmada endokrin mekanizmalar. İn: Ökten A. Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 2011;21-30.

34. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction*. 2004;127:515-26. doi:10.1530/rep.1.00033.
35. Wells JC. The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2007;82:143-72. doi:10.1111/j.1469-185X.2006.00007.x
36. West-Eberhard MJ. Phenotypic plasticity and origins of diversity. *Ann Rev Ecol System*. 1989;20:249-78.
37. McMullen S, Mostyn A. Animal models for the study of the developmental origins of health and disease. *Proc Nutr Soc*. 2009;68:306-20. doi:10.1017/S0029665109001396.
38. Gluckman PD. The endocrine regulation of fetal growth in late gestation: The role of insulin-like growth factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;80:1047-50. doi:10.1210/jcem.80.4.7714063.
39. Pfäffle R, Kies W, Klammt J. From GHRH to IGF-1 and downstream: clinical phenotypes and biological mechanisms. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011;9:529-34.
40. Hanna LA, Clegg S, Ellis-Hutchings RG, Niles BJ. The influence of gestational zinc deficiency on the fetal insulin-like growth factor axis in the rat. *Exp Biol Med*. 2010;239:206-14. <https://doi.org/10.1258/ebm.2009.009018>
41. Fowden AL, Sibley C, Reik W. Imprinted gene, placental development and fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 2002;14:393-400. <https://doi.org/10.1159/000091506>
42. Lok F, Owens JA, Mundy L. Insulin-like growth factor 1 promotes growth selectively in fetal sheep in late gestation. *Am J Physiol*. 1996;270:1148-55. doi:10.1152/ajpregu.1996.270.5.R1148
43. Cohen P, Fielder PJ, Hasegawa Y, Frisch H, Giudice LC, Rosenfeld RG. Clinical aspects of insulin-like growth factor binding proteins. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1991;124(2):74-85.
44. D'Ercole AJ. Insulin-like growth factors and their receptors in growth. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996;25:573-90. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70341-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70341-8).

45. D'Ercole AJ, Wilson DF, Underwood LE. Changes in the circulating form of serum somatomedin C during fetal life. *J Clin Endoc Metab.* 1980;51:674-6. doi:10.1210/jcem-51-3-674.
46. Fowden AL. The role of insulin in prenatal growth. *J Dev Physiol.* 1989;12:703-14. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(92\)90135-4](https://doi.org/10.1016/0378-3782(92)90135-4)
47. Gicquel C, Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res.* 2006;65:28-33. doi: 10.1159/000091503
48. Ogilvy-Stuart AL, Hands SJ, Adcock CJ, et al. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3550-7. doi:10.1210/jcem.83.10.5162
49. Holly J, Perks C. Insulin-like growth factor physiology: what we have learned from human studies. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2012;41:249-63. doi:10.1016/j.ecl.2012.04.009.
50. Jekarl DW, Choi H, Kim ES, et al. Analytical evaluation and clinical application of insulin and C-peptide by a whole blood, lateral flow, point of care assay system. *Scand J Clin Lab Invest.* 2019;18:1-7. doi:10.1080/00365513.2019.1627575.
51. Hill DJ, Milner RDG. Insulin as a growth factor. *Pediatr Res.* 1985;19:879-86. <https://doi.org/10.1203/00006450-198509000-00001>.
52. Saka N. Diabetes Mellitus. In: Neyzi O, Ertugrul T. *Pediatrici. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.* 2002;1306-21.
53. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin resistance and the metabolic syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18:75. doi: 10.1007/s11886-016-0755-4.
54. Johnson HJ Jr, Simpson ER, Carr BR, et al. The levels of plasma cholesterol in the human fetus throughout gestation. *Pediatr Res.* 1982;16:682–683. <https://doi.org/10.1203/00006450-198208000-00021>.
55. Diaz M, Leal C, Cajal J, et al. Cord blood lipoprotein-cholesterol: relationship birth weight and gestational age of newborns. *Metabolism.* 1989;38:435–438. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90194-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90194-7).

