

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Dr.Lütfi Kırdar Kartal
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Klinik Şefi: Uzm. Dr. Yasemin Akın

HASTANEMİZDE DOĞAN TERM SGA BEBEKLER VE ETKİLEYEN RİSK
FAKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr.HASRET AYILDIZ CİVAN

İSTANBUL – 2010

TEŞEKKÜR

Hastanemiz Başhekimi Sn. Prof. Dr. Hayreddin Yekeler'e,
Bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim ve sevgi ve desteğini hiçbir zaman
esirgemeyen 1. Çocuk Kliniği Şefi Uzm. Dr. Yasemin Akın 'a ve 2. Çocuk Kliniği Şefi
Doç. Dr. Gülnur Tokuç 'a,

Kısa süreli de olsa birlikte çalışma imkanı bulduğum Biyokimya Bölüm Şefi Dr.
Asuman Orçun'a, 1.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Orhan Ünal'a, 2.
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi Doç. Dr. Cem Turan 'a ve Enfeksiyon
Hastalıkları Klinik Şefi Dr. Serdar Özer'e,

1. ve 2. çocuk kliniği uzmanları; Dr.Turgut Ağzıkuru'ya, Dr.Neslihan Çiçek Deniz'e
Dr. Gülay Çiler Erdağ'a, Dr. Semiramis Sadıkoğlu'na, Dr.Fatma Kaya Narter'e Dr Sedat
Öktem'e Dr. Kamil Esmer'e, Dr. Şehmir Şimşek'e, Dr. Perran Boran'a, Dr. Engin Tutar'a,
Dr.Esin Şahan Uğuzbalaban'a

Sıcak bir çalışma ortamını paylaştığım sevgili arkadaşım Dr.Pınar Dervişoğlu
Binarbaşı'na ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Sevgiyle bana destek olan, yoluma ışık tutan sevgili anneme, babama, canım
kardeşime ve çok sevgili eşim Dr. Murat Civan'a

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr.Hasret Ayyıldız Civan

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	4
ŞEKİL DİZİNİ.....	5
TABLO LİSTESİ.....	6
I.GİRİŞ VE AMAÇLAR.....	7
II. GENEL BİLGİLER.....	9
II.1. FETAL BÜYÜME VE GELİŞMEDE ROL ALAN FAKTÖRLER.....	9
II.2. PRETERM,LBW ,SGA BEBEKLER.....	12
II.3. SGA YENİDOĞANDA RİSK FAKTÖRLERİ.....	13
II.3.1.MATERNAL VE OBSTETRİK NEDENLER.....	13
II.3.2.UTEROPLASENTAL YETMEZLİK.....	17
II.3.3.FETUSA AİT NEDENLER.....	18
II.4. IUGR SINIFLAMASI.....	21
II.4.1.SİMETRİK IUGR.....	21
II.4.2.ASİMETRİK IUGR.....	22
II.5.GESTASYONEL YAŞIN BELİRLENMESİ.....	23
II.6. PRENATAL TANI.....	27
II.7. NEONATAL TANI.....	30
II.8. SGA YENİDOĞANDA GÖRÜLEN SORUNLAR.....	32
II.9.SGA BEBEKLERDE POSTNATAL BÜYÜME.....	50
III.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	52
IV.BULGULAR.....	53
V. TARTIŞMA.....	65
VI. ÖZET	
VII.KAYNAKLAR.....	

KISALTMALARIN AÇIKLAMALARI

AGA : Appropriate for gestational age

AC : Karın çevresi

BPD : Biparietal çap

EGF : Epitelyal growth faktör

FL : Femur uzunluğu

HPL : Human plasental laktojen

HCG : Human koryonik gonadotropin

HC : Baş çevresi

İGF : İnsüline benzer büyüme faktörleri

İUGR : İntrauterin growth retardation

LGA : Large for gestational age

MSAFP : Maternal serum alfa feto-protein

NIDDM : İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

DM: Diabetes Mellitus

HT: Hipertansiyon

PIH : Pregnancy induced hipertansiyon

SPSS : Statistical package for social sciences

SD : Standart sapma

SGA : Small for gestational age

TDK : Tahmini doğum kilosı

ÜSE : Üriner sistem enfeksiyonu

VLBW : Very low birth weight

VKİ(BMİ) : Vücut kitle indeksi (body mass indeks)

WHO : Dünya sağlık örgütü

Hb : Hemoglobin

n : Sayı

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Fetal gelişimi etkileyen faktörler

Şekil 2: İntrauterin büyüme geriliğinin sınıflandırması

Şekil 3: Dubowitz değerlendirmesinde nörolojik kriterler

Şekil 4: Dubowitz değerlendirmesinde gebelik yaşının hesaplanmasında kullanılan grafik. Eğri a.fizik kriterlerden b.fizik ve nörolojik kriterler

Şekil 5: Lubchenko'nun intrauterin büyüme eğrisi

Şekil 6: SGA doğum nedenleri

Şekil 7: Çalışma ve kontrol gruplarının SGA kardeş öyküsünün karşılaştırılması

Şekil 8: Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Şekil 9: Çalışma ve kontrol gruplarının yatış nedenlerinin karşılaştırılması

Şekil 10: Çalışma ve kontrol gruplarının anne yaşlarının karşılaştırılması

Şekil 11: Çalışma ve kontrol gruplarının parite oranlarının karşılaştırılması

Şekil 12: Çalışma ve kontrol gruplarının yatış sürelerinin karşılaştırılması

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Dubowitz değerlendirmesinde fizik kriterler

Tablo 2: APGAR skorlaması

Tablo 3: Sağlıklı term yenidoğanda yaşa göre hiperbilirubinemi tedavisi

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Tablo 5: Çalışma grubunda SGA nedenlerinin oranları

Tablo 6: SGA cinsiyet, doğum şekli ve SGA kardeş öyküsünün karşılaştırılması

Tablo 7: Hastaneye yatış nedenlerinin karşılaştırılması

Tablo 8: Anne yaşı, parite ortalamaları ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarında görülebilecek sorunların sıklığı ve tedavi şekillerinin karşılaştırılması

Tablo 10: Çalışma ve kontrol gruplarında beslenme problemi, hipokalsemi, konvülsiyon, polistemi sıklığı ve annelerinde sigara içme sıklığının karşılaştırılması

Tablo 11: Bebeğin cinsiyeti ve SGA bebekte en sıklıkla görülebilecek risk faktörlerinin karşılaştırılması

I.GİRİŞ VE AMAÇ:

Ülkemiz yüksek bebek doğum ve ölüm oranları olan ülkeler arasında yer almaktadır. SGA(small for gestational age) bebeklerin yüksek perinatal mortalite ve morbidite oranları günümüzde hala önemli bir sorun oluşturmaktadır. Ayrıca SGA bebeklerin erişkin yaşlarda bazı sağlık sorunları için artmış risk taşıdıkları bilinmektedir.

İntrauterin dönem büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu dönemdir. Fetal büyüme sürekli aynı hızda olmaz ve gebelik boyunca farklılıklar gösterir. Bu gelişim aşamaları fetusun genetik potansiyelinden olduğu kadar annenin çevresinden ve uteroplasental fonksiyonlardan etkilenebilir. Fetal büyümede adrenal, prolaktin ve büyüme hormonlarının etkisi yoktur, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörleri önemli rol oynar. Optimal koşullarda bu faktörlerden hiçbirisi fetusun gelişmesini olumsuz yönde etkilemez fakat optimal koşullar her zaman sağlanamaz.(1,2).

Sağlıklı bir fetus, genetik olarak belirlenen somatik büyüme potansiyeline ve fonksiyonel olgunlaşmasına tam olarak ulaşırken, herhangi bir risk faktörünün varlığında fetusun normal büyüme ve gelişmesi etkilenir. Anormal maternal, fetal ve plasental faktörler tek tek veya hep beraber fetal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilirler. Bu bebekler intrauterin büyüme geriliği (intrauterine growth retardation-IUGR) olan yenidoğanlar olarak tanımlanırlar.

SGA ise, intrauterin büyüme eğrilerine göre gebelik yaşına uygun doğum ağırlığının 10. persantilin altında olmasıdır. SGA bebeklerin yüksek perinatal mortalite ve morbidite oranları günümüzde hala önemli bir sorun oluşturmaktadır. (3) Nörolojik hastalıklar, izlem ve hastaneye yatış gerektiren morbiditeler SGA bebeklerde gestasyon haftasına göre normal ağırlığa sahip (AGA) bebeklerden 5-10 kat fazladır. SGA adultlarda nörolojik ve gelişimsel sorunlar, kısa boy gibi problemlerin görülme riski artmıştır. Ayrıca hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık, insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) ve sendrom X gibi adult başlangıçlı hastalıklarla SGA'nın birlikteliği tanımlanmıştır.(4) Anneye ait değiştirilebilen risk faktörlerinin bilinmesi ve bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması, yenidoğan sağlığı ve gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır. Gelişmiş ülkelerde alkol, uyuşturucu madde ve sigara

kullanımı ilk sırada yer alırken, toplumumuzda bu risk faktörleri ön sıralarda yer almaz. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda annenin riskli yaş gruplarında olması, antenatal bakım eksikliği, önceden SGA doğurma öyküsü, çok sayıda doğum ve eğitim düzeyi düşük anne gibi faktörlerin önemli oldukları bildirilmektedir. Bulunduğumuz toplum içinde yapılacak çalışmalar ile SGA için risk faktörlerinin saptanması ve bunlardan önlenebilmesi mümkün olanlar konusunda eğitim ve basın yolu ile toplumun bilgilendirilmesi düşük doğum ağırlığı ve dolayısıyla da neonatal ölüm ve morbiditede azalma sağlayabilir.(5,6,7,8)

Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızın amacı, hastanemizde doğan term SGA bebeklerin morbidite oranlarını saptamaktır. Bu amaçla T.C Sağlık Bakanlığı Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde, 1.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Mayıs 2009 ile 1 Mayıs 2010 tarihleri arasında doğan term SGA bebekler ve anneleri kaydedilerek, hazırlanan bilgi formu kapsamındaki sorulara verdikleri cevaplar analiz edilerek, klinikte doğan term SGA bebek doğum oranı ve bu bebeklerdeki morbidite oranları araştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1.FETAL BÜYÜMEDE ROL ALAN FAKTÖRLER

İntrauterin üçüncü ayın başından doğuma kadar olan, bedenin hızlı büyümesi, doku ve organların olgunlaşması ile karakterize döneme fetal dönem denir. (9) Fetal büyüme ve gelişme fetal doku ve organların diferansiyasyonu, matürasyonu ve büyümesi ile karakterize bir durumdur. (10) Fetal büyüme, fetusun anatomik ölçülerinin zamanla değişimi olarak da tanımlanmaktadır. Fetal büyüme, başta gebelik haftası olmak üzere biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi(AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi parametrelerle değerlendirilir. Fetal büyüme; genetik, fetusa olan kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok faktörün etkisi altındadır. (11)

Genellikle fetusların gebeliğin ilk yarısındaki büyüme eğrileri aynıdır. Büyümedeki yavaşlama genellikle ikinci yarıda ortaya çıkar.(12) Fetal kilo alımı üçüncü trimesterde artar ve terme yakın azalır.(13) Fetal büyümenin başlangıç fazı olan ilk 16 haftada hücrel hiperplazi, 16-32 hafta arasında hem hücrel hiperplazi hem hücrel hipertrofi, 32 haftadan sonra sadece hücrel hipertrofi görülür ve üçüncü fazda maksimum fetal yağ ve glikojen depolanması meydana gelir.(14,15) Fetus, fetal doku sentezi için gereken öncü maddeleri ve fetal oksidasyon metabolizması için gereken yakıtı temin edebilmek açısından maternal besin alımına ve maternal endojen substrat depolarına ihtiyaç duyar.(16) Fetal oksijen tüketiminde glukoz %50, aminoasidler %25, laktat %20, serbest yağ asitleri %5- 10 oranında kullanılırlar.(17) Maternal ve fetal nutrisyonel yoksunluk durumlarında fetal gelişim çok etkilenir. (16) Gebelikte açlık döneminde fetusa giden substratlarda bir değişiklik olur. Yani önce annede, sonra fetusda keton cisimleri artar. Ketonlar hem enerji üretiminde yakıt olarak, hem de aminoasidlerin, protein ve lipidlerin öncüsü olarak fetus gelişiminde rol alırlar. Serbest yağ asidleri, özellikle esansiyel yağ asidleri, plasentaya geçmekle birlikte fetal enerji üretiminde rolleri sınırlıdır. Çünkü bunlar öncelikle vücut yapısına katılırlar ya da yağ dokusu gibi depo dokularda birikirler.(17) Üçüncü trimester boyunca, maternal insülin direnci fetusa daha fazla yakıt geçmesine katkıda bulunur. Maternal yağ depolarının hızlandırılmış mobilizasyonu, insülin düzeyinde

hızlı düşüş ve human plasental lactogen (HPL) sekresyonunda artış ile daha kolay olur. HPL'nin lipolitik aktivitesi vardır ve aynı zamanda maternal glukoz oksidasyonunu direkt olarak kısıtlar. Ek olarak, hipoinsülinemi nedeni ile maternal insüline bağımlı dokular tarafından glukoz alımı azalması sonucu, maternal glukoz tüketimi hafifletilmiş, sonuç olarak da fetusa glukoz temini sürdürülmüş olur. Ayrıca, maternal açlık döneminde mobilize olan alternatif substratlar, keton cisimleri gibi, plasentaya geçerek fetal büyüme ve gelişmeye katkıda bulunurlar. Bu hızlandırılmış enerji kaynağı mobilizasyonu kısa maternal açlık dönemlerinde fetal büyümeyi olumsuz etkiler. (17)

Fetal gelişimin yeterliliği için endokrin ortam da önemlidir. Fetal büyümede rol alan hormonlar:

- Büyüme hormonu (Growth hormone)
- Tiroid hormonu
- Androjenler
- İnsülin
- Vitamin D (24,25-D3 1,25-D3)
- İnsülin like growth factor
 - Factor 1(IGF1)
 - Factor 2(IGF2)
- Epidermal growth factor
- Platelet derived growth factor

Belirtilen hormonlar içinde insülin fetusun "büyüme faktörü" olarak kabul edilir. Bilindiği gibi insülin plasentadan genelde geçmez; bu nedenle bu büyümeyi arttıran hormon fetal kökenli olmalıdır. İnsülin fetal yağ ve glikojen depolarının boşalmasına yol açmakla birlikte, kaslarda protein sentezini ve aminoasid uptake'ini arttırır. Fetal insülin üretimi eksikliğinde, (pankreatik aplazi; geçici neonatal diabetes mellitus, ya da langerhans adacıklarının konjenital yokluğu gibi) fetal büyüme bozulmuştur. Bundan başka reseptör veya postreseptör düzeyinde gelişen olaylara bağlı olarak, insülin periferik etkisi azalabilir ve fetal büyüme etkilenebilir. Doğuştan yüksek insülin direnci fetusun besin kullanımını azaltarak intrauterin gelişimini etkileyebilir. Proinsüline ait C- peptidin amniyotik sıvı düzeyi, fetal büyüme durumu ile yakından alakalıdır. Gelişme geriliğinde C-peptid azalır, fetal makrozomide ise artar.

Büyüme hormonu, fetal büyümeyi pek etkilemez. Çünkü, fetal karaciğerde birkaç adet büyüme hormonu reseptörü vardır. Panhipopitüatizmde, fetal ağırlık normal fetal ağırlıktan farklı değildir. Bununla birlikte, büyüme hormonunun etkisi somatomedinler (insulin-like growth factors) tarafından yönlendirilir. IGF1 ve IGF2 %60 oranında birbirlerine benzerler, %40 oranında ise insüline benzer yapıları vardır. IGF1 substrat tarafından regüle edilebilir. Düzeyi İUGR (İntrauterin gelişme geriliği)'de düşüktür, iri bebeklerde ise yüksektir. IGF1 ve IGF2, reseptörlere bağlanarak transmembran sinyali başlatırlar ve böylece hücre metabolizması aktive olur ve DNA sentezi başlar. IGF1 ve IGF2 fetusun plazmasında 15. Gebelik haftasından itibaren tespit edilir. Yine de plazma düzeyleri dokuya etkilerini yansıtmaz, çünkü bu proteinler endokrin hücrelerden ziyade parakrin ya da otokrin hücrelerde hücre bölünme siklusunda etki ederler. Her iki genin delesyonu ile fetal büyümede additif redüksiyon görülür. Epidermal growth factor (EGF), yenidoğanda mitozu, ektodermal ve endodermal yapıların gelişimini düzenler. Fetusda EGF RNA (ribonükleik asit) yoktur, fakat EGF reseptörleri bir miktar vardır. EGF reseptör fosforilasyonu, sigara içen ve IUGR'lı bebek doğuran kadının plasentasında azalmıştır. (18) Transforming Growth Factor Alpha, EGF ile %40 oranında homologdur. EGF reseptörüne bağlanır, angiogenezde rol alır. Fetal büyümede, özellikle tiroid hormonu ve kortikosteroidler olmak üzere diğer hormonların rolleri pek iyi tanımlanmış değildir.(19)

II.2. PRETERM, DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞI (LBW) VE GEBELİK HAFTASINA GÖRE TARTISI DÜŞÜK (SGA), GEBELİK HAFTASINA GÖRE TARTISI YÜKSEK (LGA) BEBEKLER

Tam 37. Gebelik haftasından önce canlı doğan her yenidoğan, preterm olarak tanımlanır. Gebelik haftasına bakılmaksızın 2500 gr altında olan tüm yenidoğanlar ise LBW(düşük doğum ağırlıklı) kabul edilirler. Gebelik haftası ve ağırlık göz önüne alınarak yapılan diğer bir tanımda ise yenidoğanlar gebelik haftasına göre tartısı düşük (SGA), uygun (AGA) ya da iri (LGA) olarak gruplandırılır.(20) Tarihsel gelişme içinde ilk kez 1920'lerde 2500 gramın altındaki fetuslar için prematurite tanımlanması kullanılmıştır. Bu tanımlama 1961 yıllarına kadar devam etmiş, Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) ilgili komitesi tarafından bu gruba sokulan fetusların tümünün prematürite içinde değerlendirilmesinin yanlış olacağı ve bu gruba 'düşük doğum ağırlıklı fetus' tanımlamasının daha doğru olacağı bildirilmiştir. 1974'te Genova'da toplanan WHO komitesi, fetusun gebelik gününe göre geri kalmış ve ileride olmasının kullanılmasını tavsiye etmiştir. Ancak persentil olarak ve standart sapmanın da tanımlanmamış olması nedeni ile sorunlar yaratmıştır. Genel olarak, herhangi bir patoloji tespit edilmemiş fetus için, pediatrik bir terim olan gebelik yasına göre küçük fetus (SGA) tanımlaması daha popüler olarak kullanılagelmiştir.(21) Gebelik haftasına göre 10. Persentilin altında doğan canlı yenidoğan, gebelik haftasına göre tartısı düşük (SGA- small for gestational age), 10. ve 90.persentiller arasında doğan canlı yenidoğan gebelik haftasına göre tartısı uygun (AGA- appropriate for gestational age) ve 90. Persantilin üstünde doğan canlı yenidoğan gebelik haftasına göre iri (LGA- large for gestational age) yenidoğan olarak belirtilir. 40. Gebelik haftasında 1800 gr doğan bir yenidoğan LBW ve SGA bebek olarak tanımlanırken, 32. Gebelik haftasında 1800gr doğan yenidoğan LBW, preterm ve AGA yenidoğan olarak tanımlanır. Her iki bebeğin aynı kilolarda olmalarına rağmen, sorunları ve bakımları çok farklıdır.(18)

Tüm dünyada 20 milyondan fazla 2500gr'dan düşük bebek doğmaktadır. Bunların %30 ila %40'ı term olarak (37-42 gebelik haftası arası) doğarlar, iyi gelişim gösterememişlerdir, yani SGA'dırlar. (20,22,23) IUGR ve SGA terimleri genelde eşanlamlı olarak kullanılmakla birlikte içerik olarak farklı durumları ifade ederler. ABD (Amerika

Birleşik Devletleri)'de IUGR hem LBW hem de SGA bebekleri tanımlamakta kullanılır. Doğum tartısı beklenenin altında olan term bir yenidoğanda beraberinde IUGR olabilir, fakat yenidoğan SGA olmayabilir. SGA yenidoğanda neden, IUGR 'lı yenidoğanda olduğu gibi, patolojik olabilir ya da sağlıklı ve ufak bebekte olduğu gibi nonpatolojik olabilir.(23,24)

II.3.SGA YENİDOĞANLARDA RİSK FAKTÖRLERİ

- Konstitüsyonel (% 40)
- Anneye ait faktörler(% 10)
- Spesifik genetik bozukluklar (% 10)
- Uteroplasental yetersizlik(% 40)

II.3.1 Maternal ve Obstetrik Nedenler

Maternal faktörlerin gebelikte değişen fetomaternal fizyoloji sonucunda annenin sağlığı ile birlikte fetusun sağlık durumunu da etkileyebileceği belirtilmektedir. Uteroplasental kan akımı azalması sonucu, fetusa giden besleyici madde miktarının azalması, IUGR'ın en önemli sebebidir. Eklampsi, preeklampsi, diabetes mellitus nedeniyle vaskülopati gibi maternal vasküler nedenler bozulmuş fetal büyüme ile birliktelik göstermektedir.

Preeklampsi ödem, hipertansiyon ve proteinüri triadından oluşan bir hastalıktır. Triada konvülsiyonun eklenmesi ile eklampsi tablosu oluşur. Preeklampside fetoplasental alanda PGI₂/TxA₂ oranı bozulmakta ve nitrik oksit (NO) salınımında azalma olmaktadır. (25) Buna bağlı olarak fetoplasental perfüzyon bozulduğu için IUGR gelişmekte, kronik hipoksi ve perinatal ölüm meydana gelmektedir. (25,26) Preeklampsi etyopatogenezinde erken gebelik döneminde meydana gelen trofoblastik invazyonun bozulmuş olması yine beslenmeden sorumlu arteriollerin intima bölgelerinin kalınlaşması, fibrinoid dejenerasyon göstermesi sonucunda fetusa giden kan miktarı azalma olması düşünülmektedir. Bu klinik durum genelde asimetrik bir IUGR meydana getirmektedir. Annede kronik hastalık hikayesi; kronik akciğer hastalığı, sickle cell anemi, maternal hemoglobinopatiler, ciddi kronik anemi, siyanotik kalp hastalığı SGA riskini artırır. Hipertansiyon 2-3 kat fazla riske

sahiptir ve antihipertansif tedavi ile düzelme görülmez. Pre-gestasyonel diabet vasküler bozulma ve anomali riskinin artışı ile karakterizedir. Renal hastalık %23 insidans gösterir. Kollajen doku hastalıkları ve özellikle sistemik lupus eritema nodosus (SLE), SGA olgularında en sık rastlanan gebelik grubunu oluşturmaktadır. Risk 8 kat artmıştır, gebeliğin aktif dönemi için SGA görülme sıklığı %65 iken, latent dönem için bu % 23 olarak tespit edilmektedir. (14,29,30).

Maternal yetersiz beslenmenin fetal gelişmeyi etkileyebileceği konusu tartışmalıdır. Günlük 1500 kaloringin altında besin alan gebeliklerde bile doğum ağırlığının anlamlı azalmadığı izlenmiştir. Uzun süreli maternal açlık, demir (Fe) ve çinko (Zn) yetersizliği ile SGA arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir. Gebe ratlarda demir eksikliğinin plasental sitokin salınımı ve fetal gelişim üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmada fetuslar daha küçük ve plasental ağırlık oranları daha yüksek bulunmuştur. (32)

Anne ve babanın boyları, etnik grup ve ırk özellikleri büyümeye etki eden en başta gelen etkidir. Genetik etmenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Örneğin Asyalılar ve zenci ırkda daha düşük doğum kilosu saptanır. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyümeyi etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler. Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ayrılmaz bir ilişki içerisinde. (33) Çocuk sahibi olmak için ideal anne yaşı 21-29 yaş arasındadır. Reprodüktif yaşın uçlarındaki anneler (<18 yaş veya >35 yaş anne) daha küçük bebek sahibi olma eğilimindedirler. 8000 yenidoğanın alındığı bir çalışmada aşırı genç anne (12-16 yaş) bebeklerinin, diğer ileri yaştaki (17-29 yaş) anne bebeklerinden (her ne kadar SGA insidansında artış saptanmasa da) daha küçük ve hafif oldukları saptanmıştır.