56. Couch SC, Philipson EH, Bendel RB, et al. Maternal and cord plasma lipid and lipoprotein concentrations in women with and without gestational diabetes mellitus: predictors of birth weight? *J Reprod Med*. 1998;43:816–822.
57. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;64(6):1169-73. doi:10.1210/jcem-64-6-1169.
58. Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-607.
<https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
59. Montoro MN, Kjos SL, Chandler M, Peters RK, Xiang AH, Buchanan TA. Insulin resistance and preeclampsia in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1995-2000. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.8.1995>.
60. Yashui I, Hogan JW, Canick J, Sosa MB, Carpenter MW. Midpregnancy serum c-peptide concentration and subsequent pregnancy induced hypertension. *Diabetes care*. 2001;24:743-7.
<https://doi.org/10.2337/diacare.24.4.743>.
61. Valensise H, Larciprete G, Vasapollo B, Novelli GP, Menghini S. C-peptide and insulin levels at 24-30 weeks' gestation: an increased risk of adverse pregnancy outcomes? *European J of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology*. 2002;103:130-135.
doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(02\)00048-9](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(02)00048-9).
62. Metzger P, Brachet E. The rabbit in the last third of gestation: data concerning whole fetus, its diaphragm and brown adipose tissue. *Biol Neonate*. 1978;33:297-303. doi:10.1159/000241087.
63. Dunger DB, Petry CJ, Ong KK. Genetics of size of birth. *Diabetes care*. 2007;30:150-55. <https://doi.org/10.2337/dc07-s208>.
64. Cunningham FG, Kenneth JL, Steven LB, John CH, Dwight JR, Catherine YS. Fetal growth and development. *Williams Obstetrics* 23. Edition. The McGraw-Hill Companies. 2010;4:78-106.
65. Fowden AL. The insulin like growth factors and feto-placental growth. *Placenta*. 2003;24:803-12. [https://doi.org/10.1016/S0143-4004\(03\)00080-8](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(03)00080-8).

66. Fowden AL. Endocrine regulation of fetal growth. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7:351-63. <https://doi.org/10.1071/RD9950351>.
67. Fowden AL, Hay WW. The effects of pancreatectomy on the rates of glucose utilization, oxidation and production in the sheep fetus. *Q J Exp Physiol*. 1988;73:973-84. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1988.sp003231>.
68. Daughaday WH, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine Reviews*. 1989;10:68-91. doi:10.1210/edrv-10-1-68.
69. Yakar S, Adamo ML. Insulin-like growth factor-1 physiology: lessons from mouse models. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(2):231-47. doi:10.1016/j.ecl.2012.04.008.
70. Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocrine Reviews*. 1997;18(6):801-831. <https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0321>.
71. Wetterau LA, Moore MG, Lee KW, Shim ML, Cohen P. Novel aspects of the insulin-like growth factor binding proteins. *Molecular Genetics and Metabolism*. 1999;68:161-181. <https://doi.org/10.1006/mgme.1999.2920>.
72. Clayton PE, Banerjee I, Murray PG, Renehan AG. Growth hormone, the insulin-like growth factor axis, insulin and cancer risk. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011;7:11-24. doi:10.1038/nrendo.2010.171.
73. Powell-Braxton L, Hollingshead P, Warburton C, et al. IGF-I is required for normal embryonic growth in mice. *Genes Dev*. 1993;7:2609-2617. doi:10.1101/gad.7.12b.2609.
74. Lau MM, Stewart CE, Liu Z, et al. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality. *Genes Dev*. 1994;8:2953-2963. doi:10.1101/gad.8.24.2953.
75. Baker J, Liu JP, Robertson EJ, Efstratiadis A. Role of insulin like growth factors in embryonic and postnatal growth. *Cell*. 1993;75:73-82. doi:10.1016/S0092-8674(05)80085-6.