Body mass indeksi (vücut kitle indeksi) normal (BMI=19.8-26.0) olan gebelerin, gebelikte almaları gereken kilo 11.5-16 kg arası olarak kaynaklarda bildirilmektedir.(38) Yapılan çalışmalar, BMI<25 olan gebelerin çocuklarının, BMI>25 olan gebelerin çocuklarından ve az kilo alan gebelerin çocuklarının, fazla kilo alan gebelerin çocuklarından küçük olduğunu göstermektedir.(39) Özellikle zayıf kadınlarda, annenin doğumdan önce alacağı kilo 5 kilodan az ise, doğumda bebekler daha küçük olma eğilimindedir. Yapılan bir çalışmada gebelikte düşük protein diyeti ile beslenen ratlarda,

annede malnütrisyon ve reproduktif kapasitede azalma olmaksızın yavrularında organ büyüklüğünde azalma ve büyüme geriliği saptanmıştır.(40)

Daha düşük sosyal seviyedeki popülasyonlarda daha düşük kilolu bebek sahibi olma eğilimi fazladır ve bu durum yalnızca beslenme farkıyla açıklanamamaktadır. Sağlıklı bir büyüme ve gelişme için, içinde yaşanılan ailenin sosyal profil düzeyi azımsanmayacak kadar önemlidir. Ailenin gelir düzeyi, eğitim düzeyi, ailede yaşayan çocuk sayısı, yaşanılan çevre gibi etmenler sosyal faktörler olarak sıralanabilir.(41) Bu saydığımız faktörlerden olumsuz olanların sayısı ve dereceleri arttıkça sosyoekonomik düzey de kötüleşmektedir. Gelir düzeyi düşük, çok çocuklu ailelerde beslenme yetersizlikleri görülmüş ve birçok ülkede yapılan çalışmalarda, çok çocuklu ailelerde SGA doğurma oranının yüksek olduğu bulunmuştur.(42) Aile bireylerinin sürekli hastalığı, sakatlığı, yangın ve göç gibi olaylar, boşanma ve ölüm de sosyal duruma olumsuz etkisi olabilecek durumlardır.(43) Ailede olumsuz koşullar altında mücadele eden annenin ruhsal yapısı ve maternal stresler de SGA oranını etkilemektedir. Sinirli ve sert mizaçlı anneler ile yumuşak mizaçlı anne bebeklerinin kilo alımını inceleyen bir çalışmada yumuşak mizaçlı annelerin bebeklerinin daha iyi kilo alımı gösterdiği bulunmuştur.(44)

Toksik madde ve ilaç kullanımı (anti metabolitler, warfarin, Fenitoin amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik HT varlığından bağımsız olarak beta bloker kullanımı, kokain), annenin alkol, sigara ve uyuşturucu gibi alışkanlıkları hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir.(53) Alkol ile doza bağımlı bir ilişki vardır ve artmış risk fetal anomali riskinin artmasına bağlıdır. Etanol hücre replikasyonu ve büyümesini etkiler.(54,55) Tütün büyüme geriliğinin en sık görülen ve en korunabilir olan nedenidir. Doza bağımlı bir ilişki söz konusudur; fazla içenlerde içmeyenlere oranla ortalama 458 gr daha düşük doğum kilosu, pasif içicilerde ortalama 192 g daha düşük doğum kilosu saptanmıştır. Günde 20 sigara içende risk 5 kat daha fazladır ve her 10 sigara için 1.5 kat artar. Günde 10 sigaranın üzerinde içiliyorsa term bebekte doğum ağırlığı ortalama 170gr, 15' in üzerinde içiliyorsa 300gr azalır. (56) Yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerin % 9,6'sının sigara ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da sigara içmeyen annelerin çocuklarının intrauterin dönem ve doğum sonrası gelişimlerinin daha iyi olduğu bulunmuştur. Sigaranın kötü etkileri 35 yaşın üstündeki gebelerde, 20

yaşın altındakilere göre daha belirgindir. Sigara plasenta perfüzyonunu düşürür ve hemoglobinin oksijen transportunu engeller.

Kafein içeren içecekler gebelikte sıklıkla kullanılmaktadır. Kafeinin LBW e yol açtığına dair veriler çalışmalarda bildirilmektedir. Çalışmalar sonucunda gebelikte kafein kullanımı %75 oranında saptanmış ve az kullananlarda (1-150mg/gün) LBW yapma riski %1.4, orta derecede kullananlarda (151- 300mg/gün) %2.3 ve yüksek oranda kullananlarda (301mg/gün üstü) %4.6 olarak hesaplanmıştır.(45) Kokain uterin arter vazospazmı yaparak; nikotin ve bunu izleyen katekolamin salınımı uterin vazokonstriksiyon ve fetal hipoksi oluşturarak fetal büyümede geriliğe neden olur. Kokain ve eroin gibi maddeler preterm travay, EMR, IUGR, ablasyo plasenta, asfiktik doğum, majör konjenital anomali ve ani bebek ölümlerine neden olabilir .(53) Gebelikte fetus sayısı arttıkça ortalama gestasyon yaşı azalmaktadır ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğum için risk faktörü olmaktadır. Uterustaki volüm artışı ve artış hızı erken doğuma sebep olmaktadır. Mekanizma halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kanada’da yapılan bir çalışmada ikiz doğumlarda IUGR oranı % 25 olarak gösterilmiştir.(58)

Konsepsiyondan kısa süre önce veya gebelik esnasında geçirilen enfeksiyonlar da çocuğun büyüme ve gelişmesini olumsuz yönde etkileyen faktörlerdendir. Mikroorganizmalar anneden bebeğe plasenta vasıtasıyla, enfekte serviksten assendan yolla veya vaginal doğumda enfekte sekresyonlar vasıtasıyla geçebilir. İlk trimesterde geçirilen enfeksiyonlar simetrik SGA gelişimine ve yapısal malformasyonlara neden olurlar. Bu enfeksiyonlardan en sık rastlanılan TORCH grubu enfeksiyonlardır. 3. trimesterde geçirilen fetal enfeksiyonlarda ise malformasyon ve SGA gelişimi beklenmemektedir. (5)

Medeni hal, nulliparite, antenatal bakım yokluğu ve yetersizliği, istenmeyen gebelik, kötü obstetrik hikaye,önceden SGA doğum hikayesi, annenin kendisinin SGA olarak doğmuş olması, ailede SGA bebek varlığı, multiparite(>5), gebelikler arası sürenin 6 aydan kısa olması, gebelikte radyasyona maruz kalma SGA riskini arttırmaktadır. Gebelik esnasında geçirilen hastalıklar, müllerian anomaliler, uterin myomlar, doğum sırasında meydana gelen problemler, kordon anomalileri de büyümeyi etkileyen faktörlerdendir.

II.3.2 Uteroplasental Yetersizlik

Plasental anormallikler fetal gelişimde değişikliklere yol açabilir. Absolut ve relatif olarak plasental kitle kısmının değişimi, fetusa gelen substrat oranını etkileyebilmektedir. Anormal plasentasyon bulgusu olarak değerlendirilebilen ve ikinci trimesterde alfa fetoprotein ve HCG yükselmesi şeklinde tespit edilebilen durumlarda bu suretle, SGA gelişme riski yüksek olarak bulunabilir.(60,61) Kanama yapmaksızın plasenta previa olgularında, alt yerleşim nedeniyle fetoplasental beslenmede yetersizlik oluşturarak SGA gelişebileceği rapor edilmiştir. Plasental yapı veya bozulmuş plasental perfüzyonu, anomalisi olmayan fetusta SGA'nın en sık nedenidir.

Çoğul gebeliklerde de relatif olarak her bir fetusa düşen plasental volüm azaldığından, sıklıkla SGA gelişimi söz konusu olmaktadır. Buna göre ikiz gebeliklerin IUGR gelişme riski % 17,5 olarak bildirilmiştir.

Esansiyel hipertansiyonlu gebelerde plasenta değişiklikleri nitelik yönünden preeklampsi vakalarında bulunan plasenta değişiklikleri ile aynıdır. Işık mikroskopunda sitotrofoblastik bazal membran kalınlaşması görülür. Bu değişiklikler uteroplasental iskemi sonucu gelişir. Uterus damarlarındaki hiperplastik arteriosklerozis sonucu artmış vasküler direnç uteroplasental kan akımının azalmasına yol açar. Bu hiperplastik değişiklikler, daha çok spiral arterlerde görülür.(69) Hipertansiyon gebe kadınlarda artmış maternal fetal mortalite ve morbidite riskinden dolayı özel bir öneme sahiptir. Hipertansiyonun gebelikte görülmesi halinde gelişen uteroplasental yetmezlik nedeniyle fetal büyüme geriliği, preterm eylem, plasenta dekolmanı gibi komplikasyonların bir sonucu olarak fetus risk altındadır.(70)

Diabetik gebelerin plasentaları genelde diabetik olmayanların plasentalarından daha ağırdır. Fetal arter trombozu sıklıkla görülen bir patolojik lezyondur. %40 plasentada maturasyon gebelik haftasına uygun iken %60 plasentada immatürite ya da maturasyon artışı vardır. Villöz ödem sıktır, villusun vasküler özelliği değişir. Birçok plasenta hipovaskülerdir ve perfüzyon zayıftır. Bunun yanında villus damarlarında da artış saptanabilir. Villus damarlarında artışın fetal diabetik mikroanjiopatinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Villus sitotrofoblastik hücreleri artmıştır ve trofoblastik bazal

membranda lokal ya da diffüz kalınlaşma vardır. Perfüzyonun bozulduğu villuslarda stromal fibrosis ve aşırı sinsisyal düğüm oluşumu göze çarpar. Uzun süreden beri diabeti olup kan şekerinin iyi kontrol edilemediği vakalarda bu patolojik bulgular bariz olarak görülür.

SLE ye eşlik eden yüksek perinatal mortalite ve SGA riski immun kompleks depolanmasına ya da iskemiye sekonder plasental hasara bağlıdır. Plasental vasküler yatakta damarlarda nekrotizan vaskülit vardır.

Alkol kullanımında plasenta bulguları aşırı infarktüs ve perivillöz fibrin plakları, stromal fibrosis ve aşırı sinsisyal düğüm oluşumundan ibarettir. Fetal villus perfüzyonu azalmıştır. IUGR ve fetal alkol sendromu görülebilir.

Sigara kullanımında ışık mikroskopunda villus sitotrofoblastik hücrelerinde artış ve trofoblastik bazal membranında düzensiz kalınlaşma görülür. Nikotinin ve karbonmonoksitin uterus damarlarına vazokonstriktör etkisi sonucu uteroplasental kan akımı azalmıştır.

II.3. 3 Fetusa Ait Nedenler

Kromozomal anomaliler, konjenital anomaliler ve genetik sendromla birlikte, IUGR olgularının % 10'dan azında neden olarak tespit edilmektedir. Fetal büyümede duraklaması olan bebeklerin %2'sinde kromozomal anomalilere rastlanır. Bunlar; trizomi 8, 13, 18 ve 21, Turner sendromu v.b. leridir. Erken gebelik dönemlerinde hücre çoğalmasının bu gibi anomaliler sonucu bozulması nedeni ile, büyüme simetrik olarak geri kalmaktadır.(14,33) Trizomi 13 olgularının % 53 'ünde gelişme geriliği de gözlenmektedir, trizomi 18 olgularında bu oran % 64' lere çıkabilmektedir. Sebebi açıklanamayan IUGR olgularında, plasental mosaizm olguların % 25 inde tesbit edilmektedir.(71) Trizomi 21'li çocuklarda

postnatal büyüme gecikmesi belirginse de, fetal büyüme kısıtlılığı genelde hafiftir. Trizomi 16 ise; spontan abortuslarda en sık görülen trizomidir ve her zaman değilse de genelde,

nonmozaik durumlarda fetus için ölümcüldür. Plasentadaki trizomi 16 lekeleri (plasentaya sınırlanmış mozaizm denir) daha önceden açıklanamamış bir çok fetal büyüme kısıtlılığı vakasına eşlik edebilen plasental yetmezliğe yol açar. Bu gebeliklerde, kromozom anomalisi plasentaya sınırlanmıştır. Kayda değer büyüme kısıtlılığı, Turner sendromu (45,X0 veya gonadal disgenezi) veya Klinefelter sendromu (47,XXY) ile birlikte görülmez.(14) Otozomal trizomili fetusların, plasentalarının tersiyer stem villuslarında azalma vardır. Böylece hem plasental yetmezlik hemde anormal hücresel büyüme ve farklılaşma sıklıkla karyotip anomalileri ile giden ciddi fetal büyüme kısıtlılığına katkıda bulunabilir.(14)

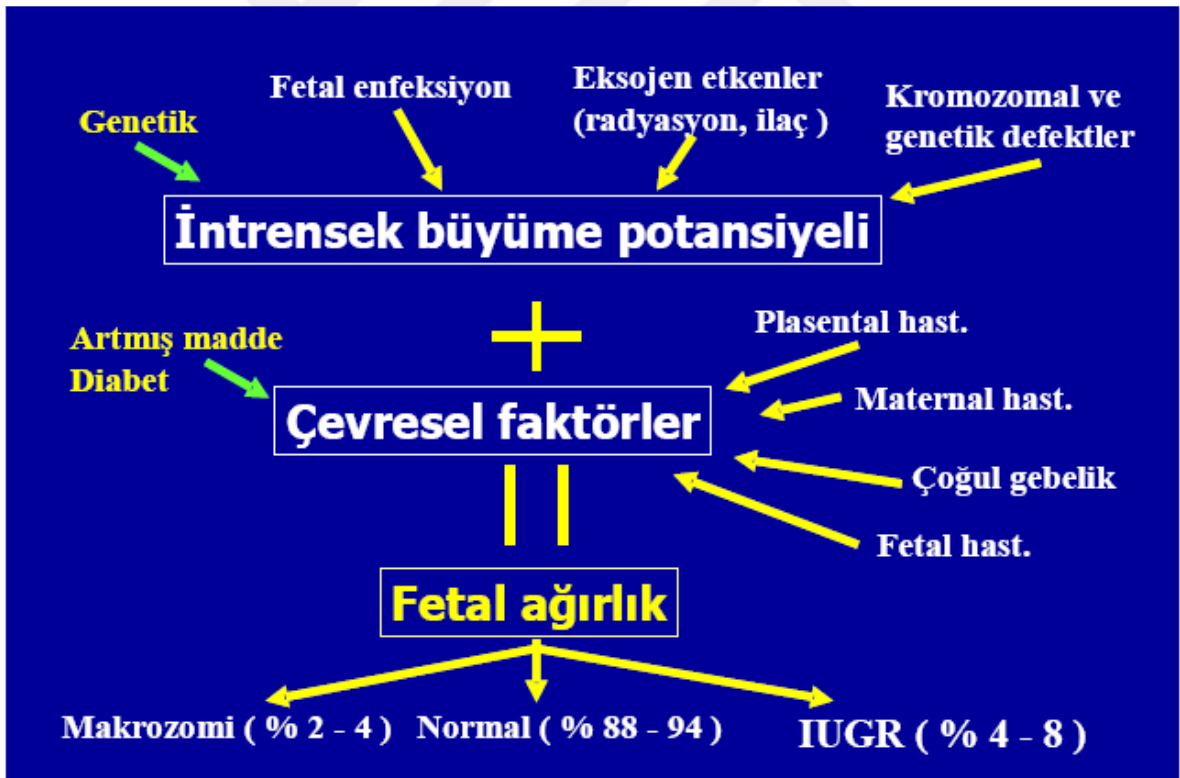
Vakaların %5-15'inde de konjenital anomaliler saptanır. (72) Anensefali, iskelet displazileri, Vater sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Prader Willi Sendromu, Osteogenesis İmperfekta, Akondroplazi vb. leri (13). Bu durum konjenital anomalili bebeklerde uterin kan akımının düşük bulunması ile açıklanır. Ayrıca bu gözlem plasentanın gelişmesinde fetusun da etkisi olduğunu düşündürür.(14,12)

Mevcut genlerin belirlediği potansiyelin tam olarak kullanılabilmesi için organizmanın tam bir metabolik denge durumunda olması gerekir. Metabolik dengenin de enzimlere, hormonal uyarılara ve enerjiye ihtiyacı vardır.(20) Tip 1 glikojen depo hastalığı gibi karbonhidrat metabolizması ve tirozinemi, fenilketonüri, orotik asidüri gibi aminoasit metabolizması hastalıkları da büyüme geriliğine neden olur.(73)

Enfeksiyonlar fetal gelişmenin kısıtlandığı tüm olgular değerlendirildiğinde, % 5-10' dan azında etken olarak görülmektedir. İnfeksiyöz ajanlar, fetal gelişmenin erken safhasında, etkili olup hiperplazi evresini bozabilmektedir. Bu nedenle de genel prognoz fetus açısından daha kötü olmaktadır. Rubella ve sitomegalovirus en önde gelen nedenler olup, bunları herpes simpleks, toxoplazmozis, konjenital sifilis, malaria, chagas hastalığı ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar izlemektedir. Konjenital rubella enfeksiyonlu fetusların % 60' ında <10. Persentilin altında gelişme tespit edilmektedir. Sitomegalovirüs direkt sitoliz ve fonksiyonel hücrelerin kaybı ile ilişkilidir. Listeriosis, tüberküloz ve sifilisin de fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu bildirilmiştir. Paradoks bir şekilde sifilis vakalarında ödem ve perivasküler enflamasyondan dolayı plasenta hemen daima ağırlık ve

boyut olarak artmıştır. Toksoplazma fetal büyümenin tehlikeye girdiği en sık görülen protozoa enfeksiyonudur fakat konjenital malaria da aynı sonucu oluşturabilir. (14,33,74)

Organizmanın erkek ve kız olmasına göre büyüme potansiyeli etkilenir. Kız cinsiyetin fetal büyüme için nonpatolojik risk faktörü olduğu önceden beri söylenmektedir.(75) Kramer, kız cinsiyetin SGA riskini %20 arttırdığını bildirmiştir. (76) Bilinen risk faktörlerine rağmen SGA doğumlar tümüyle önlenemez. Ancak daha iyi bir beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince izlem gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinden itibaren yapılabilecek takiplerle bu doğumlar önemli ölçüde azaltılabilir.



Şekil 1: Fetal gelişimi etkileyen faktörler

II.4.IUGR SINIFLANDIRILMASI

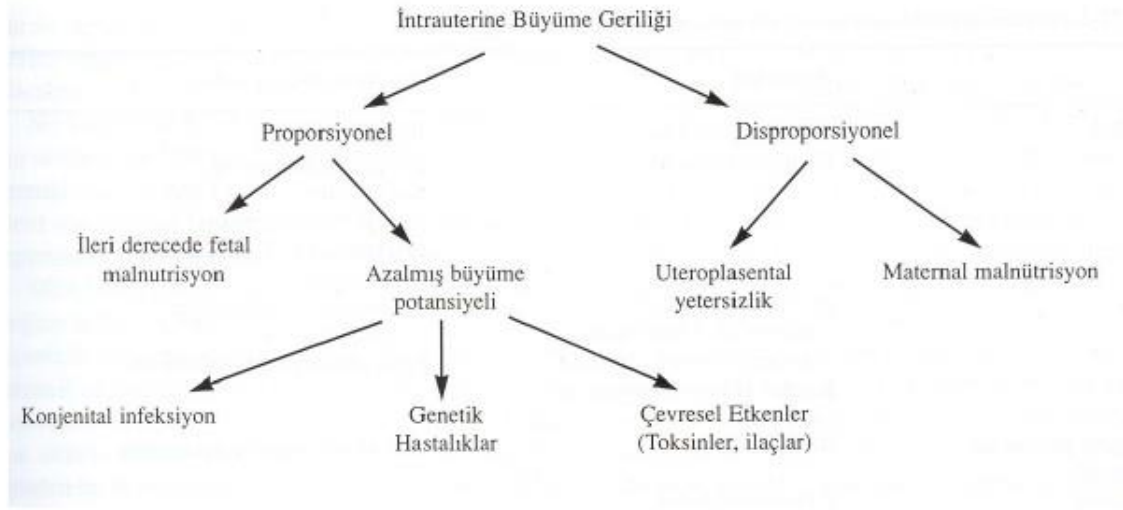
Winick ve arkadaşları ilk olarak IUGR olguları, fetal kaynaklı(intrensek) ve fetus dışı nedenlerden ötürü (ekstrensek) olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Daha sonra Campbell ve arkadaşları tarafından erken gelişen ve sefalometrik ölçümlere göre geri kalınmış olgular ve geç dönem ortaya çıkan ve bu ölçümlere göre sefalik ölçülerinde gerilik saptanmayan olgular olarak tasnif edilmiştir. Levi ve arkadaşları ise bu sınıflamada HC/AC indeksini kullanmıştır. Rooso ve Winick olguları konjenital malforme ve malforme olmayan olguları da simetrik (tip 1) ve asimetrik (tip 2) olarak iki alt gruba ayırmışlardır. Salvadori retardasyon olgularını; primer veya gebelik ile başlayan IUGR, sekonder olarak gebeliğin erken veya geç döneminde ortaya çıkan IUGR ve geçici IUGR olmak üzere başlıca 3 gruba ayırmıştır. Gruenwald ve arkadaşları ise olguları şiddetlerine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere gruplamışlardır. IUGR olan bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi, büyüme geriliğine yol açan nedenlerin zamanlamasına ilişkin fikir verebilir. Buna göre simetrik ve asimetrik olmak üzere iki ayrı tip IUGR tanımlanabilir.(77,78,79,80)

II.4.1.Simetrik IUGR:

Maternal veya sistemik hastalık tespit edilmezse, konjenital enfeksiyonlar, kromozomal hastalıklar veya uteroplental disfonksiyonlar akla gelmelidir. Ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçüktür ve fetal büyüme hücrel hiperplazinin hakim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Tüm IUGR olan bebeklerin yaklaşık %20-30'u bu gruba girer. Başka bir neden olmaksızın yapısal etyolojiye bağlı olanlarda vücudun orantılı olarak küçük olması dışında özellik yoktur. (81) Derialtı yağ dokusu normaldir, dismorfik bulgu yoktur. Ancak kromozom anomalileri, konjenital enfeksiyonlar veya çeşitli konjenital sendromlara bağlı simetrik büyüme geriliği olan bebeklerde neden olan hastalığın özgül bulguları (trizomilerin tipik görüntüsü, intrauterin enfeksiyonlarda karaciğer ya da dalak büyüklüğü, sarılık, deri döküntüleri, göz patolojileri, vb.)saptanabilir. Bu olguların tümünde kordosentez yapıp yapılmaması tartışmalıdır. Uteroplasetal yetmezlik saptanan olgularda fetal terapi daha öncelikli olarak pratiğe girecek gibidir. Maternal verilen bazı ilaçların fetal kan dolasımına geçmesi suretiyle benzer pozitif etkileri tespit edilmesi söz konusudur.(82)

II.4.2. Asimetrik IUGR:

Gebeliğin son trimesteri, hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği dönemdir. 32. Gebelik haftasından sonra ortaya çıkan IUGR'ın en sık sebebi, hafif veya orta derecede uteroplental yetmezlik gelişimidir. Bu dönemde, özellikle uteroplental nedenlerle fetusun beslenmesinin bozulması asimetrik gelişme geriliğine neden olur. Boy ve baş çevresi korunurken ağırlık, gestasyona göre düşüktür. Beyin büyümesi korunurken adrenal, derialtı yağ dokusu, retiküloendotelial sistem, karaciğer büyümesi ve glikojen depolanması geri kalır. Gestasyon yaşına göre düşük ağırlıklı yenidoğanların yaklaşık %70-80'i bu gruptadır. Fetusdaki hipoksi durumlarında beyne giden kan akımı kendi otoregülasyon sistemi sayesinde sabit kaldığı için baş büyümesi normal seyrine devam eder. Örneğin class D diabette veya uterus kan akımının ileri derecede bozulduğu durumlarda baş ve beyne giden kan akımı korunamaz. Bu bebeklerde baş çevresi de azalmıştır. Asimetrik gelişme geriliği olan bebeklerde deri kıvrımı kalınlığında azalma tanıda önemli bir bulgudur. Baş; gövde ve ekstremitelere göre büyük, sutürler açık, ön fontanel geniştir. Yüz zayıftır ve "yaşlı adam yüzü" vardır. Verniks kazeoza azalmış veya hiç yoktur. Karın çökük, göbek kordonu incedir. Ekstremiteler ince ve yağ dokusu azalmıştır, tırnaklar uzun, el ve ayaklar gövdeye göre büyük görünür. İn utero mekonyum pasajı sık olduğundan deri, tırnaklar ve göbek kordonu mekonyumla boyanmış olabilir. Bu olgularda, umblikal arter kan akımı normalse, 2-4 haftalık tekrarlar önerilmektedir. Eğer umblikal arter kan akımı anormalse (end diastolik kan akımı bozuk, revers akım varsa) veya oligohidramnios varsa, diğer fetal yaklaşım testleri de değerlendirilmelidir. Umblikal revers akım pozitif olan gebe 32. gebelik haftasından büyükse doğum planlanmalıdır. Eğer yalnız umblikal kan akımında bozulma varsa, 34. haftadan büyük fetuslarda doğum yaptırılmalı, 34 haftadan küçük fetuslarda ise haftada iki kez biyofizik değerlendirme yapılarak çok yakın takip önerilmektedir. Bulguların bozulması durumunda acil doğum planlanmalıdır.(81,82)



Şekil 2: İntrauterin Büyüme Geriliği Sınıflandırması

II.5.GESTASYON YAŞININ BELİRLENMESİ

Gestasyon yaşının belirlenmesi sağlık istatistiklerinin standardizasyonu, yenidoğan bebeğin klinik değerlendirilmesi, prematüre ve fetal malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Gestasyon yaşı, son menstruel dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir.(Naegle formülü) Bunun için intrauterin gelişmenin değişik evrelerinde gelişim özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir. Gestasyon yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber Dubowitz veya Novak Ballard yöntemleri ile çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen gebelik yaş değerlendirmeleri de kullanılmaktadır. Bir kısım araştırmacılar ise 26-34. gebelik haftası arasındaki prematüre lensin ön vasküler kapsülünün değerlendirilmesi ile gebelik yaşının doğru bir şekilde belirlenebileceğini bildirmektedir.(83)

Gebelik yaşının belirlenmesi için fizik ve nörolojik kriterlerin birlikte değerlendirildiği Dubowitz ve arkadaşlarının yaptığı puanlama sistemi 1970’li yıllarda en çok kullanılan yöntemdi. Fizik kriterler doğumdan hemen sonra gebelik haftasının

belirlenmesi için kullanılabilmesine rağmen, nörolojik kriterlerin değerlendirilebilmesi için bebek istirahat ve uyanık olmalıdır. Asfiktik doğum, primer nörolojik hastalığı olan veya annede kullanılan ilaçlar nedeni ile deprese doğan bebeklerde nörolojik muayene skorlaması yetersiz olur. Bu bebeklerde muayene, bebek tam olarak düzelinceye kadar ertelenmelidir. Fizik ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar toplanarak gebelik yaşı hesaplanır. En çok kullanılan 'Dubowitz yöntemi' genellikle eksi iki haftalık bir kesinlik derecesi ile yaşamın birinci gününde gestasyon yaşının elde edilmesini sağlamaktadır.

Dubowitz skorlama sistemi kulak kepçesinin katılığı, meme dokusunun büyüklüğü, lanugo kılları ve derinin değerlendirilmesi gibi 11 fiziksel muayene bulgusu ve bacak, kalça ve kolların fleksiyonu, boyun fleksör kaslarının tonüsü, eklem gevşekliği gibi 10 nörolojik muayene bulgusunun değerlendirilmesini içerir.(68)

Ballard ve arkadaşları Dubowitz skorlama sistemini, daha kolay uygulanabilmesi için, 6 fizik ve 6 nörolojik kriteri kapsayacak şekilde kısaltmışlardır. Dubowitz skorlama sistemi 11 fizik ve 10 nörolojik muayene bulgusu içerdiğinden pek çok merkezde uygulama gücü vardır. Ballard yöntemi de Dubowitz yöntemine benzer bir skorlama yöntemidir. Fizik ve nörolojik değerlendirmeden elde edilen puanlar kombine edilerek gebelik yaşı hesaplanır. Ballard yöntemi özellikle immatür bebekler için ve çeşitli şekillerde yoğun bakımda kateterizasyon gibi girişimler uygulanan bebeklerde bebeğin yerinden hareket ettirmek gerektirmedikinden daha kolay uygulanır. Daha kısa zaman süresinde yapılması ve özellikle hasta bebeklerde uygulanabilmesi metodun üstünlüğüdür.(83,84)

Gebelik yaşı tayininde üç aşamalı kolay bir yöntem olarak Müyesser Tuncer ve arkadaşları tarafından pratik bir yöntem de geliştirilmiştir. Gebelik yaşı tayininde bebeğin fiziksel bulguları ve nörolojik özellikler değerlendirilir. Bunun yanında annenin son adet tarihi yardımıyla yapılan hesaplamalar, radyolojik olarak kemik yaşının saptanması, fetal ultrasonografi gibi yöntemlerle de gestasyon yaşı hesaplanabilmektedir.

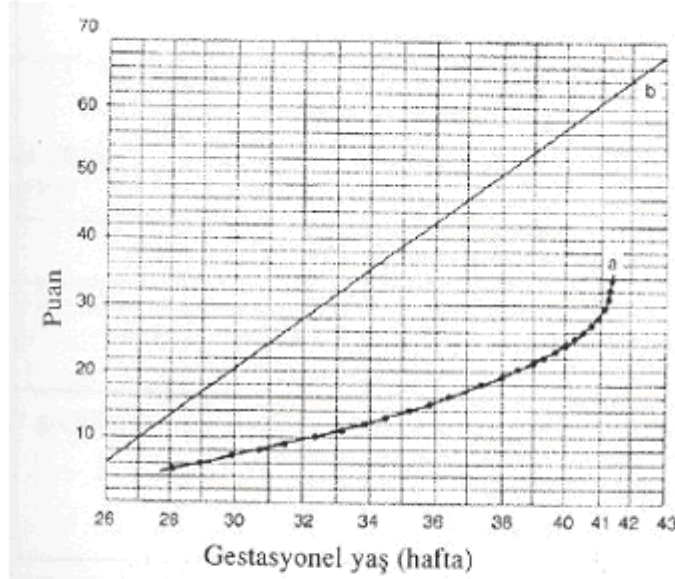
Dubowitz değerlendirilmesinde fiziksel, nörolojik kriterler tablo 1’de gösterilmiştir(Tablo 1).

Tablo 1: Dubowitz değerlendirmesinde fizik kriterler

Belirtiler	0	1	2	3	4
Ödem	El ayaklarda belirgin; tibia üzerine basmakla var	El ayaklarda yok; tibia üzerine basmakla var	Yok	Yok	Yok
Deri kıvamı	Çok ince jelatin kıvamında	İnce düz kalınlıkta; döküntü veya yüzeysel soyulma	Düz, orta kalınlıkta özellikle el ayaklarda yüzeysel çatlaklar soyulma	Hafif kalınlaşma kağıdı gibi yüzeysel veya derin çatlaklar	Kalın, parşömen
Deri rengi (ağlamıyorken)	Koyu kırmızı	Her taraf pembe	Soluk pembe yer yer açık koyulu	Soluk yalnız kulak, dudak ayaklar pembe	
Deri şeffaflığı (gövde)	Küçük büyük yüzeysel venalar gözüküyor (özellikle karında)	Venalar ve dalları gözüküyor	Karında birkaç vena gözü	Karında birkaç hafifçe farkediliyor	Kan damarları farkedilmiyor
Lanugo (sırtta)	Yok	Bol, bütün sırtta uzun ve bol	Var, sırtın alt kısmında az	Az miktarda lanugolu ve tüysüz bölgeler	Sırtın en az yarısında yok
Ayak tabanı çizgileri	yok	Tabanın ön yarısında belli belirsiz kırmızı çizgiler	Ön yarıdan daha fazlasında belirgin kırmızı çizgiler	Ön 2/3’den daha fazlasında kırmızı çizgiler	Ön 2/3’den daha fazlasında belirgin derin çizgiler
Meme oluşumu	Meme başı çok zor fark ediliyor areola yok	Meme başı iyi fark ediliyor, areola düz, boyutu <0.75 cm	Areola kabarık, kenarları kabarık değil, <0.75 cm	Areola kabarık, kenarı kabarık, >1.0 cm	
Meme boyutu	Palpe edilebilen meme dokusu yok	Meme dokusu tek veya iki tarafa <0.5 cm	Meme dokusu her iki tarafa 0.5-1.0 cm	Meme dokusu her iki tarafa >1.0 cm	

Nörolojik belirti	Puan					
	0	1	2	3	4	5
Postür						
Kare pencere						
Ayak bile- ği dorsof- leksiyonu						
Kol hare- keti (ilk pozisyona dönüş)						
Bacak ha- reketi (ilk pozisyona dönüş)						
Popliteal açı						
Topuk- kulak manevrası						
Çaprazlama testi						
Baş kontrollü						
Ventral süspansiyon						

Şekil 3: Dubowitz değerlendirmesinde nörolojik kriterler



Şekil 4: Dubowitz değerlendirmesinde gebelik yaşının hesaplanmasında kullanılan grafik.Eğri a.Fizik kriterlerden b.Fizik ve nörolojik kriterlerden elde edilen toplam puan değerlendirilir.

II.6.PRENATAL TANI

Gebelik yaşının tam olarak ortaya konması, SGA tanısında en önemli husustur. Bu amaçla tüm gebelerde menstürel hikayenin doğru olarak alınması önem kazanır. Başlangıç dönemi için gebelik yaşının tespitinden sonra periyodik gebe muayeneleri ile fetusun büyüme trendinin tespiti annedeki fizyolojik ve patolojik değişikliklerin ortaya konması önem kazanır. Büyümenin bozulması genellikle maternal kilo artışının az olması veya yokluğu ile fundal büyümenin olmamasının tanınmasına bağlıdır. Bu parametreler ile yüksek riskli popülasyonda vakaların %25'i, düşük riskli popülasyonda %16'sı saptanabilir.(14)

Her prenatal muayenede maternal uterus fundus yüksekliği ölçülüp kaydedilir. 18 ve 30. haftalar arası, uterus fundus yüksekliğinin santimetre olarak ölçümü, gebelik haftasına denk düşer. Bu şekilde izlemin duyarlılığı %60-85 pozitif prediktif değeri %20-80

oranında değişir. Bu yöntem bize USG ile izlem gerektiğini gösterir. Eğer llen değer, beklenen değerden 2 ile 3 cm fazla ise uygunsuz büyümeden şüphelenebilir.(90,91) Fundus yüksekliği ölçümünün yüksek riskli toplumlardaki duyarlılığı %76 iken, düşük riskli toplumlardaki duyarlılığı %56'dır. Basit sorular (anne tarafından fetal aktivitenin ilk tespit edildiği zaman) ve muayeneler (fundus yüksekliğinin düzenli aralıklarla ölçülmesi) yardımcı olabilir. Gebelik boyunca dikkatlice yapılmış, seri fundus yüksekliği ölçümü gebelik yaşı küçük fetusları belirlemek için basit, güvenli, ucuz ve hata payı az bir tarama yöntemidir, en başta gelen dezavantajı kati olmamasıdır.(14)

Fetal gelişmenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan tetkik ultrasonografidir. Fetal büyümenin takibi için yapılması gereken ultrasonografi sıklığı tartışılan bir konu olmakla birlikte, genel olarak 10-14 haftalarda 18-22 haftalarda ve 33-34. haftalarda olmak üzere 3 kez yapılması önerilmektedir. Son adet tarihi ve sonografik ölçümler arasında uyumsuzluk olduğunda diğer olasılıklar, oral kontrasepsiyon, siklus sresinin uzaması, emzirme, sınırlı sayıda koitus akla gelmelidir. Erken dönemde yapılan USG ile belirlenen doğum tarihi daha ileri dönemdeki ölçümler ile farklı da olsa bu tarih değişmez. Bu nedenle her ölçümde ayrı bir doğum tarihi belirlenmesi doğru değildir. Fetal USG ile tanı konulurken normali pek çok etkileyen faktörlerin varlığını da hesaba katmak gerekir; örneğin ırk, anne –baba boyları, coğrafi bölge gibi nedenler bazen beslenmeden daha etkili olabilmektedir. Fetal boyutu ve böylece fetal büyüme kısıtlılığını tahmin etmek için optimal bir ultrasonografi metodu Manning tarafından 1995 yılında özetlenmiştir. Sonuçta abdomen çevresi ölçümleri, çoğu otör tarafından en güvenilir fetal boyut indeksi olarak kabul edilmiştir. Karaciğeri kapsadığından beslenme durumunu en iyi yansıtan ölçümdür. Tüm büyüme takip parametreleri arasında en yüksek sensitivite ve en negatif prediktif değere sahiptir. Fakat beslenme durumunu yansıttığından 2. trimesterin başından itibaren gestasyonel yaş hesaplamasında kullanılmamalıdır. En doğru ölçüm fetal respirasyonlar arasında hepatik ven seviyesinden alınan en küçük değer ile yapılandır, en ideali alınan birkaç çapın ortalamasının alınmasıdır.

Amniotik sıvı değerlendirmesi önemlidir. Fetal - plasental perfüzyonun bozulduğu durumlarda fetusun oluşturduğu idrar miktarı azalmakta ve en önemli amnion kaynağı eksilmektedir. Ortalama amniotik sıvı çapının düşüklüğünün (<30 mm) lmlerde ağırlığı 10'uncu persentilin üzerinde seyreden fetuslarda fetal malnütrisyonu saptamada yardımcı

olduğu gösterilmiştir.(90) Anneden alınan kan ve idrar örnekleriyle yapılabilecek tetkikler anne ve fetus açısından risk taşımaz. Büyüme etkilendi ise ve beraberinde plasentada kronik villit ya da vasküler değişiklikler varsa anne serumunda alfa-fetoprotein (α -FP) yüksek bulunur. (104) SGA olan bebeklerin annelerinin idrarında EGF düşük bulunmuştur. Bunun nedeni olarak SGA olan bebeklerde akciğer ve plasentada EGF bağlanması artışı gösterilmiştir.(57)

SGA fetus doğurması olası olan annelerde hematolojik değişiklikler de olur. Protein enerji malnütrisiyonu olan çocukların kas, lökosit ve karaciğerlerinde saptanan enerji metabolizmasındaki değişiklikler, gestasyon yaşına göre küçük bebeklerde de saptanmıştır. Aynı zamanda benzer değişiklikler annenin lökositlerinde de gösterilmiştir. Lökositlerinde adenosin difosfat (ADP) yapımı, fosfofruktokinaz aktivitesi, RNA ve hücre boyutları ile fetal malnütrisiyon arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Anne serumunda karoten, çinko, kolesterol ve bazı aminoasit (aspartik asit, serin, alanin, tirozin, arjinin) düzeylerinde azalma ile SGA ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(95) Annede estriol, HPL ve gebelikle ilgili diğer proteinler bakılabilir, ancak güvenilir değildir.(96) Umblikal venden alınan fetal kan örnekleme ile fetal biyokimyasal değerlendirme de yapılabilmektedir. Ultrasonografi ile perkütan umblikal kan örneği almak kolaylaşmıştır. Böylece gelişme geriliği olan bebekte laktik asidoz, kan Ph'ını, oksijen saturasyonunu saptamakta kullanılabilir. Ancak rutin kullanımı kabul görmemektedir. Yine aynı yöntem sayesinde daha kolay alınan kanda aminoasit düzeyleri bakılabilir ve kromozom analizi için kullanılabilir. SGA fetusta hiperkapni, laktik asidemi, glisin/valin oranında artış, hipoglisemi, hipertrigliseremi, hipoinsulinemi, plazma adenosin düzeyinde artış gibi bulgular saptanmıştır.(13,97,98)

Doppler çalışmaları ile fetal sıkıntı durumu araştırılmalıdır. Son yıllarda özellikle üzerinde durulan bu method başrolü almıştır. Uterin kavite içine gelen gebelik materyali blastokist haline dönüşmekte ve bu yapının içte kalan hücre topluluğu fetusa şekillenirken, dışta kalan hücreler trofoblast olarak adlandırılmaktadır. Bu hücre topluluğu postkonsepsiyonel 7. günde öncelikle sitotrofoblastları ve takibinde sinsityotrofoblastları şekillendirmektedir. İnvaziv sitotrofoblastlar uterin epitelyal yapılar içine invaze olur ve villöz yapıları oluşturmaya baslar. IUGR veya preeklampsi ile komplike olmuş gebeliklerde desidualize olmuş endometrium içine trofoblast invazyonu kısıtlı olarak

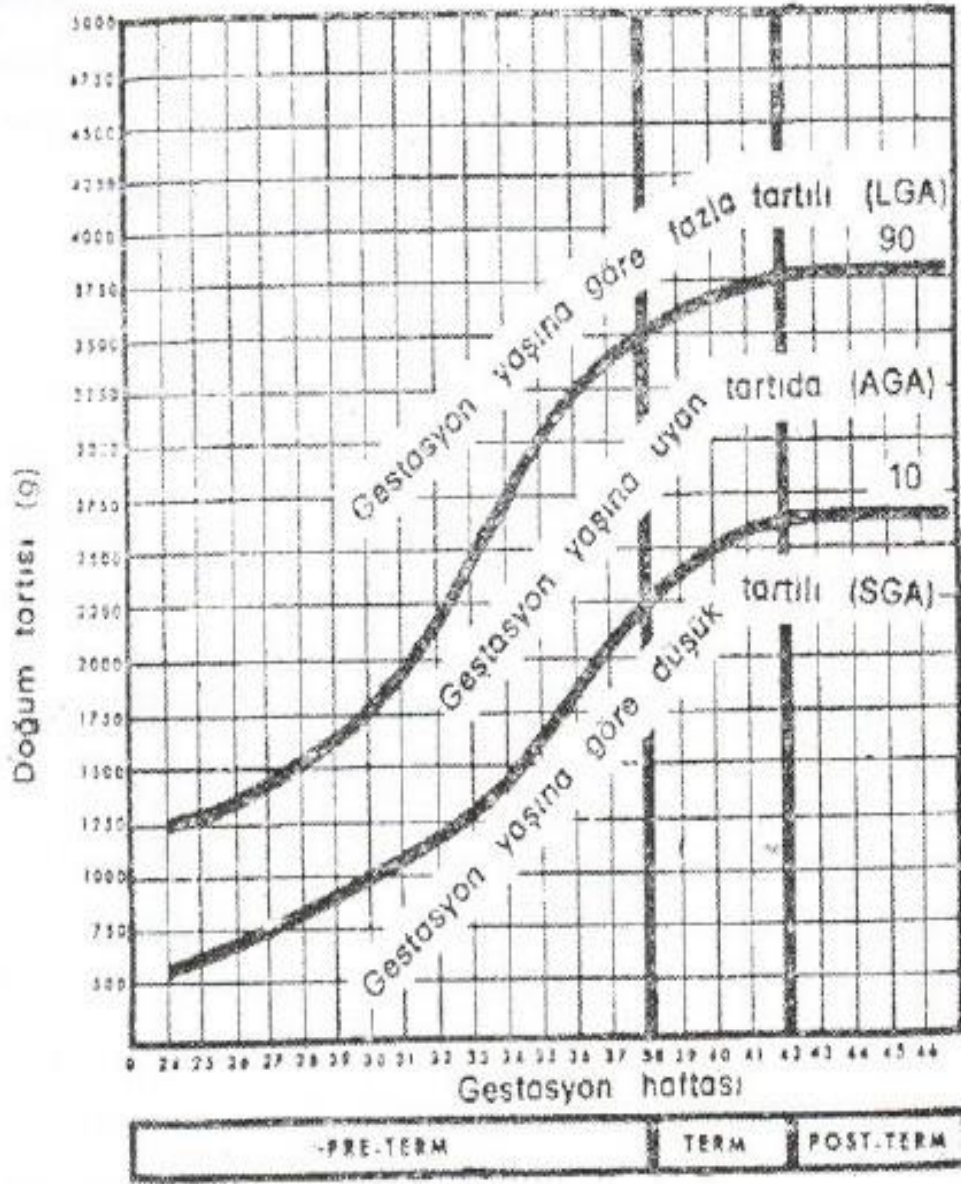
olmaktadır. Spiral arterlerdeki rezistans oluşturan adale yapılarının devam etmesi sonucunda meydana gelen rezistans, uterin arterlerden yapılan doppler velosite akım değerlendirmesiyle ortaya konabilir. Bu olgularda yüksek rezistanslı akımın tespiti (end diastolik düşük akım) ve prediastolik notch (erken diastolik notch)tan söz edilir. Umbilikal arter pulsatil indeksinin artmasına karşın, internal karotid arter pulsatil akımının azalması “brain sparing” etki olarak tanımlanmakta ve asimetrik IUGR olgularında görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda SGA olgularda kompanze erken dönemde fetal “fetal brain sparing” etkisi olduğu izlenmiştir.

II.7.NEONATAL TANI

Yenidoğanın SGA veya IUGR olup olmadığının saptanması için gestasyon yaşının doğru tayini gerekir. Bunun için en sık kullanılan klinik postnatal değerlendirme yöntemleri; Dubowitz ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntem ile Ballard ve geliştirilmiş Ballard gestasyonel yaş tayini yöntemleridir.(100,101,102) Gestasyonel yaş tayininden sonra intrauterin gelişme eğrilerinden yararlanılarak yenidoğanın SGA, AGA veya LGA olduğu tayin edilir.(22,103) Bu amaçla Denver intrauterin gelişme eğrileri kullanılabilir. (10,18) Bu eğriler kilo, boy ve baş çevresi için belirlenmiş toplum normalleridir. Baş çevresi, boy ve kilo için oluşturulmuş bu eğrilerden yararlanılarak yenidoğanının (YD) simetrik gelişme geriliği (tip1) ile asimetrik gelişme geriliği (tip 2) arasında ayırım yapılır. (22,103) İdeal olarak ırk, ülke veya toplum için geliştirilmiş intrauterin gelişme eğrileri olmalıdır. Hatta aynı toplum için bile değerlerde zamanla değişimler saptandığı, belirli aralıklarla intrauterin gelişme eğrilerinin tekrarlanması gerektiği gösterilmiştir.(105) İntrauterin gelişme eğrilerinde 10’uncu persentilin altında olan YD’lar SGA olarak kabul edilirler. Gruenwald herhangi bir gestasyonel hafta için ortalama kilonun 2 standart sapma (SD)’dan daha fazla altında olan bebekleri SGA olarak tanımlamıştır. Bu intrauterin gelişme eğrilerinde 3’üncü persentilin altına denk gelir.(105) Daha önceleri 10’uncu persentilin altında olan bebekler hem SGA hemde IUGR mevcut kabul edilirken 1970’li yıllardan beri IUGR olan bebeklerin hepsinin 10’uncu persentilin altında olmadıkları dikkati çekmiştir.(106) Bebek intrauterin gelişme eğrilerine göre AGA olsa da IUGR ve/veya fetal malnutrisyonu da olabilir. Bu nedenle SGA veya IUGR olan bebekleri

saptamakta kullanılan yöntemlerle AGA ve aynı zamanda fetal malnütre olan bebekler saptanamaz. Bu vakaları yakalamak için deri kıvrım kalınlıkları ölçümleri veya üst kol

çevresi / baş çevresi gibi ölçümlerin kullanımı da pratik değildir.(107) Büyümesi duraklamış bebeklerin karakteristik görünüşleri vardır. Özellikle fetal malnutrisyon söz konusu ise bebeğin derisi kendine bir- iki beden büyükmüş gibi görünür, deri kıvrım kalınlığı azalmıştır. Bu durum subkütan yağ dokusunun ve kas kitlesinin azalmasından kaynaklanır. Yanakta ve gluteal bölgede yağ yastıkçıkları küçülmüştür. Saç kalitesi bozuktur. Saçlar marasmik çocuklarıinki gibi ince, kırılğan, dik ve dümdüzdür veya Kwashiorkorlu çocuklardaki gibi yer yer saç kaybı olmuştur. Deri kuru ve parşömen kağıdı görünümündedir. Yüz marasmik çocuklardaki Voltaire yüzünü andırabilir. El ve ayaklar vücudun diğer bölümlerine oranla büyüktür. Abdomen skafoiddir. Yumuşak doku kaybı, azalmış deri kıvrım kalınlığı, azalmış meme dokusu ve uyluk çevresi yakın zamandaki kayıpları gösterir.(57) Genişlemiş kraniyal sütünler, geniş fontaneller, kısa femur boyu ve baş topuk mesafesi, dizlerde epifiz gecikmesi uzun süredir devam edenvkayıpları gösterir.(108,109) Baş-topuk mesafesi, kilo, baş çevresi, üst kol çevre ölçümleri ve bunların kombinasyonları gelişme geriliğini saptamakta giderek daha sık kullanılmaktadır. (110,111) Üst kol / baş çevresi oranı protein enerji malnütrisyonlu çocuklardan sonra şimdi de YD’larda nutrisyonel durumu göstermekte kullanılmaktadır.(112) Deri kıvrım kalınlıklarının ölçülmesi subkütan yağ dokusu kaybının saptanmasında yardımcıdır. Özellikle musculus quadriceps femoris üzerindeki cilt kalınlığı ölçümünün komplikasyonlara yatkınlık açısından uyarıcı olduğu saptanmıştır.



Şekil 5: Lubchenko' nun İntrauterin büyüme eğrisi

II.8.SGA YENİDOĞANLARDA GÖRÜLEN BAŞLICA SORUNLAR

SGA yenidoğanlarda perinatal mortalite oranı, normal bebeklere göre 5-20 misli fazladır. Bu bebekler %30-%50 oranında intrapartum hipoksik strese maruz kalırlar ve %50 oranında neonatal problem yaşarlar. Bu perinatal problemler:

Fetal ölüm: (düşük doğum ağırlıklı) SGA fetuslarda insidans 1000 doğumda 46.8 iken (gestasyonel yaşa göre normal doğum ağırlıklı fetus) AGA fetuslarda insidans 1000 doğumda 4'dür. İntrauterin ölümlerin çoğu 38-42. Gebelik haftaları arasında gelişir.(86)

Asfiksi: Asfiksi; organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkapni ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklık %0,2-0,4 olarak bildirilmektedir. Plasental yetersizlik, azalmış kardiyak glikojen deposu, kronik fetal hipoksi, asidoz üzerine eklenmiş akut fetal hipoksi başlıca nedenleridir. Uygun O₂ tedavisi, solunum desteği, ısı kaybının önlenmesi ve ağır asidoz durumlarında bikarbonat tedavisi ile asfiksinin zedeleyici etkisi en az düzeye indirilmeye çalışılır. Birlikte bulunan hipokalsemi, hipoglisemi ve mekonyum aspirasyonu gibi durumlar asfiktik zedelenmeyi daha da arttırır.(112,113) En ağır hasar santral sinir sisteminde olup kalıcıdır. Nörolojik sekel oluşumu asfiksinin süresi ile ilişkilidir.(114) Perinatal asfiksinin sonuçları arasında HİE (Hipoksik İskemik Ensefalopati), İskemik Konjestif Kalp Yetersizliği, Mekonyum Aspirasyonu Pnömonisi (daha çok postmatürelerde), Persistan Pulmoner Hipertansiyon, Gastrointestinal Perforasyon ve Akut Tübüler Nekroz bulunur(35,98,99).

APGAR skoru doğum salonunda doğumdan hemen sonra hipoksik asidoz için bebeklerin acil değerlendirilmesi ve canlandırma gereksinimlerinin belirlenmesi için geliştirilmiş pratik bir skora yöntemidir. Beşinci dakika APGAR skoru birinci dakikaya göre mortalite ve nörolojik durumu belirlemesi açısından daha anlamlıdır. Asfiksidede uzun dönem prognozu belirleyen faktörün düşük APGAR skoru olduğu gösterilmiştir. (115) Apgar skoru 8 -10 arası ise normal bebek, izlenmesi gerekmez, sıcak tutmak yeterlidir. Apgar skoru 4 – 7 arası ise riskli bebek, taktil uyarı ve maske ile oksijen verilebilir. Apgar skoru 0- 3 arası ise şiddetli asfiksiyi gösterir, hemen canlandırma işlemlerine başlanır. Puanlama aşağıda belirtilen kriterlere göre yapılır:

Bulgu	0 puan	1 puan	2 puan
Appearance- deri rengi	soluk mavi	gövde pembe Ekstremiteler siyanotik	tüm vücut pembe
Pulse- kalp atımı	yok	< 100/dak	> 100 / dak
Grimace- uyarıya yanıt	yok	yüz buruşturma	ağlama ile cevap
Activity- kas tonusu	flask	hafif fleksiyon	hareketli ve fleksiyonda
Respiration- solunum	yok	zayıf, düzensiz	düzenli, kuvvetli ağlama

Tablo 2: APGAR skorlaması

Mekonyum Aspirasyonu Sendromu: Mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), zamanında doğan yenidoğan bebekler için önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Mekonyum aspirasyon sendromu, havayollarının tam tıkanması ile atelektazi, parsiyel tıkanması ile havalanma artışı ve ödem, kimyasal pnömoni ve sürfaktan disfonksiyonu ile karakterizedir. Persistan pulmoner hipertansiyon mekonyum aspirasyon sendromunun önemli bir komplikasyonudur. Hemodinamik bozukluklar ve fetal hipoksi, intrauterin mekonyum pasajına yol açarak, aspirasyonun doğumdan önce ya da doğum sırasında meydana gelmesine neden olur. Ağız içinde yeşil sarı renkli sekresyon, takipne, interkostal retraksiyon, siyanoz, akciğerde aşırı hava tutulumu, akciğerde raller MAS'ın klinik semptom ve bulgulardır. MAS'ın tedavisi temel olarak hava yollarının mekonyumdan temizlenmesi, sürfaktan uygulanması ve destek tedavisine dayanmaktadır.