76. Talay H, Aktol A, Özer A, et al. Bebek doğum tartısının maternal ve fetal komplikasyonlara etkisi. İKSST Derg. 2014;6(2):65-70. doi: 10.5222/iksst.2014.065.
77. Giudice LC, Zegher F, Gargosky SE, et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. J Clin Endocrinol Metab. 1995;80(5):1548-55. doi:10.1210/jcem.80.5.7538146.
78. Verhaeghe J, Bree RV, Herc EV, et al. C-peptid, insulin- like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. Am J Obstet Gynecol. 1993;169: 89-97. doi:10.1016/0002-9378(93)90137-8.
79. Lassare C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insülin like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationship with growth in normal subjects and in subjects with intrauterin growth retardation. Pediatr Res. 1991;29:219-225. doi:10.1203/00006450-199103000-00001.
80. Licinio J, Mantzoros C, Negrão AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. Nat Med. 1997;3:575-9. doi:10.1038/nm0597-575.
81. Günöz H. Büyüme Bozuklukları. In: Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji ve Onkoloji Derneği Yayınları, İstanbul. 2003;65-137.
82. Strobl JS, Thomas MJ. Human growth hormone. Pharmacol Rev. 1994;46:1-34.
83. Clayton PE, Gill MS. Normal Growth and Its Endocrine Control. Ed:Brook CGD, Hindmarsh PC. In: Clinical Pediatric Endocrinology. 4th ed. Oxford: Blackwell Science Ltd. 2001;95-114.
84. Fowden A. Growth and metabolism, Ed: Harding R, Bocking A. In:Fetal Growth And Development, Cambridge University Press-UK. 2001;44-70.
85. Rice D, Barone SJ. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. Environ health perspect. 2000;108(3):511-33. doi:10.1289/ehp.00108s3511.

86. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: A metaanalysis and new data. *Pediatr Perinat Epidemiol.* 1999;13(1):35-37. doi:10.1046/j.1365-3016.1999.00150.x.
87. Dejmek J, Solansk YI, Podrazilova K, Sram RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2002;110(6):601-6. doi:10.1289/ehp.02110601.
88. Perera FP, Rauh V, Tsai WY. et al. Effect of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect.* 2003;111(2):201-5. doi:10.1289/ehp.5742.
89. Colak O, Alatas O, Aydogdu S, Uslu S. The effect of smoking on bone metabolism: maternal and cord blood bone marker levels. *Clinical Biochemistry.* 2002;35:247-50. doi:10.1016/S0009-9120(02)00301-6.
90. Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal development toxicity. Gross morphological effects. *Hum Exp Toxicol.* 1999;18(4):252-6. doi:10.1191/096032799678840002.
91. Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U, Secher NJ. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. *Obstet Gynecol.* 2003;102(1):115-20. doi:10.1016/S0029-7844(03)00402-2.
92. Demir SC, Evr  ke C, Kadayıf   O. Perinatal mortalite ve morbidite. In: Beksa   MS, Demir N, Ko   A, Y  ksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji.* MN Medikal Nobel, Ankara. 2001;1194-1211.
93. Verrier M, Spears W, Ying J, Kerr GR. Patterns of birth weight in relation to gestational age, maternal age, parity, and prenatal care in Texas' triethnic population, 1984 through 1986. *Tex Med.* 1993;89(12):51-6.
94. Amarin VN, Akasheh HF. Advanced maternal age and pregnancy outcome. *East Mediterr Health J.* 2001;7(4-5):646-51.
95. Dang K, Homko C, Reece EA. Factors associated with fetal macrosomia in offspring of gestational diabetic women. *The Journal of Maternal-Fetal Medicine.* 2000;9(2):114-7. doi:10.1002/(SICI)1520-6661(200003/04)9:2<114::AID-MFM5>3.0.CO;2-R.