Açlık Hipoglisemisi: Fetus enerjisini, anneden geçen glükozun aerobik ve anaerobik parçalanması, ayrıca gerektiğinde yağ asitlerinin ve aminoasitlerin oksidasyonu ile sağlar. Fetal yaşamda aminoasitlerden glükoka dönüşüm mekanizması henüz işlerlik kazanmamıştır. Glikogenez süreci intrauterin yaşamın erken dönemlerinde başlar. 8 haftalık fetus karaciğerinde glikogen varlığı gösterilmiştir. Ancak glikogenez ile enerji

depolanması gebeliğin son trimesterinde belirgin olur. İntrauterin yaşamın doğuma yakın döneminde anneden fetusa glükoz geçişinin hızlanması, fetusta glikokortikoid hormon salgısının etkisi ile glikogen sentetaz enzim yapımının artması ve insülin hormonu etkisiyle bu enzimin aktive olması, glikogen artmasına yol açan mekanizmalardır. Doğuma yakın dönemde karaciğerde glikogen miktarı, organın yaş ağırlığının % 5'i kadardır. Preterm doğumlarda ve intrauterin büyüme geriliği olan çocuklarda vücutta enerji depolanması eksiktir. Perinatal anoksi de glikogen depolanmasını negatif yönde etkiler.

Hipoglisemi, kan şekerinin mutlak veya göreceli olarak azalması sonucu ortaya çıkan ve çeşitli klinik bulgularla kendini gösteren bir semptomlar kompleksidir. Birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan neonatal hipoglisemi yenidoğanda mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde arttıran bir sorundur. Erken tanı ve tedavisi ile sebep olabileceği sorunlar önemli ölçüde önlenabilir. Doğum ağırlığı ve gestasyon haftasına bakılmaksızın kan şekerinin 40 mg/dl altında olması hipoglisemi olarak kabul edilir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda hipoglisemi kan şekerinin 47 mg/dl altında olması olarak tanımlanmıştır. İnsidansı %0.4-%66 gibi çok geniş aralıkta bildirilmektedir. Bu durum kan şekeri ölçüm şekli, araştırılan popülasyon, beslenme zamanı ve metodu, altta yatan hastalık durumu gibi pek çok faktörle ilişkilidir. Yenidoğanda hipoglisemi, glikojen depolarının yetersizliği veya glukoneogenezdeki eksikliğe bağlı olarak yetersiz glukoz üretimi ya da dokuların fazla glukoz kullanmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, annede diyabet varlığı, plesenta anomalisi, polisitemi, hipoksi, hipotermi, sepsis, annede preeklampsi varlığı neonatal hipoglisemi için başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır.

Olguların büyük bir kısmı genellikle asemptomatiktir. Ayrıca semptomlar genellikle hipoglisemiye özgü olmayıp; apati, hipotoni, anormal ağlama, apne, beslenme zorluğu, inleme, takipne, hipotermi, huzursuzluk, tremorlar, siyanoz ve konvülsiyon gibi nonspesifik bulgulardır. Bu nedenle risk altındaki tüm bebeklerin hipoglisemi yönünden mutlaka değerlendirilmesi ve semptom olsun ya da olmasın uygun şekilde tedavi edilmeleri gerekmektedir.

SGA yenidoğanlar glikojen depolarının, kas kitlesinin, yağ tabakasının az olması, glikoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle AGA yenidoğanlara göre

hipoglisemiye daha eğilimlidirler. Hipoglisemi riski ilk 3 günde daha fazladır. IUGR'ın ağırlık derecesi ile artar. AGA bebeklere kıyasla SGA bebeklerde hipoglisemi görülme oranı 7 kat artmıştır. Ciddi hipoglisemide beynin özellikle yüzeyel kortikal bölgelerinde selektif nöronal nekroz olduğu bildirilmiştir.(115,116) Tüm SGA bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlayarak sık sık kan şekeri bakılmalı ve kan şekeri düzeyi 50mg/dl üzerinde tutulmalıdır.(29,86,103)

Besinsel Hiperglisemi: Ağır premature ve SGA bebeklerde insülin sekresyonu ve plazma insülin düzeyi düşük olduğu için hiperglisemi görülebilir. Yüksek dozlarda glukoz perfüzyonları hiperglisemiyi ağırlaştırabilir.

Hipotermi: Yenidoğanda normal vücut ısısı 36,5-37,5°C'dir. Hipotermi vücut ısının 36,5°C altına düşmesi olarak tanımlanır. Doğum 20-25°C'lik odalarda yapılmakta, doğumdan sonra derideki ısı 0.3°C/dakika ve iç ısı 0.1°C/dakika hızında düşer. Bakım yapıncaya kadar 2-3°C kadar iç ısıda düşme gerçekleşir. Bu miktar ısı ancak 200 kcal/kg kadar enerji ile yerine konabildiğinden bu kadar bir enerji kaybı var demektir. Isıyı yükseltmek için metabolik hızını artırmak isteyen hipotermik bebeklerde anaerobik metabolizmanın da devreye girmesi sonucu asidoz gelişir. Isı kaybı şu yollarla oluşur:

- Konveksiyon: Çevredeki soğuk havanın deriye teması ile
- Kondüksiyon: Bebeğin üzerinde yattığı soğuk materyale
- Radyasyon: Çevredeki soğuk solid materyallere
- Evaporasyon: Ciltten ve akciğerden gelen nemin buharlaşması ile

Genel durumu bozuk olan bebeklerle soğuk ortamda bırakılanlarda ortaya çıkar. Vücut ısısı 30-35°C'ye kadar düşebilir. İlk belirtisi apati, beslenmeyi reddetme ve dokunulduğunda soğuk cildin algılanmasıdır. Hareketleri azalır veya tamamen hareketsiz kalırlar. Özellikle ellerde, ayaklarda ve yüzde olmak üzere ödem ve kızarıklık oluşur. Deri sertleşmiştir. Hipoglisemi, asidoz ve kanamalar olabilir. Tedavide çevre ısısı artırılır, hipoglisemi, hipotansiyon ve metabolik bozukluklar düzeltilmeye çalışılır. Ağırlığa oranla vücut yüzeyi fazla olduğu ve deri altı yağ dokusu az olduğu için ısı kaybı da AGA bebeğe kıyasla SGA bebekte daha fazladır. Sıklıkla soğuk stres, yetersiz yağ depoları, katekolamin eksikliği, hipoksi, hipoglisemi nedeniyle ısı problemleri yaşanır. (57,103)

Polistemi/Hiperviskozite: Neonatal polisitemi, hayatın ilk haftası içinde herhangi bir zamanda ölçülen venöz hematokrit değerinin % 65'den fazla olması olarak tanımlanır. Genellikle fetal eritropoez artışı veya hipertransfüzyon sonucu ortaya çıkar. Fetal hipoksi ve buna bağlı olarak gelişen eritropoietin yanıtı SGA bebekte aşırı eritrosit yapımına yol açar. Ortaya çıkan polisitemi ve hiperviskozite doku perfüzyonunu bozar. Her zaman semptom vermeyebilir ve önemli komplikasyonlara yol açabilir. Yenidoğan döneminde önemli bir morbidite nedenidir. Anemiden daha az görülmekle birlikte anemi kadar ciddi bir sorundur. Neonatal polisitemi insidansı, çeşitli çalışmalarda, % 0.4 ile % 4.9 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak postnatal kardiyopulmoner ve metabolik adaptasyon bozulur ve daha fazla hipoglisemi ve hipoksi gelişir.(86,117)

Pulmoner Hemoraji

İmmun yetersizlik: SGA bebeklerde gerek hücresel, gerekse hümmoral immunité bozulmuştur (2,35).Büyüme geriliğinin timusa etkisinden dolayı immunglobulin seviyeleri azalmıştır. Periferik kan T lenfositleri azalmış olup fitohemaglütinin cevabı bozulmuştur (2). Polimorfların kemotaktik mobilizasyonu ve bakterisidal kapasitesi azalmıştır. Bu bozukluklar büyümeyi erken yakalayan SGA bebeklerde hızlı bir şekilde düzelir (2).

Enfeksiyonlar: Transplasental olarak geçen konjenital enfeksiyonların (CMV, Toksoplazma Gondii, Rubella, Treponema Pallidum, HSV, HIV, Human Parvovirus B19 ve Varicella zoster) ve doğumdan hemen önce veya doğum sırasında anneden bebeğe vertikal yolla geçen mikroorganizmaların oluşturduğu perinatal enfeksiyonların ki bunlar daha çok erken neonatal sepsis tablosuna yol açarlar (GBS, E.Coli, L.monocytogenes, Klamidya ve Üreaplazma gibi mikroorganizmalar) sıklığı artmıştır. HSV ve hepatit B gibi viruslar da doğum sırasında anneden bebeğe bulaşarak enfeksiyona neden olurlar.

Sarılık: Sarılık yenidoğanlarda sık görülen bir problemdir. Yenidoğan sarılığı (hiperbilirubinemisi) total serum bilirubin seviyesinin 5 mg/dL ve üzerinde olmasıdır. Term yenidoğanların %60'ından fazlasında görölmesine rağmen bebeklerin çok az bir kısmında altta yatan önemli bir hastalık vardır. Ancak yenidoğan döneminde görülen hiperbilirubinemi hemolitik hastalıklar, metabolik ve endokrin bozukluklar, safra yolları

anatomik bozuklukları ve infeksiyonlar gibi önemli hastalıklarla beraber olabilir. Sarılık konjuge olmamış (indirekt) bilirubin pigmentinin deri ve mukoz membranlarda toplanması sonucunda ortaya çıkar. Altta yatan etiyolojiye bağlı olarak bu durum tüm yenidoğan döneminde bulunabilir. Hekimler için tanı ve tedavisinde karşılaşılan güçlük fizyolojik ile patolojik sarılığın ayırıcı tanısını yapmak ve gerekli olduğunda uygun değerlendirme ile gerekli tedaviyi uygulamaktır.

- Yenidoğanda Hiperbilirubineminin Risk Faktörleri:

Belirli bir risk faktörü yoksa yenidoğanlarda serum bilirubin seviyesi nadiren 12 mg/dL'nin üzerine çıkar. Risk faktörleri arttıkça bilirubin seviyesi de artar. Hiperbilirubinemide sık görülen risk faktörleri; anne-bebek kan grubu uyumsuzluğu, prematürite ve yenidoğan döneminde sarılık öyküsü olan kardeşin olmasıdır. Sefal hematomlar, ezilme ve aletli (forseps gibi) doğumlardaki travmalar serum bilirubin seviyesinde yükselme riski oluşturur. Gecikmiş mekonyum geçişi riskte artışa neden olur. Yenidoğanlar yaşamın ilk gününden başlanarak ilk haftalar yakından takip edilmelidir.

- Bilirubin Üretimi ve Yenidoğanlar :

Bilirubin retiküloendotelial sistemde hemoglobin katabolizması sonucu oluşur. Bilirubin karaciğerde konjugasyon işleminden sonra safra ile salgılanır. Normal barsak florası konjuge edilmiş (direkt) bilirubini sterkobiline dönüştürür ve gaita ile atılır. Barsak florası oluşmamışsa (yaşamın birkaç gününde görülebilen yavaş barsak motilitesinde olduğu gibi) direkt bilirubin barsak lümeninde kalır ve orada mukoza enzimleri tarafından (beta-glukuronidaz) glukuronid moleküllerini ayırır. Ortaya çıkan konjuge olmamış bilirubin tekrar emilerek kan dolaşımına katılır (bilirubinin enterohepatik dolaşımı).

Yenidoğan her gün yaklaşık kilogram başına 6-8 mg bilirubin üretir. Bu erişkinlerin ürettiklerinin iki katından daha fazla bir miktar demektir. Bunun nedeni yenidoğanların rölatif polisitemisi ve artmış kırmızı küre döngüsüdür. Bilirubin üretimi doğumdan sonraki 10-14 gün içinde erişkinlerdeki seviyeye düşecektir.

- Bilirubin Toksisitesi (Ensefalopatisi):

“Kernikterus” indirekt bilirubinin beyin dokusuna birikmesi sonucu oluşan nörolojik durumu ifade eder. Bazal ganglionlarda, beyin sapı çekirdeklerinde hasara ve kalıcı sekellere yol açar. Bilirubinin kernikterus gelişmesindeki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Eğer serum indirekt bilirubin seviyesi albüminin bağlama kapasitesinin üzerine çıkarsa, bağlanmamış yağda çözünebilen bilirubin kan-beyin bariyerini geçer. Asfiksi, asidoz, hipoksi, hipoperfüzyon, hiperosmolalite ve sepsis gibi nedenlerle hasar oluşursa albümine bağlı bilirubin de kan-beyin bariyerini geçebilir.

Sağlıklı yenidoğanda kernikterusa neden olacak bilirubin konsantrasyonunu tam olarak saptamak mümkün değildir. Bilirubinin toksik seviyesi etnik kökene, yenidoğanın beslenme durumuna ve hemolitik hastalık varlığına göre değişebilir. Sağlıklı yeni doğanda bilirubin toksisitesi riski hemoliz yokluğunda ihmal edilebilir düzeydedir. Bilirubin seviyesi 25 mg/dL'nin üzerinde ise, hemolizi olan yenidoğanlarda ise 20 mg/dL'nin üzerindeki bir bilirubin seviyesi acil kan değişimi gerektirmektedir. Prematür bebeklerde beraberinde olabilecek hastalıklar nedeniyle kan-beyin bariyerinin bütünlüğü bozulabileceğinden daha düşük düzeylerde kan değişimi gerekir. Burada bebeğin yaşı ve ağırlığına göre karar verilir. Sık kullanılan yaklaşımlardan biri, doğum ağırlığının (gram cinsinden) %1'i kan değişimini gerektiren bilirubin seviyesi (mg/dL olarak) olarak kabul edilmesidir (örneğin; 1200 g ağırlığında bebek için 12 mg/dL). Aşırı immatür, 1000 gr'ın altındaki bebeklerde 10 mg/dL'nin altındaki bilirubin düzeylerinde kernikterus gelişebilmektedir.

Bilirubin toksik etkileri sıklıkla yıkıcı ve geri dönüşümsüzdür. Kernikterusun erken belirtileri güç fark edilir ve nonspesifiktir, tipik olarak doğumdan sonraki 3-4 günlerde görülür. Ancak hiperbilirubinemi yenidoğan döneminin herhangi bir zamanında kernikterusa neden olabilir. Yaşamın ilk haftasından sonra etkilenmiş yenidoğan geç bilirubin toksisitesi etkilerini gösterir. Ağır kernikterus tablosundaki bebekler yenidoğan döneminde ölür. Yaşayan bebeklerde spastisite, daha sonra sinirsel sağırlık, kreoatetoid serebral palsi, mental retardasyon, mine displazisi (dişlerde renk bozukluğu) gelişebilir.

Kernikterus, çok yüksek indirekt bilirubin düzeylerinden sakınarak ve bilirubini

albüminden uzaklaştırabilen ilaç ve durumlardan kaçınarak önlenabilir. Kernikterusun erken belirtileri ender olarak hemen kan değişimi yapılarak geri döndürülebilir.

- Yenidoğan Hiperbilirubinemisinin Sınıflandırılması:

Yenidoğan hiperbilirubinemisi birikim mekanizmasına göre 3 grupta sınıflandırılabilir:

- 1) Bilirubin aşırı üretimi,
- 2) Bilirubin konjugasyonunda azalma
- 3) Azalmış bilirubin salınımı.

- Sarılığın Patofizyolojisi:

Sağlıklı termde yenidoğanlardaki sarılığın fizyolojisi tipik bir özellik gösterir. Total serum bilirubin seviyesi yaşamın 3.-4. gününde ortalama 5-6 mg/dL seviyesinde bir pik yapar ve sonra doğumdan sonraki ilk haftadan sonra azalır. Bilirubin yükselmesi bazen 12 mg/dL'den daha fazla (ve bunun 2 mg/dL'den azı direkt bilirubin formu) olabilir. Birçok risk faktörü olan bebeklerde fizyolojik sarılığın aşırı formu gelişebilir. Bunlarda total serum bilirubin seviyesi 17 mg/dL'yi bulacak kadar yükselebilir.

Yenidoğanın rölatif polisitemisi, kısalmış eritrosit yaşam süresi (erişkinlerde 120 gün iken yenidoğanda 80 gün), hepatik alımın ve konjugasyon mekanizmalarının gelişiminin tamamlanmamış olması ve artmış enterohepatik dolaşım yenidoğanda fizyolojik hiperbilirubinemisinin gelişmesine katkıda bulunan faktörlerdir.

- Tanı -Fizik Muayene:

Sarılığın varlığı, bebeği iyi aydınlatılmış bir odada ve derinin ve derialtı dokusunun rengini ortaya çıkarmak için deriye parmakla bastırmak suretiyle soldurarak muayene etmek gerekir. Yenidoğan dermal sarılığı total bilirubin seviyesi 4 mg/dL'nin altında ise fark edilmez. Total serum bilirubin seviyesindeki yükselişi baştan ayağa doğru (sefalo-kaudal) yayılan sarılıkla beraberdir, yani yüzden gövdeye ve ekstremitelere, en son olarak da avuç ve ayak tabanına yayılır.

Total serum bilirubin seviyesi sarılığın ayağa doğru yayılıma göre klinik olarak tahmin edilebilir: Sarılık yüzde ise bilirubin seviyesi 5 mg/dL, göğsün yukarı yarısında ise 10 mg/dL, karında ise 12 mg/dL, avuç ve ayak tabanında ise 15 g/dL'den daha fazla olabilir.

Total serum bilirubinin sürekli güvenilir tahmini dermal sarılığın meme başları seviyesinden yukarı olduğunda yapılabilir. Bu durumda, bilirubin seviyesi değişmez bir şekilde 12 mg/dL'nin altındadır. Sarılık göğüs kafesinin ortasından aşağıya uzandığında fiziksel bulgular ile ölçülen bilirubin seviyesi arasındaki korelasyon gittikçe güvenilir hale gelir. Total serum bilirubin konsantrasyonunun sadece sarılığın aşağı doğru ilerlemesine dayalı olarak doğru bir şekilde saptanmasının güçlüğüne katkıda bulunan diğer faktörler; ırklar arasındaki deri rengindeki farklılıklar, hızlı bir şekilde yükselen bilirubin seviyesi ile dermal birikimin gecikmesi, gözlemciler arası farklılıklardır.

Fizik muayene patolojik sarılığın nedenlerini ortaya çıkarmak üzerine odaklanmalıdır. Bebek solgunluk, peteşi, damar dışına kanama, artmış morarmalar, hepatosplenomegali, kilo kaybı ve dehidrasyon bulguları yönünden değerlendirilmelidir.

- Laboratuvar Değerlendirilmesi:

Sarılığın başlangıç değerlendirilmesi yenidoğanın yaşı ile ilgilidir. Eğer serum direkt bilirubin seviyesi 2 mg/dL'nin üzerinde ise bebek hepatosellüler hastalık veya bilier obstruksiyon olasılığı yönünden değerlendirilmelidir. Laboratuvar testi fizyolojik olmayan sarılık için saklanmalıdır. Fizyolojik olmayan sarılık kriterlerini karşılamayan bebeklerde rutin total serum bilirubin seviyesi ölçümü yapılmamalıdır. Laboratuvar değerlendirme oldukça minimal tutulmalı çünkü test sonuçları hemolizin bulunmasında bile sıklıkla doğru sonuçlar vermeyebilir. Şiddetli sarılığı olan bebeklerin %50'sinden fazlasında ileri araştırmalara rağmen sadece anne sütü ile beslenme ve düşük gestasyonel yaş sarılık nedeni olarak saptanmıştır. Hiperbilirubinemilerde rutin testin duyarlılığı ve özgüllüğü hakkında yeterli veri yoktur. Hemotokrit, retikülosit sayımı ve periferik yayma bilgi verici olabilir fakat hemolizin derecesi ile her zaman uyumlu olmaz. Şiddetli hiperbilirubinemisi olan 4 günden daha büyük, özellikle aile öyküsü olan, Asya, Akdeniz veya Afrika kökenli bebeklerde G6PD eksikliği ve pirüvat kinaz eksikliği değerlendirilmelidir. Sarılığın 2

haftadan daha uzun sürdüğü koyu idrarı veya renksiz gaitası olan bebeklerde direkt bilirubin seviyesi istenmelidir. O veya Rh (-) negatif kan grubuna sahip, prenatal bakım almamış, izoimmunizasyon potansiyeli olan annelerin bebeklerinde kan grubu, Rh faktörü, Coombs test ile nonagglutinating antibody seviyesi saptanmalıdır.

Bilirubin seviyelerinin klinik önemi doğum sonrası geçen saate bağlıdır. 48 saatten daha genç olan bebekte bilirubin seviyesi 12 mg/dL patolojik kabul edilirken, 72 saatten daha büyük bebeklerde benign olarak kabul edilebilir.

- Yenidoğan Sarılığının Yönetimi:

Amerikan Pediatri Akademisinin sağlıklı term yenidoğanların hiperbiliubinemisinin tedavisindeki önerileri dikkate alınmıştır. 24 saatten daha küçük term yenidoğanlardaki sarılık daima patolojiktir ve dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir. Bilirubin seviyesindeki yükselişin hızına göre yenidoğanda önemli hiperbilirubinemi gelişme riski düşük, orta ve yüksek şeklinde sınıflandırılabilir. Bilirubin seviyesinin aynı hızla artacağı farz edilerek, hekim artışın gidişatını önceden hesaplayabilir ve günleri hesap ederek bebeklerin bilirubin toksisite riskinde olup olmadığını saptayabilir.

Direkt hiperbilirubinemi hiçbir zaman fizyolojik değildir ve altta yatan ciddi bir bozukluğun varlığına işaretir. Ancak yükselmiş direkt bilirubin seviyesi yenidoğanlarda beyin hücreleri için direkt toksik değildir.

Eğer sarılık mama ile beslenen bebeklerde 2 haftadan, anne sütü ile beslenenlerde 3 haftadan daha uzun süre devam edecek olursa ileri değerlendirme gerekir. Laboratuvar çalışmaları, bilirubin fraksiyonlarının belirlenmesi, tiroid fonksiyonları, metabolik bozuklukların değerlendirilmesi, hemolitik hastalık, barsak obstruksiyonunun değerlendirilmesini içermelidir.

- Tedavi:

Tedavi başlamadan önce bebeğin yaşı, postnatal seyir, maternal ve gestasyonal öykü, bebeğin fizik muayenesi ve total serum bilirubin seviyesini (ve artış varsa artış hızını) içeren minimum değerlendirme yapılmalıdır.

- Fototerapi

Fototerapi, derideki konjuge olmamış (indirekt) bilirubinin değiştirilmesi için mavi dalga boyundaki ışığın kullanılmasıdır. Bilirubin daha az toksik suda çözünen fotoizomerlerine dönüşür ve konjugasyon olmaksızın safra ve idrar ile atılır. Fototerapiye başlama kararı yenidoğanın yaşı ve total serum bilirubin seviyesine bağlıdır. Fototerapinin etkinliği birçok önemli faktöre bağlıdır. İdeal olan orta kısma 4 özel mavi lamba (F20T12/BB), her iki kenara da 2 adet gün ışığı veren floresan tüpler yerleştirilmesi şeklindedir. Işıkların çıkış gücü ışık ile bebek arasındaki mesafe ile direkt ilişkilidir. İdeal olanı, tüm ışıkların bebekten 15-20 cm uzakta olasıdır. Büyük yüzey alanına uygulamak için yenidoğan gözlerini kapatacak koruyucu dışında tamamen soyulmalıdır. Çift taraflı fototerapi için yenidoğanın altına fiber-optik ped yerleştirilmelidir. Bu metod standart fototerapiye göre 2 kat daha etkilidir.

Fototerapinin tek kontrendikasyonu kolestazis ve hepatik hastalığı olan hastalarda görülen direkt hiperbilirubinemidir. Bu durumlarda fototerapi deride koyu grimsi-kahverengi (bronz bebek sendromu=bronze baby syndrome) renk oluşmasına neden olabilir. Fototerapi ile yanıklar, retinal hasar, termoregulasyonda dengesizlikler, yumuşak gaita, dehidratasyon, deride kızarıklık, deride bronzlaşma gibi potansiyel problemler oluşabilir. Ayrıca fototerapi sürekli bir işlem olduğundan bebeğin ve ebeveynin ciddi ayrılığına neden olur.

Yoğun fototerapi ile total serum bilirubin seviyesinde 4-6 saat içinde 1-2 mg/dL azalma olmalıdır. Bilirubin seviyesi anne sütü ile beslenen bebeklerde mama ile beslenenlerden daha yavaş azalabilir. Fototerapi genellikle total serum bilirubin seviyesi 15 mg/dL'den aşağıya düştüğünde kesilir. Fototerapiden sonra ortalama rebaund bilirubin seviyesi 1 mg/dL'den daha azdır. Bu nedenle birçok bebeğin hastaneden çıkarıldıktan sonra rebaund yükselme için takibine gerek yoktur.

Eğer yoğun fototerapiden sonra total serum bilirubin seviyesi yüksek kalırsa veya başlangıç bilirubin seviyesi bebek yaşına göre belirlenen kritik seviyede ise kan değişimi için hazırlık yapılmalıdır.

Yaş (Saat)	Fototerapi düşünölmeli	Fototerapi	Fototerapi yetersizse kan değişimi yapılmalı	Kan değişimi ve yoğun fototerapi yapılmalı
25-48	≥12 mg/dL	≥15 mg/dL	≥20 mg/dL	≥25 mg/dL
49 -72	≥15 mg/dL	≥18 mg/dL	≥25 mg/dL	≥30 mg/dL
> 72	≥17 mg/dL	≥20 mg/dL	≥25 mg/dL	≥30 mg/dL

Tablo 3: Sağlıklı term yenidoğanlarda yaşa göre (saatlik) hiperbilirubinemi tedavisi (total serum bilirubini mg /dL)

- Kan Değişimi:

Kan değişimi serum bilirubin konsantrasyonunun en hızlı düşürölme metodudur. Bu tedaviye yoğun fototerapi etkili ise nadiren ihtiyaç duyulur. Bu işlem sırasında parsiyel olarak hemolize olmuş ve antikorla kaplanmış eritrositlerin verici kanı ile yer değiştirilmesidir.

Hemolitik hastalık, şiddeti anemi ve total serum bilirubin seviyesi hızlı yükseldiğinde (6 saatten az zamanda saatte 1 mg/dL'den daha fazla) kan değişimi önerilen tedavidir. Yoğun fototerapi bilirubin seviyesini düşürmede yetersiz kalırsa hemolitik olmayan sarılıklarda da kan değişimi değerlendirilmelidir.

Kan değişiminin komplikasyonları; hava embolisi, vazospazm, infarkt, infeksiyon ve ölümdür. Bu komplikasyonların ciddiyeti nedeniyle kan değişimine başlamadan önce yoğun fototerapi çabası fayda sağlamamış olmalıdır.

- Farmakolojik tedavi:

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar, bilirubin atılımını hızlandırıcı (enterohepatik dolaşımı azaltıcı) veya bilirubin oluşmasını engelleyici etki gösterebilirler.

Hiperbilirubinemi tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanlar:

A- Bilirubin atılımının hızlandırılması

1. Fenobarbital
2. Etanol
3. Klorokin
4. Antihistaminikler
5. Klofibrat
6. Antipirin

B- Bilirubin oluşumunun engellenmesi

1. Kalay protoporfirin ve mezoporfirin
2. Çinko protoporfirin ve mezoporfirin

C- Enterohepatik dolaşımın engellenmesi

1. Agar
2. Aktif kömür
3. Kolestramin
4. Polivinil pironidil
5. Bilirubin oksidaz

D- Diğer

1. İntravenöz immunglobulin
2. Sık beslenme

- İntravenöz immunglobulin:

Rh izoimmunizasyonu olan yenidoğanlarda doğumdan hemen sonra yüksek doz (0,5 g/kg) intravenöz immunglobulin (İVİG) kullanılması bilirubin yükselme hızını yavaşlattığı gibi maksimum bilirubin düzeylerini de düşürerek kan değişimi ihtiyacını azaltır (26). ABO uyuşmazlığı vakalarında da İVİG kullanımının yararlı olabileceği bildirilmiştir. İVİG tedavisinin yan etkisi gözlenmemiştir ve kan değişimi gibi invaziv ve komplikasyonlara

yol açabilecek bir uygulamayı, anlamlı şekilde azalttığı için Rh izoimmunizasyonu vakalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir.

- Fenobarbital:

Karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak, bilirubin konjugasyonunu arttırmakla birlikte, bilirubinin karaciğere alınmasını da kolaylaştırır ve safra akımını artırır. Deneysel çalışmalarda, fenobarbitalin büyüme, cinsiyet hormonları ve puberte üzerinde etkili olabileceği gösterildiği için gebelerde rutin kullanımı önerilmez.

Hipokalsemi: Kalsiyum homeostazı kalsiyum ve fosfor metabolizması, kalsiyum ve fosforun bağırsaktan emilimi, böbreklerden geri emilimi ve kemiğe çöküş ve çözünümü arasındaki denge ile gerçekleştirilir. Ekstrasellüler sıvıda iyonize kalsiyum (Ca^{++}) düzeyini çok sıkı kontrolde tutma görevi paratroid bezlerindir (PTB). PTB hücrelerinin yüzeyinde Ca^{++} hisseden reseptörler (CaRs) vardır. Serum iyonize Ca^{++} düzeyi azalınca bu reseptörler uyarılır ve paratroid hormon (PTH) salınımı gerçekleşir.

PTB’de yapılan PTH hemen kana verilmez, depo edilir. Plasmadaki PTH depodan salınandır. Plasma iyonize Ca^{++} düzeyini dakika dakika kontrol altında tutar. İhtiyaç olduğunda depo edilen PTH salınımında artış olur. CaRs üzerindeki bu etki cAMP ve adenil siklaz üzerinden gerçekleştirilir ve Mg’a ihtiyaç gösterir. İlk 24 saat içinde 9 mg/dl; 24-72 saat arası 7 mg/dl ve 4. gün ve sonrasında 9 mg/dl altı hipokalsemi olarak kabul edilir.

- Erken neonatal hipokalsemi:

3 günden küçük yenidoğan bebeklerde PTH deposu çok az olduğundan hipokalsemiye olan PTH salınımı cevabı yetersizdir. Bu nedenle kemikten kalsiyum mobilizasyonu yeteri kadar yapılamadığından hipokalsemi ile ilintili klinik belirtiler (hipokalsemik konvülsyon, tetani, parestezi, huzursuzluk) daha ön plandadır. Bu durum prematürelerde, asfiktik doğan bebeklerde ve diyabetik anne bebeklerinde daha sık görülür.

- Geç neonatal hipokalsemi:

Hayatın 4-7. günleri arasında görülür. 6 haftaya kadar uzayabilir. Fosfat yükü fazla olan mama veya tam süt ile beslenme sonucu gelişir. Tam inek sütündeki fosfat miktarı anne sütüne oranla 7 kat daha fazladır. Fosfatın böbreklerden atılımı PTH ile gerçekleştirilir. Bu hastalarda bu kadar fosfat yüküne uygun PTH salınımı gerçekleştirilemediği için hipokalsemi gelişir.

- Konjenital vitamin D eksikliği:

Plasental ve anne sütünden geçen D vitamini miktarı bebeğin gereksinimlerini karşılayabilmesi için öncelikle annede vitamin D eksikliğinin olmaması gerekir. Yaşamın ilk 8 haftasında bebeklerin 25 (OH) Vit D düzeylerinin annelerin ki ile korelasyon göstermesi, annede olası bir vitamin D eksikliği durumunda erken bebeklik döneminde subklinik veya klinik vitamin D eksikliğinin olma olasılığını yükseltir. Dinsel/kültürel nedenlerle örtünen ve gündüz zamanını ev içerisinde geçiren kadınlarda D vitamini yetersizliğine daha sık rastlanmaktadır. Kış sonu dönemde D vitamini eksikliği daha sık saptanırken, kış sonu doğan bebeklerde eksikliğin boyutu daha da derin olmaktadır. İlk bulgusu tetani ve konvülsiyon olabilir.

- Konjenital hipoparatiroidi:

Çok nadirdir. Kardiyak defekt ve yüzün dismorfik olması ve timus yokluğu Di George sendromunu düşündürür.

- Hipomagnezemi:

1.5 mg/dl altı hipomagnezemi olarak kabul edilir. Klinik bulgular 1.2 mg/dl altında çıkmaya başlar.

- Magnezyumun Ca metabolizmasındaki yeri:

25-hidroksilaz enziminin aktivasyonunda Mg'a ihtiyaç vardır. 1 α -hidroksilaz enziminin aktivasyonunda Mg'a ihtiyaç vardır. Paratroid hormon (PTH)'nin reseptör düzeyinde etki gösterebilmesi için Mg'a ihtiyaç vardır. PTB'lerde CaRs'lerin aktivasyonu sırasında

gerekli olan cAMP'nin sentezinde rol alan adenil siklaz enzim aktivitesi içinde magnezyum gereklidir.

- Hangi durumlarda hipomagnezemi gelişebilir?

Diabetik anne bebeği

Aminoglikozid ve amfoterisin B kullanımına bağlı renal kayıplar

Sitratlı kanla kan değişimi yapılması

Anneden yetersiz transfer

Total parenteral beslenme

- Hipomagnezemide klinik bulgular:

Hipokalsemi bulguları gözlenir.

- Hipokalsemi tedavisi:

Kalsiyum tedavisi %10'luk kalsiyum glukonat 2ml/kg çok yavaş i.v. verilir. Daha sonra 40-60 mg/kg/gün devamlı kalsiyum infüzyonuna başlanır. Oral alabilecek durumda olanlarda 40 mg/kg/gün elementer kalsiyum p.o başlanır. Düzeline kadar devam edilir.

- Magnezyum tedavisi:

Hipomagnezemi de varsa 0.1-0.2 ml/kg %50'lik magnezyum sulfat i.v. ya da i.m. verilir. Aynı anda aynı doz oral yoldan da idame tedavisi olarak verilir. Hipomagnezemi düzeltilmeden hipokalsemi düzelmez.

SGA bebeklerde hipokalsemi AGA bebeğe göre daha sık görülmez, ancak asfiktik SGA bebeklerde hipokalsemi siktir. Asidoz ve zedelenmiş hücrelerden açığa çıkan fosfat hipokalsemiye neden olur. Bikarbonat tedavisi ve azalmış kalsiyum alımı hipokalsemiyi ağırlaştırır.(90)

Büyüme sınırlanması olmuş bebeklerde öğrenme güçlüğü ve nörogelişimsel bozukluk insidansı artmaktadır. Fetal gelişimi etkileyen birçok patolojik veriyi göz önüne aldığımızda ve bunların çoğunun fetusa azalmış oksijen sağlanması ile ilişkili olduğunu düşündüğümüzde bu durum nedeniyle oluşan komplikasyonların bazılarında kaçınma şansı olduğunu düşünmek mantıklıdır.(118)

Epidemiyolojik çalışmalar ile SGA olan kişilerin gelecekteki yaşamlarında, esansiyel hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, insüline bağımlı olmayan diabet (NIDDM), yüksek trigliserit ve düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) değerleri (Sendrom X), iskemik kalp hastalığı geliştirme riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Bu ilişkiyi açıklamak için yeniden programlanma kavramı ortaya atılmıştır. SGA bebeklerde in utero başlayan insülin direnci, daha sonra da devam edebilir. Bu hastalıkların nedeni olarak, annenin beslenme bozukluğunun fetusu programladığı ve ileri yaşlardaki hastalıklara zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Bu programlama, hücreler arası ilişkilerin değiştirilmesi, fetal anjiogenez ve innervasyondaki değişiklikler, hücre sayısının azalması, bazı hücre tiplerinin klonal seçilmesi, metabolik farklılaşmalar ve hepatositlerdeki poliploidizasyon (ekstra kromozomların gen ekspresyonunu değiştirilerek metabolizmayı etkilemesi) ile meydana gelir.

İntrauterin malnütrisyon, beyin gibi vital organların gelişimi ve sağ kalımı için elverişli olacak şekilde ve büyüme için gerekli enerji tüketimini en aza indirecek şekilde fetal adaptasyona neden olur. Beslenme yetersizliğine maruz kalma, fetal yaşamın kritik bir döneminde meydana geldiğinde, bu, endokrin sistemin fonksiyonunu ve gelişimini sürekli bir şekilde etkileyecektir.(119,120) Bu değişiklikler fetus için faydalı olabilmekle beraber, metabolizmayı değiştirdiği için sonuçta, erişkinlerde zararlı etkileri ortaya çıkar.

Dikkatli bir fetal ve yenidoğan bakımı uygulandığında SGA bebeklerde akut komplikasyonlar ve uzun dönemdeki sekeller anlamlı derecede azalır.(122) Barker ve Osmond fetal hayatta kötü beslenmenin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini ilk olarak tanımlamışlardır. Çalışmalarında İngiltere'deki populasyonun doğum ağırlıkları ile iskemik kalp hastalığından ölüm oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve düşük doğum ağırlıklı olan bireylerde mortalitenin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. İskemik kalp hastalığı için yüksek kan basıncının majör risk faktörü olduğu ve doğum ağırlığı

küçüldükçe hipertansiyon riskinin de arttığını belirtmişlerdir. Farklı toplumlardaki pek çok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. (123)

İnsülin salgılayan β hücrelerin gelişimi gebeliğin son dönemlerinde hızlanmakta ve intrauterin yetersiz beslenme bu hücrelerin gelişimi ve üretimini bozarak insülin sekresyonunun azalması ve sonuçta tip 2 diabetes mellitus gelişimine zemin hazırlamaktadır.(123) İngiltere Hertfordshire'dan elde edilen bilgilere göre erken postnatal ve fetal büyüme adultlarda bozulmuş glikoz tolerans testine yol açabilmektedir. Ortalama yaşları 64 olan erkeklerde yapılan bu çalışmada düşük doğum ağırlıklı olan grupta, yüksek doğum ağırlığı olan gruba oranla daha yüksek oranda bozulmuş glukoz tolerans testine sahip oldukları görülmüştür. Benzer ilişkinin bireylerin 1 yaşlarındaki ağırlıkları arasında da olduğu saptanmıştır.(124) Anamnezinde SGA öyküsü olan 60 yaşlarındaki İsveçli erkeklerde NIDDM riski 3 kat artmıştır.(125) Benzer çalışma 70.000 kadında yapılmıştır. 2000'den fazla kanıtlanmış NIDDM'lu olguda doğum ağırlığı ile NIDDM arasında tersine güçlü bir ilişki saptanmıştır.

II.9.SGA BEBEKLERDE POSTNATAL BÜYÜME

Doğumda SGA olan bebeklerin başlangıç döneminde hızlı büyümesi, erken çocukluk döneminde 25 persentil civarına erişmesi beklenmektedir. Büyümedeki postpartum hızlanma yaşamın ilk 6 ayında görülür. Bebekler genellikle doğumdan sonraki 6-12 ayda büyümeyi yakalarlar. Fakat SGA bebeklerin daha kısa ve zayıf olmaya eğilimi olduğu da unutulmamalıdır.(126) Büyümeyi yakalama periyoduna rağmen, bazı bebekler özellikle 26 haftadan önce büyüme geriliği olanlar, kısa kalabilirler. SGA 26 haftadan önce başladığında büyüme bozukluğu daha büyüktür ve baş çevresi de etkilenmiştir.(135) SGA'lı 65 bebek, 71 kontrol bebeği ile 4 ayda karşılaştırıldığında, dördüncü ayda SGA bebeklerin %63'ünün 3 persentilin üstünde, % 43'ünün de 10 persentilin üzerinde olduğu görülmüştür. Finlandiya'da 519 SGA bebeğin büyüme eğrilerini izlenmiş ve term SGA bebeklerde fiziksel büyüme üstüne en etkili olan faktörün SGA'nın derecesi olduğunu belirtmişlerdir. Cinslerdeki farklılıklar da bazı çalışmalarda bildirilmiştir. SGA'lı 123 bebeğin büyümesini longitudinal olarak izleyen bir çalışmada, erkek bebeklerin % 85'inin 3. ayda ağırlığının $-2SD$ dan büyük olduğu, kalanların da 4 yılda bu düzeye eriştiği görülmüştür. Hızlı "catch-up" büyümenin kızların üçte ikisinde görüldüğü, fakat 4 yılda %

85'inin $-2SD$ un üstüne ulaştığı saptanmıştır. Klinik çalışmalar SGA olan bebeklerin yaklaşık % 15-20'sinin 4 yaşında kısa boylu olduğunu ve % 7.9'unun 18 yaşında kısa boylu olduğunu göstermiştir. Gestasyon yaşına göre kısa olanlarda 18 yaşında kısa olma riski, SGA olmayanlardan 7 kat fazladır. SGA bebeklerde anne boyu baba boyundan daha fazla etkilidir. Kısa boylu annesi olan SGA bebeklerde, annesi normal boylu olan SGA bebeklere göre 5.4 kat fazla kısa boylu olma riski vardır. Aile boyu özellikle annenin boyunun, doğum boyu, doğum ağırlığı ve cinsiyetten daha önemli olduğu bildirilmiştir. IUGR olan bebeklerin kardeşleri, IUGR olmayanların kardeşlerinden anlamlı olarak daha zayıf ve kısadır. (131) SGA bebeklerde puberte veya seksüel matürasyonda gecikme olmadığı, kas kitlesinin iki grupta benzer olduğu, fakat yağ dokusu gelişiminin SGA larda daha az olduğu görülmüştür. (135)

III.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, 1 Mayıs 2009- 1 Mayıs 2010 tarihleri arasında bir yıl boyunca Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği'nde doğan 38-42 gestasyon haftalık bebeklerden 2500 gr altı doğum tartısı olan bebekler çalışma grubuna alındı. Kontrol grubu ise; yine aynı tarihler arasında doğan ve 2500 gr ile 4000 gr arasında doğum tartısı olan bebeklerden oluşturuldu. Çalışmaya katılmayı kabul eden annelerin bebekleri çalışma ve kontrol grubuna alındı. Canlı doğan bebekler çalışmaya dahil edildi, ölü doğumlar alınmadı. SGA doğuma neden olabilecek prenatal risk faktörlerini saptamaya yönelik olarak çeşitli parametreleri içeren bir form oluşturuldu. Çalışma formları anneler ile yüz yüze konuşularak dolduruldu. Bebekler ise doğumdan sonra muayene edildi, antropometrik vücut ölçüleri çalışma grubu tarafından alındı. Tüm yenidoğan bebeklerin "Dubowitz Skorlama Yöntemi" ile gestasyonel yaşları saptandı. Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlıkları Lubchenko'nun maturite ve intrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildi ve gebelik yaşına göre 10. persantilin altında ağırlığı olan canlı doğan bebek gestasyonel yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına göre 10-90. persantiller arasında ağırlığı olan bebekler gestasyonel yaşına göre normal (AGA) ve 90. persantilin üzerinde ağırlığı olan bebekler gestasyonel yaşına göre büyük (LGA) olarak kabul edildi. Kontrol ve çalışma grubuna ölü doğumlar ve LGA bebekler dahil edilmedi. Kontrol grubu 2500-4000 gr arası sağlıklı doğan yenidoğanlar arasından seçildi. Çalışmamızda anneye ait risk faktörleri yüz yüze görüşülerek ve önceden hazırlanmış sorular sorularak belirlenmeye çalışıldı. Annenin yaşı, doğum sayısı, annenin gebelik süresince sigara içip içmediği soruldu ve kayıt edildi. Annenin bir kronik hastalığı olup olmadığı soruldu. Çalışma grubumuzdaki annelerde kronik hastalık olarak saptanan; Tip 1 DM, Tip 2 DM, Gestasyonel DM, Hipertansiyon, Hipertiroidi, Hipotiroidi hastalığı olan anneler kaydedildi. Annenin ilaç kullanıp kullanmadığı soruldu. Annedeki bir kronik hastalık nedeni ile kullanılan ilaçlar sorgulandı ve kayıt edildi, diğer ilaçlar (vitamin ve mineral gibi) çalışmamıza dahil edilmedi. Annenin diabet hastalığı olup olmadığı eğer hastalığı varsa takip edilip edilmediği ve ilaç kullanıp kullanmadığı, annenin doğum sayısı, daha önce SGA bir bebeğinin olup olmadığı soruldu ve cevaplar kayıt edildi.

Bebeğe ait risk faktörlerinde ise bebeğin doğum kilosu, doğum boyu, doğum baş çevresi, doğum şeklinin sezaryen mi normal spontan vajinal doğum mu olduğu, bebeğin cinsiyeti,

SGA doğuma neden olabilecek risk faktörleri, bebeğin YDYBÜ yatışının olup olmadığı, oldu ise yatış tanıları, yatış süreleri, SGA bebeklerde sık karşılaşılan hipoglisemi, polistemi, hipotermi, hipokalsemi, beslenme problemi gibi sorunlarla karşılaşp karşılaşmadığı sorularak kayıt edildi. Bebeğin sarılık olup olmadığı, oldu ise nedeni ve nasıl tedavi edildiği araştırılarak kayıt edildi.

İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi, görel orantı kullanılmıştır. SGA' yı etkileyen faktörleri belirlemede logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

1 Mayıs 2009 ile 1 Mayıs 2010 tarihleri arasında hastanemizde toplam 2582 canlı doğum olmuş olup, bunlardan 154 (%6) bebeğin SGA (<2500 gr) yenidoğan olduğu saptanmıştır. SGA çalışma grubumuz ise; bu bebekler arasından çalışmaya katılımı kabul eden ailelerin 110 yenidoğan SGA bebeğinden oluşturulmuştur. Bu hastaların 74'ü (%67,3) kız, 36 (%32,7) tanesi erkek olup, kız/erkek oranı 2,05 olarak saptanmıştır. Bu bebeklerin 25 (%22,7) tanesi sezaryen ile doğmuş olup, 85 (%77,3) olgu normal spontan vajinal olarak doğurtulmuştur. Bebeklerin kiloları 1920 gr ile 2480gr arasında değişmektedir. Doğum kilosu 2000 gr altında 4 (%3,6) olgumuz mevcuttu. Çalışma grubumuzundogum kilo ortalamaları $2272,45 \pm 132,35$ gr olarak saptandı. Çalışma grubumuzun doğum boyu ortalaması $48,33 \pm 0,84$ cm(en düşük 46,9 cm, en yüksek 50 cm) olarak bulundu. Yine çalışma grubumuzun baş çevresi ortalaması $33,84 \pm 0,85$ cm(en küçük 32 cm, en büyük 35 cm) olarak saptandı.

Kontrol grubumuzu aynı tarihlerde hastanemiz Kadın Doğum Kliniklerinde canlı doğan ve doğum kiloları 2500 gr ile 4000 gr arası saptanan 110 yenidoğan oluşturdu. Bu olguların seçiminde; SGA olgu ile aynı gün doğan olgular arasından yukarıdaki şartlara uygun bir yenidoğan rastgele seçildi. Kontrol grubumuzu 57 (%51,8) kız, 53 (%46,4) erkek bebek oluşturdu. Bu bebeklerin 33(%30) tanesi sezaryen doğum ile doğurtulmuştu. Normal spontan vajinal doğum sayısı 77 (%70) olarak bulundu. Bebeklerin doğum kilo ortalamaları $3110,55 \pm 349,58$ gr (en düşük 2520gr, en yüksek 3950 gr) olarak saptandı. Doğum boyları ortalaması $49,29 \pm 0,81$ cm (en düşük 47 cm, en yüksek 52 cm) olarak saptandı. Baş çevresi ortalaması ise $34,56 \pm 0,43$ cm (en küçük 33,9cm en büyük 35,7cm) olarak saptandı.

Çalışma grubumuzun annelerinin yaş ortalaması $27,98 \pm 5,81$ (en alt 17, en üst 45) yıl ve kontrol grubumuzun annelerinin yaş ortalaması ise $28,1 \pm 5,26$ (en az 18, en fazla 45) yıl olarak bulundu. Çalışma ve kontrol gruplarımızın doğum tartısı, doğum boyu ve doğum baş çevresi özellikleri tablo 4'te gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma ve kontrol gruplarının doğum antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	SGA Grubu	t	p
Doğum Tartısı	$3110,55 \pm 349,58$	$2272,45 \pm 132,35$	23,52	0,0001
Doğum Boyu	$49,29 \pm 0,81$	$48,33 \pm 0,84$	8,65	0,0001
Baş Çevresi	$34,56 \pm 0,43$	$33,84 \pm 0,85$	7,91	0,0001

SGA grubunun doğum tartısı ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0,0001**).

SGA grubunun doğum boyu ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0,0001**).

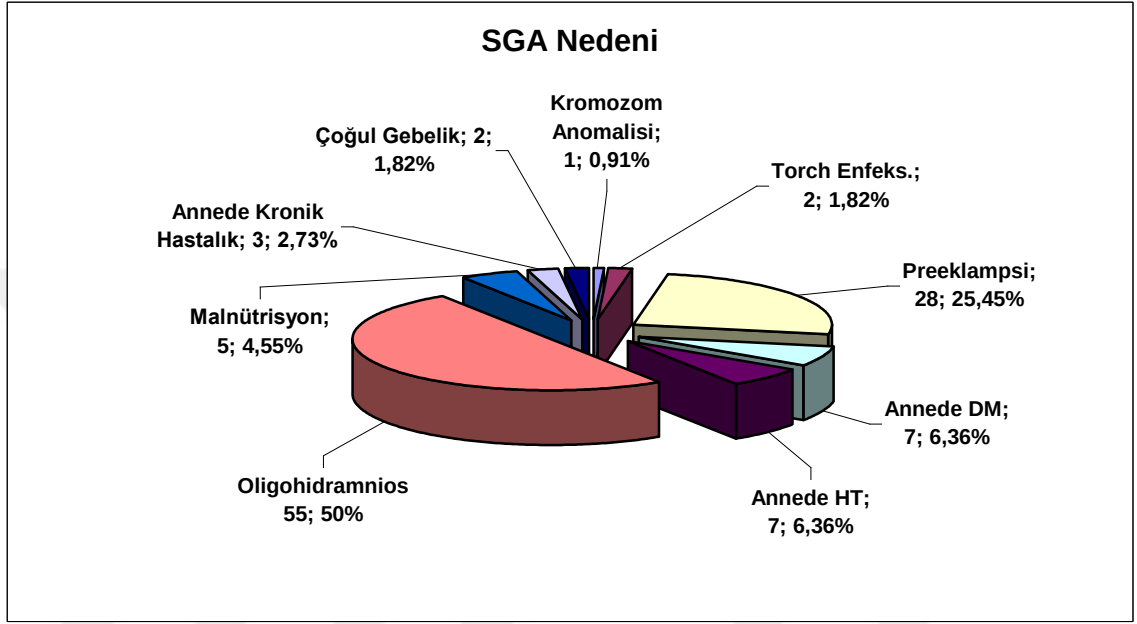
SGA grubunun baş çevresi ortalamaları Kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**p=0,0001**).