96. Guoyao WU, Bazer FW, Cudd TA, et al. Maternal nutrition and fetal development. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(9):2169–2172.
doi:10.1093/jn/134.9.2169.
97. <http://www.childhealth-explanation.com/fetaldevelopment.html>.
98. Eidelman AI, Samueloff A. The pathophysiology of the fetus of the diabetic mother. *Semin Perinatol*. 2002;26:232–236. doi:10.1053/sper.2002.34215.
99. Rosenn B, Tsang RC. The effects of maternal diabetes on the fetus and the neonate. *Ann Clin Lab Sci*. 1991;21:153–168.
100. Mountain K. The infant of the diabetic mother (review). *Baillieres Clin Obstet Gynecol*. 1991;5:413–442.
101. Stoll BJ, Kliegman RM. The endocrine system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics* (seventeenth ed.), WB Saunders Co, Philadelphia. 2004;432-448.
102. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2005;28(1):37-42.
103. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(1):103-105.
104. Falls J, Milio L. Endocrine disease in pregnancy. In: Brandon JB, Amy EH. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2002;162-182.
105. Engleau MM, Herman WH, Smith PJ, German RR, Aubert RE. The epidemiology of diabetes and pregnancy in the U.S., 1988. *Diabetes care*. 1995;18:1029-33. doi:10.2337/diacare.18.7.1029.
106. Cunningham FG, Kenneth JL, Steven LB, John CH, Dwight JR, Catherine YS. Diabetes. In: Cunningham FG, Donald PC, Gant NF, et al: *Eds. Williams Obstetrics* 21th ed. Appleton & Lange. 2001;567-618.
107. Janzen C. Diabetes mellitus and pregnancy. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. 2003;326-338.
108. Kühl C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum

- glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1975;79(4):709-19.
109. Begum S, Dey SK, Fatema K. Neonatal glycemic status of infants of diabetic mothers in a tertiary care hospital. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(5):621–626. doi: 10.4103/ijem.IJEM_689_17
 110. Blayo A, Mandelbrot L. Screening and diagnosis of gestational diabetes. *Diabetes Metab*. 2004;30(6):575-80.
 111. Doubilet PM, Benson CB, Nadel AS, et al. Improved birth weight table for neonates developed from gestations dated by early ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 1997;16:241-249. doi:10.7863/jum.1997.16.4.241.
 112. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care*. 1992;15(10):1251-1257. doi:10.2337/diacare.15.10.1251.
 113. Van Assche FA, Holemans K, Aerts L. Long-term consequences for offspring of diabetes during pregnancy. *Br Med Bull*. 2001;60:173-82. doi: 10.1093/bmb/60.1.173.
 114. McFarland MB, Trylovich CG, Lange O. Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med*. 1998;7(6):292-295. doi:10.1002/(SICI)1520-6661(199811/12)7:6<292::AID-MFM7>3.0.CO;2-A.
 115. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician*. 2001;64(1):169-70.
 116. Virjee S, Robinson S, Johnston G. Screening for diabetes in pregnancy. *J R Soc Med*. 2001;94:502-509.
 117. Hod M, Kapur A, McIntyre HD, FIGO Working Group on Hyperglycemia in Pregnancy and the FIGO Pregnancy and Prevention of early NCD Committee. Evidence in support of the International Association of Diabetes in Pregnancy study groups' criteria for diagnosing gestational diabetes mellitus worldwide in 2019. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):610-611. doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.206.

118. Garner P. Type I diabetes mellitus and pregnancy. *Lancet*. 1995;346(8968):157-161. doi: 10.1016/s0140-6736(95)91213-4.
119. Hanson U, Persson B. Outcome of pregnancies complicated by type 1 insülin dependent diabetes in Sweden: Acute pregnancy complications, neonatal mortality and morbidity. *Am J Perinatol*. 1993;10(4):330-333 doi:10.1055/s-2007-994754.
120. James R, Scott M, Ronald S, et al. Diabetes Mellitus in Pregnancy In: Reece EA, Homko CJ, eds. *Danforth's Obstetrics and Gynecology* 9th Ed. Philadelphia: J.B. Lippincott Williams and Wilkins Publishers. 2003;15:137-142
121. Macfarlane MC, Tsakalakos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem*. 1988;6(2):68-73.
122. Karabayır N, Atalay C, Adal E, Önal H. Diyabetik Anne Çocuklarında Morbidite. *JOPP Derg. İstanbul*.2011;3(3):139-146.
123. Cowett RM, Schwartz R. The Infant of the diabetic mother. *Pediatric Clinics of North America*. 1982;29(5):1213-1231. doi:10.1016/S0031-3955(16)34256-0.
124. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for spesific birth defects: a population-based case control study. *Pediatrics*. 1990;85(1):1-9.
125. Atıcı A. Türkiye’de doğan bebeklerin intrauterin büyüme eğrileri. *Türk Neonatoloji Derneği Bülteni*. 2011;23:41-51
126. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu MM. Body weight, length and head circumference at birth in a cohort of Turkish newborns. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2012;4(3):132-139. doi: 10.4274/Jcrpe.693
127. Salihoglu O, Karatekin G, Uslu S, Can E, Baksu B, Nuhoglu A. New intrauterine growth percentiles: a hospital-based study in Istanbul, Turkey. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(10):1070-4.
128. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the intergrowth-21st. Project study. *Lancet*. 2014;384:857-68. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60932-6.

129. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, et al. Large cross-sectional area of the umbilical cord as a predictor of fetal macrosomia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(6):861-866.
130. Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al. Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: a review. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(2):332–346. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.020
131. Chauhan SP, West DJ, Scardo JA, et al. Antepartum detection of macrosomic fetus: clinical versus sonographic, including soft-tissue measurements. *Obstet Gynecol.* 2000;95(5):639–642.
132. Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility - based, cross - sectional survey. *Lancet.* 2013;381:476-83. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61605-5
133. Akın Y, Cömert S, Turan C, Pıçak A, Ağzıkuru T, Telatar B. Macrosomic newborns: a 3-year review. *The Turkish Journal of Pediatrics.* 2010;52(4):378-83.
134. Piasek G, Starzewski J, Chil A, et al. Analysis of labour and perinatal complications in case of foetus weight over 4000 g. *Wiad Lek.* 2006;59(5-6):326-31.
135. Oral E, Çağdaş A, Gezer A, Kaleli S, Aydınli K, Ocer F. Perinatal and maternal outcomes of fetal macrosomia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;99(2):167-171.
136. Tomic V, Bosnjak K, Petrov B, Dikic M, Knezevic D. Macrosomic births at Mostar Clinical Hospital: a 2-year review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2007;7(3):271-74. doi:10.17305/bjbm.2007.3058
137. Adesina OA, Olayemi O. Fetal macrosomia at the University College Hospital, Ibadan: a 3-year review. *J Obstet Gynaecol.* 2003;23(1):30-33.
138. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Sykora K. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? Toronto Trihospital gestational diabetes investigators. *JAMA.* 1996;275(15):1165–70.

139. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension*. 1994;23:717–721. doi: 10.1161/01.HYP.23.6.717.
140. Vambergue A, Nuttens MC, Goeusse P, Biaisque S, Lepeut M, Fontaine P. Pregnancy induced hypertension in women with gestational carbohydrate intolerance: the diagest study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2002;102(1):31-35
doi:10.1016/S0301-2115(01)00556-5.
141. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal diabetes mellitus and infant malformations. *Obstet Gynecol*. 2003;101(4):815-6.
142. Carpenter MW, Canick JA, Hogan JW, et al. Amniotic fluid insulin at 14–20 weeks' gestation. Association with later maternal glucose intolerance and birth macrosomia. *Diabetes Care*. 2001;24(7):1259-1263
doi:10.2337/diacare.24.7.1259.
143. Akarsu S, Çıtak Kurt AN, Kurt A, Yılmaz E, Aygün AD. Diyabetik anne bebeklerinde klinik ve laboratuvar bulgular. *Fırat Tıp Dergisi*. 2008;13(3):199-204.
144. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia*. 2004; 47(3):509-514. doi: 10.1007/s00125-004-1337-3.
145. Wender-Ozegowska E, Wroblewska K, Zawiejska A, Pietryga M, Szczapa J, Biczysko R. Threshold values of maternal blood glucose in early diabetic pregnancy-prediction of fetal malformations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(1):17-25. doi:10.1111/j.0001-6349.2005.00606.x.
146. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, et al. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1981;304(22):1331-4.
doi:10.1056/NEJM198105283042204

147. Madazlı R, Tüten A, Calay Z. Gestasyonel diyabetik gebeliklerde plasentaların değerdendirilmesi. Türkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik Dergisi. 2007;17:89-93.
148. Gyurkovits Z, Kallo K, Bakki J, et al. Neonatal outcome of macrosomic infants: an analysis of a two year period. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159(2):289-92.