Tablo 5: Çalışma grubumuzda SGA nedenlerinin oranları

SGA Nedeni	SGA Grubu	
Kromozom Anomalisi	1	0,90%
Torchenfeks.	2	1,80%
Preeklampsi	28	25,50%
Annede DM	7	6,40%
Annede HT	7	6,40%
Oligohidramnios	55	50,00%
Malnütrisyon	5	4,50%
Annede Kronik Hastalık	3	2,70%
Çoğul Gebelik	2	1,80%

Çalışma grubumuzu oluşturan term SGA bebeklerin prenatal ve natal öyküsü sorgulandığında annelerin %50'sinde oligohidramnios olduğu saptandı. Yine annelerde

preeklampsî oranının %25,5 olduğu saptandı. Çalışma grubumuzun %7,2'sinin fetal nedenler nedeniyle SGA doğum olduğu (%0,9 hastada kromozom anomalisi, %1,8 hastada TORCH grubu enfeksiyon, %4,5 hastada fetal mlnütrisyon) saptandı.



Şekil 6: SGA doğum nedenleri

Bebeğe ait cinsiyet, doğum şekli, SGA kardeş doğum öyküsü açısından çalışma ve kontrol grubunun karşılaştırılması Tablo 6'te gösterilmiştir (Tablo 6).

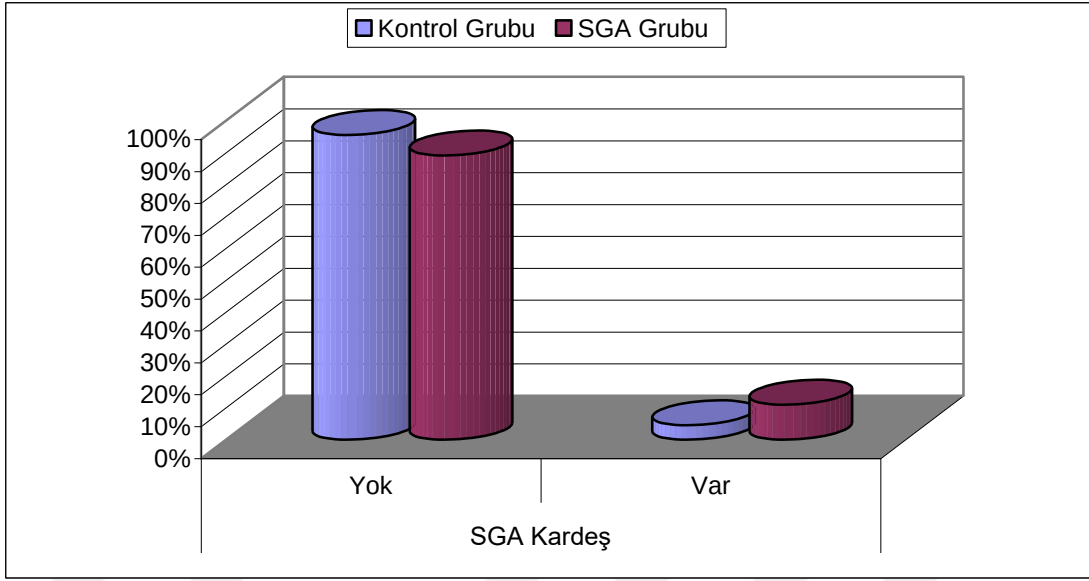
Tablo 6: SGA cinsiyet, doğum şekli ve SGA kardeş öyküsünün karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:110		SGA Grubu n:110		OR (%95 GA)	
SGA Kardeş	Yok	105	95,50%	98	89,10%	$\chi^2:3,12$	2,57
	Var	5	4,50%	12	10,90%	$p=0,077$	0,87-7,56
Cinsiyet	Kız	58	52,70%	74	67,30%	$\chi^2:4,85$	1,84
	Erkek	52	47,30%	36	32,70%	$p=0,028$	1,06-3,18
Doğum Şekli	NSVD	77	70,00%	85	77,30%	$\chi^2:1,50$	1,45
	C/S	33	30,00%	25	22,70%	$p=0,221$	0,79-2,66

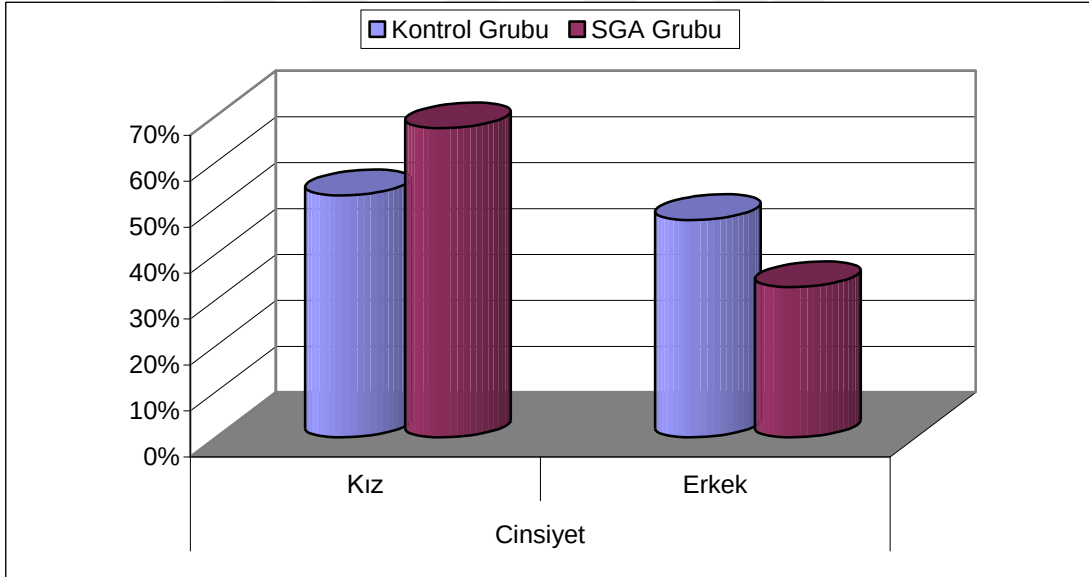
SGA ve Kontrol gruplarının SGA kardeş öyküsü varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,077$). Ancak SGA bebeklerde SGA kardeşe sahip olma olasılığı AGA bebeklere oranla 2,57 kat artmış olarak bulundu.

SGA ve Kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,028$). SGA grubunda kız çocukların 74 (%67,3), kontrol grubundan 58 (%52,7) fazla olduğu gözlenmiştir.

SGA ve Kontrol gruplarının doğum şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,221$).



Şekil 7: Çalışma ve kontrol gruplarının SGA kardeş öyküsünün karşılaştırılması



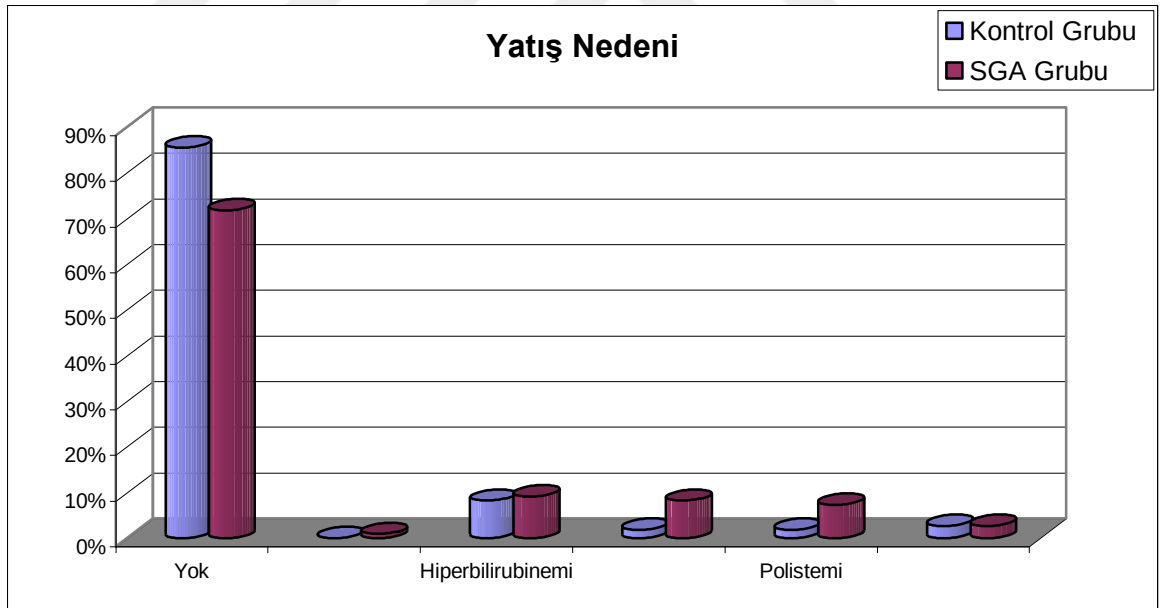
Şekil 8: Çalışma ve kontrol gruplarının cinsiyetlerinin karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarının hastaneye yatış nedenleri tablo 4'te gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 7: Hastaneye yatış nedenlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu n:110		SGA Grubu n:110		p	OR (%05 GA)
Yok	94	85,50%	79	71,80%		
RDS	0	0,00%	1	0,90%	0,459	2,52 (0,10-6,86)
Hiperbilirubinemi	9	8,20%	10	9,10%	0,632	0,75 (0,29-1,95)
Hipoglisemi	2	1,80%	9	8,20%	0,027	0,18(0,03-0,89)
Polistemi	2	1,80%	8	7,30%	0,049	0,21 (0,04-1,01)
Yatış Nedeni TTN	3	2,70%	3	2,70%	0,998	0,84 (0,16-4,28)

SGA ve Kontrol gruplarının yatış nedenlerinden RDS varlığı, hiperbilirubinemi, TTN dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,459, p=0,632, p=0,998). Ancak SGA grubunda RDS görülme sıklığı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2,52 kat artmış olarak saptandı. SGA grubunda Hipoglisemi 9 (%8,2) ve Polistemi 8 (%7,3) varlıkları kontrol grubundan 2 (%1,8) , 2 (%1,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,027, p=0,049).



Şekil 9: Çalışma ve kontrol gruplarının yatış nedenlerinin karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarının anne yaşı, parite ortalamaları ve hastanede yatış süreleri tablo 8’te gösterilmiştir (Tablo 8).

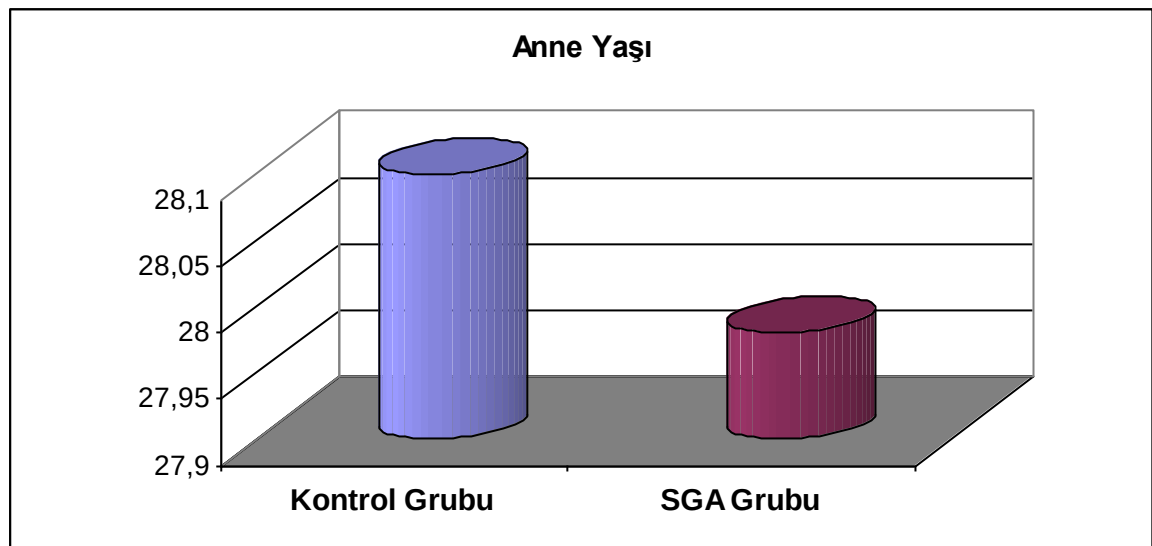
Tablo 8: Anne yaşı, parite ortalamaları ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu	SGA Grubu	t	p
Anne Yaşı	28,1±5,26	27,98±5,81	0,16	0,874
Parite	1,6±0,96	1,74±1	-1,03	0,304
Yatış Süresi	4,13±1,26	4,32±1,17	-0,54	0,595

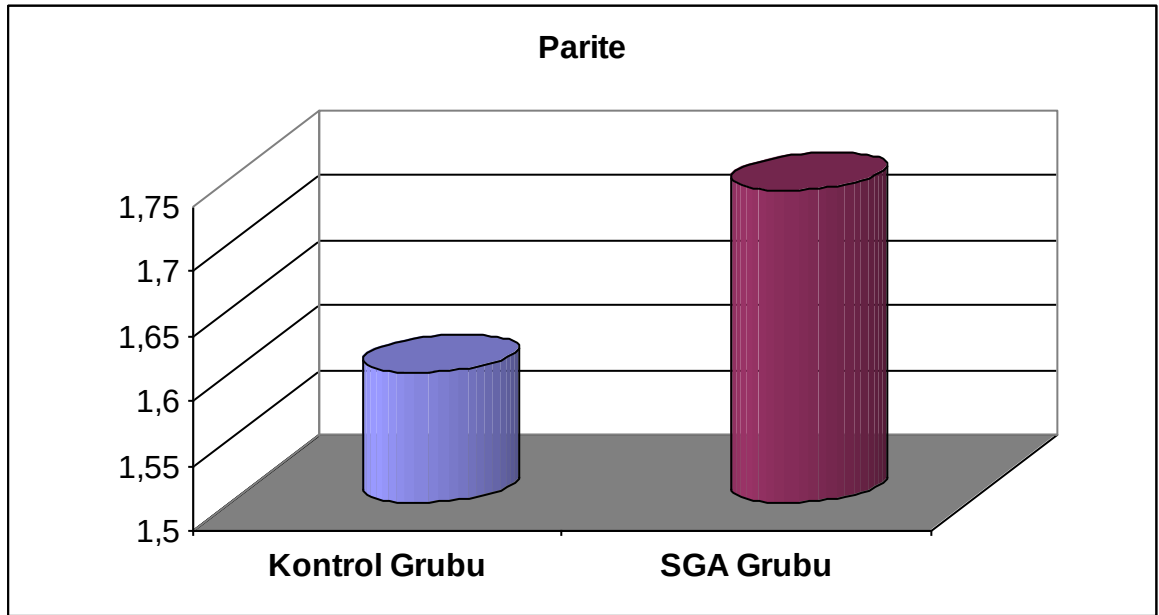
SGA ve Kontrol gruplarının anne yaşı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,874$).

SGA ve Kontrol gruplarının parite ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,304$).

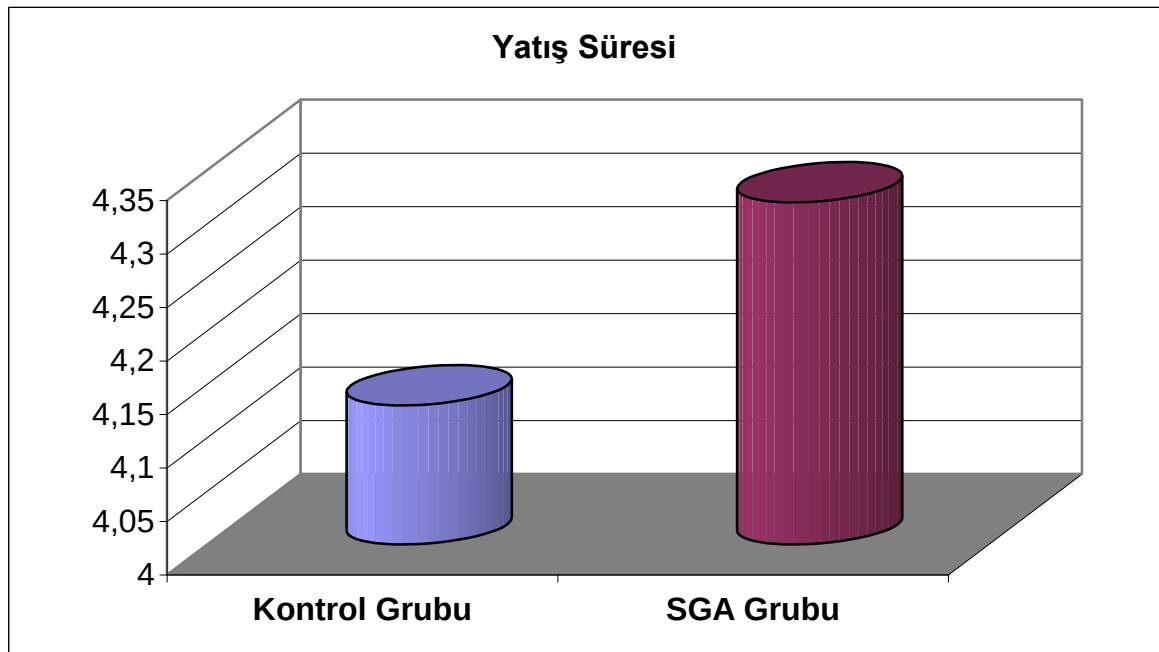
SGA ve Kontrol gruplarının yatış süresi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,595$).



Şekil 10: Çalışma ve kontrol gruplarının anne yaşlarının karşılaştırılması



Şekil 11: Çalışma ve kontrol gruplarının parite oranlarının karşılaştırılması



Şekil 12: Çalışma ve kontrol gruplarının yatış sürelerinin karşılaştırılması

Çalışma ve kontrol gruplarında enfeksiyon, hipotermi, solunum problemi, sarılık sıklığı ve nedenleri ile sarılık tedavi şekli tablo 9’da gösterilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarında görülebilecek sorunların sıklığı ve tedavi şekillerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu n:110		SGA Grubu n:110		
Enfeksiyon	Yok	109	99,10%	109	99,10%	$\chi^2:0$
	Pnömoni	1	0,90%	1	0,90%	$p=1$
Hipotermi	Yok	110	100,00%	107	97,30%	$\chi^2:3,04$
	Var	0	0,00%	3	2,70%	$p=0,810$
Solunum Problemi	Yok	109	99,10%	107	97,30%	
	RDS	0	0,00%	1	0,90%	$\chi^2:1,35$
	TTN	1	0,90%	2	1,80%	$p=0,509$
Sarılık Nedeni	Yok	101	91,80%	95	86,40%	
	Rh Uyuşmazlığı	4	3,60%	4	3,60%	$p=0,998$
	ABO Uyg	4	3,60%	5	4,50%	$p=0,743$
	Politemi	0	0,00%	4	3,60%	$p=0,058$
	Beslenme Problemi	1	0,90%	2	1,80%	$p=0,613$
Sarılık Tedavi Şekli	Yok	101	91,80%	96	87,27%	$\chi^2:0,77$
	Fototerapi	9	8,20%	14	12,73%	$p=0,378$

SGA ve Kontrol gruplarının Enfeksiyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,1$).

SGA ve Kontrol gruplarının Hipotermi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,810$).

SGA ve Kontrol gruplarının Solunum Problemi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,509).

SGA ve Kontrol gruplarının Sarılık Tedavi Şekli dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,378).

Çalışma ve kontrol gruplarında beslenme problemi, hipokalsemi, konvülziyon, polistemi, hipokalsemi sıklığı ve annelerinde sigara içme sıklığı tablo 10'da gösterilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışma ve kontrol gruplarında beslenme problemi, konvülziyon, polistemi, hipokalsemi sıklığı ve annelerinde sigara içme sıklığının karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		SGA Grubu		OR (%05 GA)	
Beslenme Problemi	Yok	108	98,20%	102	92,70%	$\chi^2:3,77$	4,23
	Var	2	1,80%	8	7,30%	p=0,052	0,87-20,4
Hipoglisemi	Yok	109	99,10%	94	85,50%	$\chi^2:14,34$	18,55
	Var	1	0,90%	16	14,50%	p=0,0001	2,41-142
Konvülziyon	Yok	110	100,00%	109	99,10%	$\chi^2:1,00$	3,2
	Var	0	0,00%	1	0,90%	p=0,316	0,12-75
Polistemi	Yok	108	98,20%	94	85,50%	$\chi^2:11,86$	9,19
	Var	2	1,80%	16	14,50%	p=0,001	2,05-41,03
Hipokalsemi	Yok	110	100,00%	107	97,30%	$\chi^2:3,04$	7,19
	Var	0	0,00%	3	2,70%	p=0,081	0,36-14,1
Sigara	Yok	84	76,40%	75	68,20%	$\chi^2:1,84$	1,5
	Var	26	23,60%	35	31,80%	p=0,175	0,83-2,73

SGA ve Kontrol gruplarının Beslenme Problemi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,052). Ancak SGA bebeklerde beslenme problemi gelişme riski 4,23 (0,87- 20,4) kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA grubunda hipoglisemi varlığı 16 (%14,5) dağılımları Kontrol grubundan 1 (%0,9) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,0001). SGA bebeklerde hipoglisemi gelişme riski 18,55 (2,41- 142)kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA ve Kontrol gruplarının Konvülziyon varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,316$). Ancak SGA bebeklerde konvülsiyon görülme sıklığı 3,2 (0,12-75) kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA grubunda Polistemi varlığı 16 (%14,5) dağılımları Kontrol grubundan 2 (%1,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). SGA bebeklerde polistemi gelişme riski 9,19 (2,05-41,03)kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA ve Kontrol gruplarının Hipokalsemi varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,081$). Ancak SGA bebeklerde hipokalsemi gelişme riski 7,19 (0,36-14,1) kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA ve Kontrol gruplarının Sigara varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,175$). Ancak sigara içen annelerin bebeklerinde SGA gelişme riski 1,5 (0,83-2,73) kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA bebeğin cinsiyeti, bebeğin postnatal hipoglisemi ve polistemisinin riskinin değerlendirmesi tablo 11’de gösterilmiştir(Tablo 11).

TABLO 11: Bebeğin cinsiyeti ve SGA bebekte en sıklıkla görülebilecek risk faktörlerinin karşılaştırılması

	B	S.E.	p	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
					Üst Sınır	Alt Sınır
Cinsiyet	0,73	0,296	0,014	2,075	1,16	3,71
Hipoglisemi	-2,438	1,08	0,024	0,087	0,011	0,725
Polistemi	-1,651	0,826	0,046	0,192	0,038	0,968
Constant	3,436	1,237	0,005	31,052		

SGA grubunda hipoglisemi varlığı 16 (%14,5) dağılımları Kontrol grubundan 1 (%0,9) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$). SGA bebeklerde hipoglisemi gelişme riski 18,55 (2,41-142)kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA grubunda Polistemi varlığı 16 (%14,5) dağılımları Kontrol grubundan 2 (%1,8) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). SGA bebeklerde polistemi gelişme riski 9,19 (2,05-41,03)kat artmış olarak saptanmıştır.

SGA ve Kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,028$). SGA grubunda kız çocukların 74 (%67,3), kontrol grubundan 58 (%52,7) fazla olduğu gözlenmiştir.

V. TARTIŞMA

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı, bebek yaşama şansını etkileyen etkenler arasında en önemlilerinden biridir. Bu grubu oluşturan bebeklerde ölüm oranı diğer bebeklerinkinden 20 kez daha yüksektir. Ağırlıkla yaşama şansı arasında doğru bir orantı vardır. Yenidoğanların klinik sorunları doğum ağırlıkları ve gebelik yaşları ile yakından ilişkilidir. Yenidoğan ünitelerine yatırılan olguların önemli bir kısmını gestasyon haftasına göre düşük doğum tartılı (small for gestational age- SGA) yenidoğanlar oluşturmaktadır ve sıklığı % 3-7 arasında değişmektedir. Antenatal bakımın gereğince yapılamadığı, sosyoekonomik ve kültürel düzeyi yetersiz, gelişmekte olan ülkelerde oranın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. SGA etyolojisinde anneye ait (utero-plasental kan akımında yetersizlik, toksemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, hipoksi, kötü alışkanlıklar vb.), plasentaya ait (yapısal bozukluklar, geniş infarktlar vb.), fetüse ait (kromozom anomalileri, intrauterin enfeksiyon, fetal malnütrisyon vb.) patolojiler yer almaktadır. Çalışmamızda da SGA yenidoğanların, SGA ya yol açan risk faktörlerinin ve SGA bebekte görülebilecek sorunların belirlenmesi amaçlanmıştır.

SGA term ve preterm yenidoğanlar üzerindeki perinatal morbidite ve mortalite sonuçları, halen en çok çalışılan konulardan birisidir. Bu konuda yapılan çalışmalar, çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Bazı çalışmalarda SGA'ların perinatal mortalite ve morbiditesi gestasyon haftasına uygun tartılı bebeklere (AGA) göre yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda ise farklılık saptanmamıştır. Bu derece farklı sonuçların nedeni SGA grupların, rastgele seçilmiş AGA gruplarla karşılaştırılması olabilir. SGA yenidoğanlar tartısı benzer AGA yenidoğanlar ile karşılaştırılırsa AGA yenidoğanlar daha az matür olacağı için, bu grubun perinatal ve postnatal mortalite ve morbiditeleri daha fazla, preterm

SGA yenidoğanların sorunları relatif olarak daha iyi saptanacaktır. Bu nedenle SGA'ların haftası benzer AGA yenidoğanlar ile karşılaştırılmasının daha uygun olacağı bildirilmektedir.

Araştırmacılar doğum kilosunu etkileyen değişkenleri başlıca sosyoekonomik, fiziksel, medikal, etnik ve antropometrik faktörler başlıkları altında toplamışlar ve bu parametrelerin bir veya bir kaç ile doğum kilosu arasındaki ilişkileri incelemişlerdir. Ancak bu faktörlerin birbirleri arasındaki yakın ilişkiler doğum kilosunu belirlemede tek bir faktörün ortaya konulmasını engellemiştir. Özellikle annenin öyküsü ve risk faktörlerini araştırmak önemlidir.

İntrauterin gelişim eğrileri ırk ve coğrafi bölgeden dolayı farklılıklar gösterir. Yüksek rakımda yaşayan ailelerin bebeklerinin deniz seviyesinde yaşayan ailelerin bebeklerinden daha küçük olduğu gösterilmiştir. Brenner ve arkadaşları Cleveland'da doğmuş siyah ve beyaz bebekleri ve Kuzey Carolina'da düşük ağırlıklı fetusları incelemişler ve ırksal farklılıklar belirlemişlerdir. Ailelerin yaşadıkları yerin coğrafi özellikleri de araştırılmalıdır. Literatüre bakıldığında, siyah anne bebeklerinin daha düşük doğum ağırlıklı ve daha erken doğduğu gözlenmektedir.(132) Siyah bebeklerdeki bu prematüritenin ve gelişme geriliğinin nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber, beyaz ve siyah kadınlar arasındaki sosyoekonomik düzey farkının, siyah kadınlarda daha fazla görülen hipertansiyon gibi hastalıkların, psikososyal farklılıkların, barınma farklılıklarının, maternal enfeksiyonların ya da bilinmeyen farklı faktörlerin etkili olabileceğinden bahsedilmektedir.(133,134)

Büyüme kısıtlılığı olan fetusların gelişimleri de postnatal çevreden etkilenmektedir. Yüksek sosyoekonomik statüye sahip ailelerin bebekleri, takipleri boyunca çok az gelişimsel problem gösterirler ancak fakir ailelerin bebeklerinin belirgin gelişimsel problemleri olmaktadır. Çalışmamıza SGA bebeklerin ailelerinin sosyodemografik özellikleri dahil edilmemiştir.

Kleinman ve Kesel veri toplama yöntemini kullanarak anne yaşı, evli olup olmama, etnik yapı, işsiz olup olmama, sigara, alkol, kafein tüketimi, uyuşturucu kullanımı, gebelik sayısı ve pasif sigara içiciliğinin preterm doğum ve SGA doğum üzerine etkilerini araştırmış ve genel olarak bu faktörlerin etkilerinden söz etmişlerdir.(135,136) Tüm bu risk faktörlerinin

bilinmesinden dolayı gebelik öncesi ve sırası takiplerinin yapılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi fetal malnutrisyonu önlemede çok önemlidir.

Maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin en düşük olduğu grup 20 –29 yaşlar arasındaki kadınlardır. Adolesan dönemdeki ve 35 yaşın üzerindeki gebelikler ise bu risklerin en yüksek olduğu gruplardır. Adölesan gebeliklerde (19 yaş ve altı) LBW, VLBW, erken preterm eylem, anemi, IUGR artarken, ileri yaştaki (35 yaş) gebeliklerde ise LBW, 4000 gr üzeri bebek, ölü doğum hızı ve perinatal mortalitede artış vardır.(137,138) Ayrıca ileri yaştaki gebelerin bebeklerinde LGA, ikiz gebelik ve kromozom anomalisi olan bebek doğurma sıklığında artış olduğu bildirilmektedir.(139) Araştırmacılar, maternal yaş ve preterm doğum arasındaki ilişkinin 20-24 yaşlar arasında en az olduğunu, 15 yaştan küçük gebeliklerde ve diğer yaş gruplarında ise fark olmadığını açıklamışlardır. (140) 16 – 19 yaş grubundaki gebelerde obstetrik riskler, maternal yaştan ziyade o çağda görülen kötü beslenme, fakirlik ve kötü sağlık koşulları gibi sosyal nedenlere bağlıdır. 15 yaş ve altındaki kadınlarda obstetrik komplikasyonlar doğrudan o yaştaki fizyolojik immatüriteye bağlıdır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar preterm doğum, SGA doğum ve preeklampsidir. 35 yaş ve üzerindeki gebeliklerde, pek çok kronik hastalığın yaş ilerledikçe ortaya çıkması nedeniyle yaşlı gebelerde medikal komplikasyonlar oldukça sık görülür. Kronik hipertansiyon yaklaşık 6 kat, diabet 2 – 3 kat, gestasyonel diabet 2 kat, ablasyo plasenta 8 kat artar. Spontan abortus riski 4 kat, ektopik gebelik riski 3,5 kat artmıştır. Ertogan ve arkadaşları ortalama anne yaşını 24.2 ve ortalama bebek doğum ağırlığını 3305 gram bulmuşlar; anne yaşı ve bebek doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi regresyon analizi ile incelediklerinde anlamlı ilişki saptamışlardır. ($p<0.05$) Dougherty ve Jones bu etkiyi 18-20 yaş grubu annelerin 89 gram daha az, 36 yaş ve üzeri annelerin 124 gram daha ağır bebekler doğurduklarını vurgularken, Viegos yaştan doğum ağırlığı üzerine etkisinin değişken olduğunu genç ve yaşlı annelerin orta yaş grubundaki annelerden daha hafif bebekler doğurduklarını, optimal yaştan 28 olduğunu bildirmektedir. Yirmi yaşlarında –50 gram, 30 yaşlarında +10 gram, 40 yaşlarında –11 gram olarak yaş doğum ağırlığını ekilemektedir.

Çalışmamızda ise SGA bebeklerin anneleri ve kontrol grubu arasında yaş düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır.($p>0.5$) SGA bebeklerin annelerinde yaş ortalaması 27,98 , kontrol grubundaki annelerin yaş ortalaması 28,1 dir. 20 yaş altında SGA grupta 7 , 35 yaş ve üzeri de 13 anne saptanmış, 15 yaşın altında anneye

rastlanmamıştır. Kontrol grubunda ise sadece 1 anne 35 yaş üzeridir. Bu da bu parametrelerin kendi popülasyonumuz için önemli bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir.(143)

Annenin bebeğe hazırladığı intrauterin yaşam koşullarının rolü Thomson tarafından değerlendirilmiş ve değişik kalorili diyetlerin doğum ağırlığına etkisi belirtilmiştir. Az beslenmiş annelerden doğan bebeklerin fetal malnütrisyon sonucu ortalama doğum ağırlığı 2327 gram, iyi beslenmiş annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3665 gram bulunmuştur. Çalışmamızda SGA bebek anneleri ve kontrol grubu arasında fetal malnütrisyon karşılaştırıldığında SGA bebek annelerinde %4,5 fetal malnütrisyon saptanırken kontrol grubunda fatal malnütrisyona saptanmamıştır.

WHO 'nun verilerine göre gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %20'si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerdeki kadınların yaklaşık %9'u sigara içmektedir. Bu kadınların çoğu sigara içmeye gebe kaldıklarında da devam etmektedirler. Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi'ne göre, şuanda Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların en azından %11'i gebeliklerinde sigara içmektedirler.(144) Anders ve Day, 2000 yılındaki yayınlarında gebelikte kadınların %15-20'sinin sigara içtiğini bildirmişlerdir.(146) Ananth ve arkadaşlarının 61,667 gebe kadını içeren prospektif çalışmalarında, sigara içme oranını %33 olarak bulmuşlardır.(145) Gomez ve arkadaşları ise Fransa'daki gebe popülasyonundaki sigara içim oranını %25,1 olarak vermişlerdir.(147) Nakamura ve arkadaşları da gebelikte pasif sigara içimi oranını %35,9 olarak vermiştir.(148) Düşük doğum ağırlığı; doğumdan önceki yetersiz büyümeye, erken doğuma veya her ikisinin kombinasyonuna bağlı olarak gelişebilir. Sigara içiminin preterm doğumların %15'inden, düşük doğum ağırlıklı infantların %20-30'undan ve tüm perinatal mortalitede %50'lik bir artıştan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Sigara içiminin fetal büyümeyi yavaşlattığı uzun zamandan beri bilinmektedir.(146) Doğum ağırlığındaki düşüş, sigara içimi arttıkça artmaktadır ancak aralarındaki ilişki lineer değildir.(149) Sigara içimine bağlı olarak IUGR veya SGA gelişmese bile, yani yenidoğan gestasyonel yaşı ile uyumlu bir doğum tartısına sahip olduğunda bile, aynı gestasyonel yaştaki sigara içimine maruz kalmamış yenidoğanlardan doğum ağırlığına göre daha hafif olacağı bildirilmektedir.(150,151) Aktif sigara içimi kadar pasif sigara içiminin de yenidoğanın doğum ağırlığını etkilediği bildirilmektedir. Wang ve arkadaşlarının araştırmasına göre gebelik boyunca sigara içiminin doğum ağırlığında ortalama 377 gr.lık bir düşüşle ilişkili

olduğu sonucuna varılmıştır. Haddow ve arkadaşları ise bu düşüşü 441 gr olarak bildirmişlerdir.(149,150) Çalışmamızda ise sigara kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Çalışma grubunun %31,8'i yani 35 annenin sigara kullandığı tespit edilmişken kontrol grubunda 26 anne yani %23,6'sında sigara kullanımı saptanmıştır. Bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ancak sigara içen gebelerin SGA bebek doğurma riskinde 1,5 kat artış olduğu saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınlarda sigara içme oranının daha fazla olması ile açıklanabilir. Çalışmamıza pasif içicilik dahil edilmemiştir.

İtalya'da yapılan bir çalışmada, hamilelikte alkol ve kafein kullanımının SGA doğum üzerine etkisi araştırılmış ve kafein kullanımı ile SGA doğum arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, günde 1 veya 2 duble alkol alımının SGA doğum riskini etkilemediği fakat 3 duble veya daha fazla alkol alımının riski artırdığı görülmüştür.(152,153) Çalışmamızda kafein kullanımı sorgulanmamış, alkol kullanan anneye rastlanmamıştır. Bu da ülkemiz için beklenen bir sonuç olmuştur.

İlk doğumlar sonrakilere göre daha risklidir. Parite ile doğum ağırlığı arasında doğrudan bir ilişki olduğu ve parite arttıkça doğum kilosunun arttığı, ancak doğum sayısı beşin üstüne çıktıktan sonra bebek doğum ağırlığının aksine düşme gösterdiği belirlenmiştir.(154) Parite arttıkça doğum kilosunun artması anne organizmasının gebeliğe adaptasyonu ile açıklanabilir. Fakat çalışmamızda SGA ve kontrol grupları arasında parite ortalamaları açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır.

Önceki gebelik öyküleri de daha sonraki gebeliklere ışık tutabilir. Çalışmamızdaki bebeklerin annelerine SGA doğum öyküsü sorulmuş %10,9'unda yani 12 annede sga doğurma öyküsü tesbit edilmiş olup anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamıştır. Ancak SGA bebek doğuran annelerin tekrar SGA bebek doğurma riski 2,57 kat artmış olarak bulunmuştur. Literatürde de bu yönde sonuçlar bulunmakta ve önceki SGA doğum hikayesi artık bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Son yıllarda ileri yaş gebeliklerindeki artış ve üremeye yardımcı yöntemlerin yaygınlaşması sonucu çoğul gebelik sayısında belirgin yükselme olmuştur. İnfertilite tedavileri (IVF, ICSI, IUI gibi) çoğul gebelik riskini %20 –25 oranında artırmaktadır. Çoğul gebeliklerin insidansındaki belirgin artış ciddi feto – maternal problemleri

beraberinde getirmektedir. Bu problemler dışında maternal psikolojik sorunlar artmakta, anne – çocuk ilişkisinde güçlükler yaşanmakta, finansal sorunlar ile sağlık ve sosyal servislerinden yardım istemi artmakta, özellikle eğitsel, davranışsal ve emosyonel alanlarda sorunlar giderek büyümektedir. İkiz gebelikler popülasyonda tüm gebeliklerin % 2,5'ini oluşturmaya karşın, perinatal mortalitenin % 12,6'dan sorumludur. Günümüzde çoğul gebelikler ile ilgili en önemli sorun prematüre doğumdur. Prematüre doğumlar, neonatal morbiditenin en önemli nedenidir. İkiz gebeliklerin %35 –40'ı erken doğumla sonuçlanır ve morbiditeyle birlikte mortalite artışına da neden olur. Joseph ve ark. yaptıkları çalışmada ikiz gebeliklerin % 58'i 37. Gebelik haftası; % 11,9'u 34. gebelik haftasından önce doğmaktadır. Çalışmada 32. Gebelik haftasından önceki doğumlar, tüm canlı doğumların %1 kısmını oluştururken uzun dönem nörolojik morbiditenin %50'den, neonatal mortalitenin % 60'dan sorumlu tutulmuştur. Çalışmamızda SGA açısından bebeğin tekiz ve ikiz olmasına göre gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$) Ancak çalışma grubunda bebeklerin ikiz olma oranı %1,8 iken kontrol grubundaki bebeklerin tamamı tekizdir. Üçüz bebekler açısından anlamlı farklılık bulunmamış; kontrol grubunda üçüz gebelik hiç yokken SGA grupta 1(%0,9) annede üçüz gebeliğe rastlanmıştır.

Maternal kronik hastalıklar ve özellikle kronik hipertansiyon, özellikle SGA ve preterm doğumlarda perinatal mortalitenin artması ile ilişkili bulunmuştur. Kronik hipertansiyonlu gebelerde SGA bebek doğurma oranı normal popülasyona göre artmış iken preterm doğum ve perinatal mortalite oranlarında fark görülmemiştir.(161) Bilindiği gibi IUGR hipertansif hastalıklarla ilişkilidir. Hipertansif hastalığı olan gebelerin çocuklarında IUGR oranı çalışmalar sonucunda % 45.4 olarak bulunmuştur.(162) Hipertansif hastalıklar SGA infant doğumlarının en önemli risk faktörlerinden biri olup SGA riskinin hipertansiyon varlığında 2.9 kez, preeklampsik gebelerde ise 18.7 kez arttığı, atfedilen riskin ise % 28.4 olduğu bildirilmiştir. İsrail den Grisaru ve arkadaşları 1998- 2002 yılları arasında yaptıkları çalışmada gruplar arasında HT açısından bir fark olmadığını fakat SGA bebek sahibi olan hipertansif annelerin daha önce SGA bebek sahibi olma oranının anlamlı derecede yüksek olduğunu, bunun da fetal büyüme faktörlerinin HT nedeniyle etkilenmesiyle ilgili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda kronik HT ile ilgili çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ancak SGA bebek annelerinde HT sıklığı 6,4 kat artmış olarak bulunmuştur.

Hadders ve ark. term ve preterm SGA ile AGA yenidoğanları karşılaştırdıkları çalışmada, SGA'nın term SGA'da %19, preterm SGA'da %59 oranında preeklampsiyile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Aynı çalışmada olguların çoğunda SGA'nın nedeni tespit edilememiştir. Ley ve ark. ise AGA gruptaki annelerde preeklampsiyi %8, SGA gruptaki annelerde ise %44,4 oranında saptayarak, SGA grupta anlamlı fark tespit etmişlerdir. Yine İtalya'da yapılan bir çalışmada SGA yenidoğanların annelerinde preeklampsisi oranı (%44) diğer iki kontrol grubuna göre (%16) belirgin yüksek bulunmuştur.(167) Anne yaşı, parite, annede kronik hastalık, enfeksiyon, önceki SGA doğum öyküsü ve preeklampsisi değişkenlerinin SGA oluşumuna etkilerini belirlemek amacıyla yapılan stepwise lojistik regresyon analizi sonucunda, yalnızca preeklampsinin SGA gelişimini 4 kat arttırdığı, diğer değişkenlerin etkili olmadığı bulunmuştur.(168) Çalışmamızda preeklampsisi varlığına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.($p<0.05$) Çalışma grubundaki olguların % 25,5'inde preeklampsisi görülürken; kontrol grubundaki hiçbir olguda preeklampsisi görülmemiştir.

Intrauterin gelişme geriliğinin diyabetik olmayan gebeliklerde % 3-7, diyabetik gebeliklerde ise % 20 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Hücre bölünmesinin bozulması ve sayısının azalması simetrik büyüme geriliğine neden olur. Damar hastalığı olan (D-F sınıfı) gebe diyabetiklerde büyüme geriliği umbilikal kan akımının azalmasına bağlıdır. Çalışmamızda ise gestasyonel diyabet varlığına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmaktadır.($p<0.05$) SGA bebeklerin annelerinde %6,4 diyabet saptanmıştır.

Intrauterin dönemde idrar yapımı ilk kez 11. Gebelik haftasında başlar ve amniyotik sıvıya karışır. Gebeliğin ikinci yarısından itibaren amniyos sıvısının büyük bir kısmını fetal idrar oluşturur. Bu nedenle idrar oluşumunu ya da amniyos kesesine idrarın girmesini engelleyecek herhangi bir patoloji oligohidramniyoz ile sonuçlanır. Fetal üriner sistem anomalileri sonucu gelişen oligohidramniyoz renal fonksiyonların ağır derecede bozuk olduğuna işaret eder. Renal patolojiler dışında oligohidramniyozun diğer nedenleri ise konjenital anomaliler, intrauterin hipoksi, postterm gestasyon, maternal dehidratasyon, maternal diyabet, monokorionik ikiz gebelik, erken membran rüptürüdür. Chauhan ve ark. 18 çalışmayı değerlendirdikleri meta analizde antepartum ya da intrapartum saptanan oligohidramniyozlu gebelerde fetal distres nedeniyle sezaryen doğum, asfiksi ve SGA riskinin artmış olduğu saptanmıştır. Casey ve ark. > 34 hafta 6,423 gebede yaptıkları çalışmada ise oligohidramniyoz oranının % 2.3 olduğunu ve oligohidramniyoz ile ölü

doğum, fetal monitörde bozulma, yoğun bakıma yatış, ve neonatal mortalite ve SGA doğum arasında ilişki olduğunu bildirmektedir. Amniyos sıvısı anormalliği olan bebekler ile amniyos sıvısı normal olan yenidoğanların karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada ise, oligohidramnioslu gebeliklerde ebeveyn yaşının ileri, spontan abortus ve kromozom anomalilerinin daha fazla olduğu, ayrıca oligohidramniosun intrauterin ölüm, sezaryen doğum, prematürelilik, düşük doğum tartısı, düşük apgar skoru, mekonyumla boyanma ve yoğun bakım ihtiyacı ile ilişkili olduğu saptanmıştır ancak oligohidramniyozun perinatal morbidite ve doğum şeklini etkilemediğini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Ülkemizde Koyuncu ve ark.'nın yaptığı çalışmada oligohidramniyozlu vakalarda perinatal morbidite artışı yanında sezaryen ve SGA doğum oranının da anlamlı olarak arttığı bildirilmektedir. Ayrıca oligohidramniyozu olan vakalarda prenatal ve postnatal dönemde renal anomalilerin aranması unutulmamalıdır. Çalışmamızda SGA lı bebeklerin annelerinde 55 (%50) olguda oligohidramniyoz; kontrol grubunda ise 1 (%0,9) olguda oligohidramniyoz saptanmış, anhidramniyoz gözlenmemiştir. Oligohidramniyoz varlığına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.($p<0.05$).

Tahmini gebelik yaşının hesaplanmasında gebenin son adet tarihi (SAT) esas alındı. SAT şüpheli olan gebelerin bebeklerinde Dubowitz ve Modifiye Ballard skorumla sistemi ile tahmini gebelik yaşı hesaplandı. Böyle metodlarla tahmin edilen gebelik yaşı 38-42 haftalık bebeklere ağırlıkları 10.persentilin altında ise term SGA tanısı konur. (165) Çalışmamızdaki SGA olguların SAT'a ve Dubowitz ve Ballard skorumla sistemine göre gestasyon haftasının 38-42 haftalar arasında olduğu saptanmıştır. Bu SGA bebeklerin doğum kilosu, doğum boyu ve baş çevresi kontrol grubu olgularından istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur.($p=0.0001$) SGA bebeklerin doğum kilo ortalamaları 2272,45gr, boyu 48,33cm,baş çevresi 33,84cm; kontrol grubundaki bebeklerin doğum kilo ortalamaları 3110,55gr, boyu 49,29cm, baş çevresi 34,56cm dir.

Kız bebeklerin doğum ağırlıkları erkeklerden ortalama 118-121 gram daha az olarak bildirilmektedir. Erkek bebeklerin doğum ağırlıkları kızlardan 150-200 gram daha fazladır. Bu farklılık paternal Y kromozomunun etkisi ile veya gebeliğin ikinci yarısında erkek testisinden salgılanan testosteron ile açıklanmaya çalışılmıştır. Kramer, kız cinsiyetin SGA riskini %20 arttırdığını bildirmiştir Kızlar 2,5 kat daha fazla IUGR riskine sahipken, pretematüre doğum riskinde farklılık yoktur. Çalışmamızda SGA açısından bebeğin cinsiyetine göre çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel farklılık

bulunmuştur. ($p=0,028$) her iki grupta da kız cinsiyette doğum sayısı fazla olmakla birlikte SGA bebeklerde bu sayı belirgin yüksektir. Her iki grupta da normal spontan doğum(NSD) oranı yüksektir. (SGA grubunda %77,3, kontrol grubunda %70)

Çalışmamızda SGA'ya neden olabilecek intrauterin TORCH enfeksiyonları ve kromozom anomalileri de araştırıldı ve 1(%0,9) SGA bebekte kromozom anomalisi, 2(%1,8) SGA bebekte intrauterin TORCH enfeksiyonu tespit edildi.



VI. ÖZET

Term SGA bebeklerde prenatal, natal ve postnatal komplikasyonlar daha fazla görüldüğü için bu bebeklerin takibi önem taşımaktadır. sga doğuma neden olan modifiye edilebilen ve edilemeyen risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörlerinin saptanıp ortadan kaldırılması perinatal mortalite ve morbiditeyi azaltacaktır. Biz bu çalışmamız ile SGA doğuma neden olabilecek anneye ait risk faktörlerini, SGA bebeklerin doğum oranlarını ve doğum sonrasında karşılaşılabileceği problemleri araştırdık.

Bu çalışmada; doğum tartısı 2500 gr altında olan 110 hasta ile çalışma grubu, doğum tartısı 2500 gr üzeri ile 4000 gr arasında olan 110 hasta ile de kontrol grubu oluşturuldu. Hastanemizde bir yıl boyunca doğan ve anneleri çalışmaya katılmayı kabul eden bebeklerin değerlendirilmesi ve anne ile ilgili parametreler anneler ile yüz yüze görüşülerek kaydedildi.

Çalışmamızda SGA grupta anne yaşı ortalaması $27,98 \pm 5,81$, kontrol grubunda ise $28,1 \pm 5,26$ olarak bulduk. SGA bebek için ileri anne yaşının anlamlı bir risk oluşturduğunu saptamadık.

Çalışmamızda SGA grupta %67,3 yani 74 kız bebek, kontrol grubunda ise %52,7 yani 58 kız bebek saptandı. Bu sonuç ile kız cinsiyetin SGA doğum için anlamlı risk faktörü olduğunu saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta doğum ağırlığı $2272,45 \text{ gr} \pm 132,35 \text{ gr}$, kontrol grubunda ise $3310,55 \text{ gr} \pm 349,58 \text{ gr}$ saptadık. Bu sonuç ile SGA doğumda doğum ağırlığının anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta doğum boyu ortalamaları $48,33 \pm 0,84 \text{ cm}$, kontrol grubunda ise $49,29 \pm 0,81 \text{ cm}$ saptadık. Bu sonuç ile SGA doğumda doğum boyunun anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta baş çevresi ortalamaları $33,84 \pm 0,85 \text{ cm}$, kontrol grubunda ise $34,56 \pm 0,43 \text{ cm}$ saptadık. Bu sonuç ile SGA doğumda baş çevresinin anlamlı derecede düşük olduğunu saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta ortalama parite $1,74 \pm 1$, kontrol grubunda ise $1,6 \pm 0,96$ idi. Bu sonuç ile multiparitenin SGA bebek için anlamlı derecede risk oluşturduğunu saptamadık.

SGA grup annelerinde oligohidramnios ve preeklmps kontrol grubu annelerinden anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu sonuç ile SGA doğuma neden olan risk faktörleri içerisinde oligohidramnios ve preeklampsinin önemli bir yeri olduğunu saptadık.

Çalışmamızda; solunum problemleri açısından karşılaştırıldıklarında, SGA grup ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte RDS gelişme riskinin SGA bebeklerde 2,57 kat artmış olduğunu saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta %8,2 yani 9 hastada, kontrol grubunda %1,8 yani 2 hastada hipoglisemi saptadık. Bu bulgular ile SGA bebekte hipoglisemi gelişme riskinin 18,55 kat arttığını saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta %7,3 yani 8 hastada, kontrol grubunda %1,8 yani 2 hastada polistemi saptadık. Bu bulgular ile SGA bebekte polistemi gelişme riskinin 9,19 kat arttığını saptadık.

Çalışmamızda gruplar arasında beslenme problemi gelişme riski açısından anlamlı farklılık saptamadık ancak SGA grupta beslenme problemi gelişme riskini 4,23 kat artmış olarak saptadık.

Çalışmamızda SGA grupta konvülsiyon gelişme riskini 3,2 kat, hipokalsemi riskini 7,19 kat artmış olarak saptadık.

Sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptamadık. Fakat SGA grubundaki annelerin sigara kullanma yüzdesi daha fazla idi.

Annenin kronik hastalığının etkisi incelendiğinde özellikle diyabeti olan annelerin ve hipertansiyonu olan annelerin SGA grubunda daha fazla olduğunu saptadık.

Saptadığımız bu sonuçlar çerçevesinde SGA doğum artmış morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. intrauterin büyüme geriliği şüphesi olan gebeliklerdeki prenatal takip, doğum eyleminin yakın takibi ve postnatal SGA bebeklerde gelişebilecek komplikasyonlar

açısından dikkatli olunmalıdır. Sonuç olarak SGA doğum riskleri konusunda sağlık çalışanları eğitilmeli ve ailelere gerekli bilgiler verilerek bu bebekler yakın takip edilmelidir.

Ülkemizde SGA doğumların önlenmesi amacıyla hem eğitim hem de hizmet konularında geniş kapsamlı ve katılımlı girişimlere ihtiyaç olduğu gözlenmektedir.

VII. KAYNAKLAR

1. King A: Unexplained fetal growth retardation: What is the cause? Arch Dis Child 70: 225, 1994
2. Knopp RH, Bonet B, Lasuncion MA, et al: Lipoprotein metabolism in pregnancy. in Perinatal Biochemistry.(Ed)Herrera E, Knopp RH, 1992, 19- 54
3. Türk pediatri arşivi 1995,cilt 30,sayı 2 84- 89
- 4.Güncel pediatri dergisi 2004; 2 73- 79
5. Cebeci DS, Kalaycı G, Çalı Ş, Kalaça S, Hayran O. Prematürite ve gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlıklılığını etkileyen faktörler. PTT Hastanesi Tıp Dergisi 1997;19: 58.
6. Çetinkaya F, Aydın T, Günay O. Maternal yaş ve paritenin perinatal etkileri: Bir doğumevi deneyimi. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni 1998; 7: 1548.
7. Diaz LM, Dinsmoor MJ, Lin PY. Preventable risk factors for the delivery of very low birth weight infants in Richmond, Virginia. Prim Care Update/Gyns 2001; 8: 14.
8. Öztürk A, Günay O. Kayseri Doğumevi Hastanesi'nde doğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı sıklığı ve etkileyen faktörler. Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2000; 9: 237
9. Örs R, Dilmen U. Fetal fizyoloji. içerisinde: Kışnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Güneş kitabevi Ankara- 1996, 205-213

10. Di Giacomo JE: Placental-fetal glucose exchange and placental glucose consumption in pregnant sheep. *Am J Physiol* 258 (Endocrinol Metab 21): E360, 1990.
11. Varol FG, Saygın NC. Fetal büyüme. içerisinde: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. MN medikal Nobel Ankara- 2001, 1040- 1054
12. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C ed. *Textbook of Neonatology*. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone. 1992:317.
13. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 5th Edition. St. Louis: Mosby Year Book. 1992:149
14. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Fetal Büyüme Bozuklukları*. In: *Williams Doğum Bilgisi Cilt 1*. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 29: 744 -764
15. Lin CC, Santolaya-Forgas J: Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 1044- 55
16. Ashmead GG, et al: Maternal-fetal substrate relationship in the third trimester in human pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 35: 18, 1993.
17. Leturgue A: Fetal glucose utilization in response to maternal starvation and acute hyperketonemia, *Am J Physiol* 256 (Endocrinol Metab 19): E 699;1989
18. Reece EA: The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors, *Obstet Gynecol* 84:88,1994
19. Gabriel R: Alteration of epidermal growth factor receptor in placental membranes of smokers: relationship with intrauterine growth retardation, *Am J Obstet Gynecol* 170:838, 1994

20. Behrman RE, Shiono PH.: Neonatal Risk Factors: Preterm, Low Birth Weight, and small for Gestational Age. in Fanaroff AA, Martin RJ (eds): Behrman's Neonatal Perinatal Medicine, 6th. ed. 1997, p3- 12.
21. Wollmann HA: Intrauterine growth restriction: definition and etiology. Horm Res. 49 Suppl 2: 1- 6; 1998
22. Lubchenco LO: Intrauterine growth as estimated from live-born birthweight data at 24 to 42 weeks of gestation. Pediatrics 32: 793- 80, 1963
23. Fanaroff AA: Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12 1997;Page 203-237
24. Sanderson DA: The individualised birthweight ratio: a new method of identifying intrauterine growth retardation, Br. J. Obstet Gynecol 81: 1029, 1993
25. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. içerisinde: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara- 2001, 625-652.
26. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu preeklampsi-eklampsi içerisinde: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara- 2001, 661-675
27. Fernandez Jonusas S, Ceriani Cernadas JM. The effects of arterial hypertension during pregnancy on birth weight, intrauterine growth retardation and neonatal evolution. A matched case-control study. An Esp Pediatr. 1999; 50(1):52- 6.
28. Odegard RA, Vatten LJ, Nilsen ST, Salvesen KA, Austgulen R. Preeclampsia and fetal growth. Obstet Gynecol. 2000; 96(6):950- 5.
29. Crouse DT, Cassady G, The Small-for Gestational Age Infant. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. Neonatology: Pathophysiology and management of the Newborn. 4th. ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994:369- 398.

30. Julkunen H, Jouhikainen T, Kaaja R, et al. Fetal outcome in lupus pregnancy: a retrospective case control study of 242 pregnancies in 112 patients. *Lupus* 2:125, 1993
31. Peters DA. Effects of maternal stress during different gestational periods on the serotonergic system in adult rat offspring. *Pharmacol Biochem Behav.* 1988; 31(4):839-43.
121. Padmanabhan R, Shafiullah M. Effect of maternal diabetes and ethanol interactions on embryo development in the mouse. *Mol Cell Biochem.* 2004; 261(1- 2):43- 56.
32. Gambling L, Charania Z, Hannah L, Antipatis C, Lea RG, McArdle HJ. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat. *Biol Reprod.* 2002;66(2):516- 23.
34. Witter F.R., Luke B., The effect of maternal height on birth weight and birth length, *Early human development*, 1991; 25(3): 181-186
35. Neyzi Olcay, *Pediatric 1. cilt, 3. baskı, Nobel*, 2002, 326- 340
36. Taner J.M. *Fetus into man*, Second edition, Castlemead Publications, 1989; 118- 136
37. Bağcı A. Tülay, *Yenidoğan sağlıklı bebeklerde doğumda ve ilk bir yıldaki boy uzunlukları ile anne-baba boyları arasındaki ilişki ve bebeklerin büyüme ve gelişmelerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi*, *Epidemiyoloji bilim uzmanlığı tezi*, Ankara, 1996
38. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Supp* 1997;423; 193- 5.
39. Shapiro C, Sutija VG, Bush J. Effect of maternal weight gain on infant birth weight. *J Perinat Med.* 2000;28(6):428- 31.
40. Kültürsay N. *Beslenmenin ileri yaşlara etkisi*, *Yenidoğan Sunumu*, 39. Türk Pediatric Kongresi, Kapadokya, 2003
41. Wittenberg J- VP. Psychiatric considerations in premature birth. *Can J Psychiatry*, 1990; 35: 734- 740
42. Grant U.P. (Unicef Genel Direktörü), *Dünya Çocuklarının durumu*, Unicef, 1991

43. Yörükoğlu A., Akşit A., Yalçın K., Aras E., Yuva Çocuklarında ruh ve beden gelişmesinin özellikleri, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1968; 11: 70
44. Dewith SJ, Sparks JW, Swark PB, Physical growth of low birthweight infants in the first year of life; Impact of maternal behaviours. Early Hum Dev. 1997 Jan 3; 47(1): 19- 34
45. Atasü T, Benian A. Bağımlılık yapan maddelerin fetusa etkileri. içerisinde: Atasü T. Gebelikte fetusa ve yenidoğana zararlı etkenler. 2. baskı. Nobel tıp kitapçıları Ankara-2000, 461- 476
46. Blomberg S. Influence of maternal distress during pregnancy on postnatal development. Acta Psychiatr Scand. 1980; 62(5):405- 17.
46. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. BMJ. 1995, 26;311(7004):531- 5.
47. Sjöström K, Valentin L, Thelin T, Marsal K. Maternal anxiety in late pregnancy: effect on fetal movements and fetal heart rate. Early Hum Dev. 2002; 67(1- 2):87- 100
48. Selvaggi L, Diaferia A, Loizzi P, Bettocchi S, Calia C, Moretti A, et al. Effect of maternal anxiety (unrest) on the health status of the fetus. Zentralbl Gynakol.
49. Desdicioğlu, Fetal büyüme ve maternal faktörler S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2006;13(2)/ 47- 54 1984;106(23):1528- 35.
50. Vaido AI, Shiryaeva NV, Vshivtseva VV. Effect of prenatal stress on proliferative activity and chromosome aberrations in embryo brain in rats with different excitability of the nervous system. Bull Exp Biol Med. 2000; 129(4):380- 2.
51. Meadows N, Ruse W, Keeling PW, et al. Peripheral blood leucocyte zinc depletion in babies with intrauterine growth retardation. Archives of Disease in Childhood. 1983; 58: 807- 9.
52. Simmer K, Iles CA, Slavin B, et al. Maternal nutrition and intrauterine growth retardation. Hum Nutr Clin Nutr 1987; 41(3):193- 7

53. Kliegmann RM. İntrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant(6. ed). Mosby Year Book, St Louis. 1997:203- 240
54. Rosett HL, Weiner L, Lee A, et al. Patterns of alcohol consumption and fetal development. Obstet Gynecol 1983; 61: 539- 46.
55. Castro LC, Azen C, Hobel CJ, Platt LD. Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. Obstet Gynecol 1993; 81(3):396- 401.
57. Soy A., Aslan M., Gebelikte sigara kullanımının yenidoğan üzerine etkileri, Zeynep Kamil kadın ve çocuk hastalıkları eğitim hastanesi, İstanbul, 2005
58. H. William Toesch, Roberta A. Ballard, Christine A. Gleason, Avery's diseases of the newborn. 8 th edition, Elsevier sounders, 2005; 4: 139- 146
59. Kitawaki J, Inoue S, Tamura T, et al.: Cigarette [smoking](#) during [pregnancy](#) lowers aromatase cytochrome P-450 in the human placenta. J Steroid Biochem Mol Biol. 45(6):485- 91; 1993
60. Klesges LM, Murray DM, Brown JE, et al.: Relations of cigarette [smoking](#) and dietary antioxidants with placental calcification. Am J Epidemiol. 15;147 (2):127- 35; 1998
61. Kaufmann P, Castellucci M: Obstetrical and Gynecological pathology. Fox H (ed) Vol:2, 4th ed. Chapter 46, 1995
62. Khong TY, de Wolf F, Robertson WB, Brosens I: Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by preeclampsia and by small-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynecol. 93: 1049-1059; 1986
63. Pastrakuljic A, Schwartz R, Simone C et al.: Transplacental Transfer And Biotransformation Studies Of Nicotine In The Human Placental Cotyledon Perfused In Vltro. Life Sciences, 63(24), 2333- 2342; 1998
64. Hay WW Jr: Current topic: Metabolic interrelationships of placenta and fetus: Placenta. 16, 19- 30; 1995

65. Holzman IR: Ammonia production by the pregnant uterus. Proceedings of the Society for Experimental biology and Medicine.; 156,27-30; 1977
66. Fanaroff AA: Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12.1997;Page 203-237
67. Salafia C, Shiverick K: Cigarette smoking and pregnancy II: vascular effects. Placenta. 20(4):273- 9; 1999
68. Winer N, Hamidou M, El Kouri D, Philippe HJ: Maternal and obstetrical risk factors of placental vascular pathology. Ann Med Interne 154(5- 6):316- 24; 2003
69. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In Mishell DR, Goodwin M,Brenner PF, eds. Management of common problems in obstetrics and gynecology. Fourth edition.Blackwell Publishing,Los Angeles:2002:112-119
70. Bronses IA. Morphological changes in uteroplacental bed, in pregnancy hypertension Clin. Obstet gynecol . 1977;4: 573- 93
- 71.Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WN, Low JA. The clinical prediction of intrauterine growth retardation Am J Obstet Gynecol 1979 133:281- 6
72. Nylund L, Lunell NO, Lewander R, et al. Uteroplacental blood flow index in İntrauterin growth retardation of fetal or maternal origin. Br J Obstet Gynecol 1983; 90: 16- 20.
73. Kılıç İ. Koçak G. Yalçın B. Büyüme geriliğinin sekonder nedenleri, Katkı pediatri dergisi, 1994(5); 394- 399
74. Nagey DA, Viscardi RM. Retarded intrauterine growth. In: Pomerance JJ, Richardson CJ. Neonatology for the Clinician. 1st Edition. Connecticut. Appleton & Lange Simon & Shunter Business and Professional Group 1993;83
75. Shi Wu, Robert L. Goldenberg, IUGR and preterm delivery: Prenatal risk factors in a indigent population, Am J Obstet. Gynecol., 1990; 162(1): 213-8

76. Kramer MS. Determinants of low birth weight: Methodological assesment and metoanalysis. Bull WHO 1987; 65: 663- 757
77. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer JDA. Prediction of small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best?Obstet Gynecol 1992;80:1030
- 78.Combs CA, Jaekle RK, Rosenn B, et al. Sonographic estimation of fetal weight based on model of fetal volume. Obstet Gynecol 82: 365, 1993
79. Gardosi J,Chang A,Kalyan B,Sahota D,Symonds EM. Customized antenetal growth charts. Lancet 339:303,1992
80. Seeds JW. İmpaired fetal growth: Definition and clinical diagnosis.Obstet Gynecol 64:303,1984
81. Dağoğlu T, Ovalı F, Samancı N. Neonatoloji: Yenidoğanın Muayenesi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000; 119,181- 188.
82. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri Cilt 1: Yenidoğan Hastalıkları. İntrauterin büyüme geriliği. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002;7(4); 338- 340.
83. Nelson W. Nelson Textbook of Pediatrics, 16.th ed., Sounders com., 2000; 93: 474-485
84. Dağoğlu T. Ovalı T. Samancı N. Neonatoloji, Nobel tıp kitabevi, 2000; 15: 119- 132
85. Mathews DD. Maternal assessment of fetal activity in small for dates infants. Obstet Gynecol 1975; 45: 488- 93.
86. Manning FA: Intrauterine growth retardation: In: Fetal Medicine. Principlesand practice. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1995:317.
87. Snijders RJ, Nicolaides KH: Fetal biometry at 14 to 40 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 1994; 4: 34- 48.
88. Deter RL, Nazar R, Milner LL: Modified neonatal growth assessment score: A multivariate approach to the detection of intrauterine growth retardation in the neonate. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6: 400.

89. Roquer JM, Figueras J, Botet F, Jimenez R. Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy. *ACTA paediatr* 83:118, 1995
90. Patterson RM, Prihoda TJ, Pouliot MR. Sonographic fluid measurements and fetal growth retardation: a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(6):1406- 10.
91. Sher G, Statland BE, Knutzen VK. Identifying the small for gestational age fetus on the basis of enhanced surfactant production. *Obstet Gynecol* 1983; 61:13- 15.
92. Gross TL, Sokol RJ, Wilson MV, et al. Amniotic fluid phosphatidylglycerol: a potentially useful predictor of intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 277.
93. Çıray FC. Fetal Malnütrisyonun Klinik Skorlaması. Yayınlanmamış Uzmanlık Tezi. Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Çocuk Kliniği. İstanbul: 1997.
94. Salafia CM, Silberman L, Herrera NE, et al. Placental pathology at term associated with elevated midtrimester maternal serum alpha-fetoprotein concentration. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1064.
95. Crosby WM, Metcalf J, Costiloe JP, et al. Fetal Malnutrition: an appraisal of correlated factors. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 22- 31
96. Metcalf J, Costiloe P, Crosby WM. Smoking in pregnancy: relation of birthweight to maternal plasma carotene and cholesterol levels. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 302.
97. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(4): 996- 1001.
98. Economides DL, Nicolaides KH, Gahl WA, Bernardini I, Evans MI. Plasma amino acids in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161(5):1219- 27.
99. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:1262- 1270

100. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1970; 77: 1-10.79 Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C.
101. Ballard JL, Novak KK, Driver M. A simplified score for assessment of fetal maturation of newly born infants. *J Pediatr* 1979; 95: 769- 74.
102. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers – Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119(3):417- 23.
103. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403- 8.
104. Verhaeghe J, VanBree R, VanHerck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA: C-peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein- 1 in 74 umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 89.
105. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A Standart of fetal growth for the United States of America. *Am J of Gynecol* 1976; 126:555- 64.
106. Deter RL, Hadlock FP, Harrist RB. Evaluation of the fetal growth and the detection of intrauterine growth retardation. In: Cullen PW, ed. *Ultrasonography in obstetrics and gynecology*. Philadelphia: WB Saunders 1983: 113.
107. Drossou V, Diamanti E, Noutsia H, Konstantinidis T, Katsougiannopoulos V. Accuracy of anthropometric measurements in predicting symptomatic SGA and LGA neonates. *Acta Paediatr Scand* 1995; 84: 1- 5.
108. Weiner CP, Robinson D. Sonographic diagnosis of intrauterine growth retardation using the postnatal ponderal index and the crown-heel length as standards of diagnosis. *Am J Perinatol* 1989; 6(4):380- 3.

109. Zilianti M, Fernandez S, Azuaga A, Jorgez C, Severi FM, Colosi E. Ultrasound evaluation of the distal femoral epiphyseal ossification center as a screening test for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 361- 4.
110. Georgieff MK, Sasanow SR, Chockalingam UM, Pereira GR. A comparison of the midarm circumference/head circumference ratio and ponderal index for the evaluation of newborn infants after abnormal intrauterine growth. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77(2): 214- 9.
111. Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GR. Mid-arm circumference and midarm/ head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *J Pediatr* 1986; 109(2):311- 5.
112. Excler JL, Sann L, Lasne Y, Picard J. Anthropometric assessment of nutritional status in newborn infants. Discriminative value of mid arm circumference and of skinfold thickness. *Early Human Development* 1985; 11(2):169- 178 (abst) Dweck HS, Huggins W, Dorman LP, Saxon SA, Benton JW Jr, Cassady G. Developmental sequelae in infants having suffered severe perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 119:811- 5.
113. Commey JO, Fitzhardinge PM. Handicap in the preterm small-for-gestational age infant. *J Pediatr* 1979; 94: 779- 86.
114. Ballard, R.A. Resuscitation in the delivery room. "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A. 1998; 319- 333.
115. Finegold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system " Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A. 1998:839- 891.
116. Traill, Z. Squier, M. Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 1998; 79: F145-F147.
117. Rivers RP. Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 449- 56.

118. Ovalı F. İntrauterin büyüme bozukluğu. Yurdakök M, Erdem G, (eds). Neonatoloji. I.Baskı. Ankara: Alp Ofset; 2004. p. 132- 143.
119. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938- 41.
120. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278- 84.
121. Botero D, Lifshitz F. Intrauterine growth retardation and long-term effects on growth. *Curr Opin Pediatr* 1999;11: 340- 7.
122. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 48: 623- 8.
123. Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Semin Perinatol* 2004; 28: 81-7.
124. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991 26;303:1019- 22.
125. Lithell HO, McKeigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to on-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312: 406- 10.
126. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;152: 1225- 31
127. Williams SP, Durbin GM, Morgan ME, Booth I. Catch up growth and pancreatic function in growth retarded neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73:158-61.

128. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpaa M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 636- 46.
129. Albertsson-Wikland K, Wennergen G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993;82: 438- 43.
130. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Supp* 1997;423; 193- 5.
131. Leger J, Limon C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43: 808-12. 32. Teranishi H., Nakagawa H., Marmot M., Social class difference in catch up growth in a national British cohort, *Arch Dis Child*. 2001 Mar; 84(3): 218- 21
133. Özalp İ. Büyümenin izlenmesi, *Katkı pediatri dergisi*, 1994; 5: 419- 427 134. Tokatlı A. Ek besinlere geçiş ‘Weaning’ döneminde beslenme. *Katkı pediatri dergisi*, 1996(1). 64-72
135. Parazzini F. Chatenoud L., Surace M., Tozzi L., Salerio B., Bettoni G., Benzi G., Pubmed, A Service Of The National Library Of Medicine and National Institutes Of Health, 57 (10): 1345-9, 2003.
136. Chiaffarino F. Parazzini F. Chatenoud L. Ricci E. Tozzi L. Chiantera V. Maffioletti C. Fedele L. Coffee drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (5): 610- 3
137. Demir SC, Evrûke C, Kadayıfçı O. Perinatal mortalite ve morbidite. içerisinde: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. MN medikal nobel Ankara- 2001, 1194- 1211
138. 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.

139. Amarin VN, Akasheh HF. Advanced maternal age and pregnancy outcome. *East Mediterr Health J*. 2001 7(4-):646- 51.
140. Ekwo EE, Moawad A. Maternal age and preterm births in a black population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000; 14(2):145- 51.
141. Feleke Y, Enquoselassie F. Maternal age, parity and gestational age on the size of the newborn in Addis Ababa. *East Afr Med J*. 1999; 76(8):468- 71.
142. Shapiro C, Sutija VG, Bush J. Effect of maternal weight gain on infant birth weight. *J Perinat Med*. 2000;28(6):428- 31.
143. Naeye R.L, et all, Maternal nutrition and fetal growth. *Nutr Rev*. 1974; 32(8):241- 3.
161. Martin JA: Births: Final Data for 2002. *National Vital Statistics Reports*, 52 (10), Dec, 2003
144. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER: Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1;144(9):881- 9; 1996
145. Andres RL, Day MC: Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*. 5(3):231- 41; 2000
146. Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M: Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Preventive Medicine* 40, 10- 15; 2004
147. Nakamura MU, Alexandre SM, Kuhn dos Santos JF, et al.: Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. *Sao Paulo Med J*. 6;122(3):94- 8; 2004
148. England LJ, Kendrick JS, Gargiullo PM, et al.: Measures of maternal tobacco exposure and infant birth weight at term. *Am J Epidemiol*. 153(10):954- 60; 2001
149. Jedrychowski W, Flak E: Impact of active and passive smoking during pregnancy on birth weight of the newborn. *Pol Merkuriusz Lek*. 1(6):379- 82; 1996

150. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH: Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiology*. 11(4):427- 33;2000
151. Ulukuş M: Sigara ve gebelik, İzmir Göğüs Hast. Hastanesi Dergisi;3(5):63- 64; 1988
170. Ko YL, Wu YC, Chang PC. Physical and social predictors for preterm births and low birth weight infants in Taiwan. *J Nurs Res* 2002; 10: 839.
152. Prazuck T., Tall F., Roisin AJ., Konfe S., Cot M., Lafaix C. Risk factors for preterm delivery in Burkina Faso (west Africa). *Int J Epidemiol* 1993, 22 (3): 489- 94.
153. Palo P. Erkkola R. Risk factors and deliveries associated with preterm, severely small for gestational age fetuses. *Am J Perinatol* 1993; 10 (1): 88- 91.
154. Ko YL, Wu YC, Chang PC. Physical and social predictors for preterm births and low birth weight infants in Taiwan. *J Nurs Res* 2002; 10: 839.
155. Blomberg S. Influence of maternal distress during pregnancy on postnatal development. *Acta Psychiatr Scand*. 1980; 62(5):405- 17
156. Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Preterm delivery: effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol, and caffeine. *BMJ*. 1995, 26;311(7004):531-5.
157. Sjostrom K, Valentin L, Thelin T, Marsal K. Maternal anxiety in late pregnancy: effect on fetal movements and fetal heart rate. *Early Hum Dev*. 2002; 67(1- 2):87- 100
158. Selvaggi L, Diaferia A, Loizzi P, Bettocchi S, Calia C, Moretti A, et all. Effect of maternal anxiety (unrest) on the health status of the fetus. *Zentralbl Gynakol*.
159. Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *J Nutr*. 2003; 133(5 Suppl 2):1709S-1717S
160. Ceron-Mireles P., Harlow SD., Sanchez-Carillo CI. The risk of prematurity and small-for-gestational-age birth in Mexico City; the effects of working conditions and antenatal leave. *Am J Public Health* and 1996; 86 (6): 825- 31

161. Tuntiseranee P, Geater A., Chongsuvivatwong V., Koranantakul O. The effect of heavy maternal workload on fetal growth retardation and preterm delivery. A study among southern Thai women. *J Occup Environ Med* 1998; 40 (11): 1013- 21.
162. McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(2):123- 9 64.
163. Campbell S,Pearce JM, Hackett G,Cohen-Overbeek T,Hernandez C:Qualitative assessment of uteroplacental blood flow: early screening test for high risk pregnancies. *Obstet Gynecol.*68 (1986)649- 653
164. Campbell S,Griffin DR, Pearce JM, Wilson K,Teague MJ: New Doppler technique for assessing uteroplacental blood flow. *Lancet*(1983)675- 677
165. Schulman H,Fleisher A,Farmakides G,Bracero L,Rochelson B,Grunfeld L:Development of uterin artery compliance in pregnancy as detected by Doppler ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 155(1986)1031- 1036
166. Bewley S,Cooper D,Campbell S.Doppler investigation of uteroplacental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Br J Obstet Gynecol* 1991;98: 871- 9
167. Steel SA, Pearce JM, McParland P,et al. Early Dopler ultrasound screening in prediction of hypertensive disorders of pregnancy. *Lancet* 1990;335:1548- 51



