

**T.C.
MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ANTENATAL TAKİPLER SIRASINDA
DEĞERLENDİRİLEN PARAMETRELERİN,
FETAL ÖLÇÜMLERE VE LABORATUVAR
DEĞERLERİNE OLAN ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ELİF ÜNLÜGEDİK SAYIN

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. ÜMİT ÖZEKİCİ

İSTANBUL-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, engin bilgi, beceri ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime yaptıkları katkılardan ve bizlere kazandırdığı akademik bakış açısından dolayı, anabilim dalı başkanımız ve tez hocam sayın Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ ile çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Serpil BOZKURT ve Prof. Dr. Moşe BENHABİB'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimde, sabırla ve meslek aşkıyla bizlere örnek olan ve her zaman destekleyen kıymetli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Erdin İLTER, Yrd. Doç. Dr. Aygen ÇELİK ve Doç. Dr. Berna HALİLOĞLU'na,

Rotasyonlarım sırasında, farklı bir cerrahi bakış açısı kazanmamı sağlayan, Prof. Dr. Abut KEBUDİ, Doç. Dr. Manuk MANUKYAN ve Yrd. Doç. Dr. Uğur DEVECİ başta olmak üzere, tüm Genel Cerrahi ekibine,

Tez yazma aşamasında sorularımı yanıtsız bırakmayan ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Nüvit ALTINKAYA ve Yrd. Doç. Dr. Gökmen ERCAN'a

Hekimlik mesleğinin deontolojik kurallarına sonuna kadar riayet eden ve hepimize örnek olan Doç. Dr. Ahmet MİDİ'ye, ameliyathanedeki saatleri adeta keyifli kaçamaklara dönüştüren Yrd. Doç. Dr. Ercan ŞERİFSOY'a,

Gece gündüz yanyana çalıştığımız, birlikte kah ağlayıp kah güldüğümüz, çömezlik günlerimizde belki de bize en çok destek olan hemşire dostlarımız Songül MORTAŞ, Asiye ÖZKAN, Esin ÇETİN, Songül DURADEMİR ve Derya SAĞLAM'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Bana, tüm hayatım boyunca iyi ve erdemli bir insan olmak konusunda telkinde bulunan, mesleki yolumda daima takip edeceğim bir ışık gibi beni aydınlatan, çok kıymetli meslektaşım ve sevgili babam Dr. Hüseyin ÜNLÜGEDİK'e, intrauterin dönemden itibaren aralıksız destek ve sevgisini esirgemeyen, bugünkü başarımda büyük emeği olan annem Zekiye ÜNLÜGEDİK'e, yeri geldiğinde ablalarım gibi beni dinleyen, destek olan kardeşlerim Özlem ÜNLÜGEDİK ve Aslı YILMAZ'a,

emeklerinin karşılığını hiçbir zaman ödeyemeyeceğimi bile bile yine de tüm kalbimle teşekkür ediyorum.

Son olarak, yaklaşık son üç yıldır hayatımda olan ve hayatımın vazgeçilmez bir unsuru haline gelen, tez yazım aşamasında, hem manevi anlamda yanımda olan, hem de bilfiil çalışmaya katkıda bulunan sevgili hayat arkadaşım Suat SAYIN ve tekmeleriyle beni yalnız bırakmayan, minik sürprizimiz, ZEYNEP'imize en derin sevgi ve minnet duygularımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
KISALTMALAR.....	8
ÖZET.....	10
SUMMARY.....	12
GENEL BİLGİLER.....	14
BARKER HİPOTEZİ-HAYATIN FETAL DÖNEMDE BELİRLENEN ORJİNİ.....	14
PREKONSEPSİYONEL VE PRENATAL DEĞERLENDİRME.....	18
<i>Maternal Yaş.....</i>	20
GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER.....	22
<i>PROTEİN METABOLİZMASI.....</i>	22
<i>KARBONHİDRAT METABOLİZMASI.....</i>	22
<i>YAĞ METABOLİZMASI.....</i>	23
GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER.....	25
<i>DEMİR METABOLİZMASI.....</i>	26
<i>DEMİR DEPOSU VE GEBELİKTE DEMİR İHTİYACI.....</i>	27
<i>ANEMİ.....</i>	30
<i>GEBELİK VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ.....</i>	32
<i>DEMİR TAKVİYESİ.....</i>	35
GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN RENAL FONKSİYON DEĞİŞİKLİKLERİ.....	39

GEBELİK SIRASINDA TİROİD BEZİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER...	40
GEBELİKTE SİGARA İÇİMİ.....	42
SAĞLIKLI BESLENME.....	43
<i>GEBELİKTE SAĞLIKLI BESLENME.....</i>	<i>44</i>
<i>GEBELİKTE ÖNERİLEN KİLO ARTIŞI.....</i>	<i>48</i>
<i>GEBELİKTE MİKROBESİN (VİTAMİN, MİNERAL VS) TAKVİYESİ.....</i>	<i>49</i>
<i>BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</i>	<i>50</i>
<i>GEBELİK VE OBEZİTE.....</i>	<i>51</i>
GEBELİK VE DİABET.....	56
<i>GESTASYONEL DM (GDM).....</i>	<i>57</i>
<i>GDM'nin Maternal ve Fetal Etkileri.....</i>	<i>59</i>
<i>MAKROZOMİ.....</i>	<i>61</i>
PRENATAL TANI AMACIYLA UYGULANAN TARAMA TESTLERİ.....	62
<i>BİRİNCİ TRİMESTER DOWN SENDROMU TARAMASI.....</i>	<i>62</i>
<i>NUCHAL TRANSLUCENCY (NT)-ENSE KALINLIĞI.....</i>	<i>63</i>
<i>ALFA-FETOPROTEİN (AFP).....</i>	<i>63</i>
YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	67
<i>FETAL GELİŞİM.....</i>	<i>67</i>
<i>NORMAL FETAL KİLO.....</i>	<i>69</i>
<i>APGAR SKORU.....</i>	<i>71</i>
<i>YENİDOĞAN HEMOGLOBİN VE HEMATOKRİT DEĞERLERİ.....</i>	<i>72</i>

ÇALIŞMANIN AMACI VE HİPOTEZİ.....	73
<u>Çalışmanın Hipotezi:.....</u>	73
MATERYAL VE METOD.....	74
<u>GEBELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</u>	75
<u>İkili ve Üçlü Tarama Testleri.....</u>	76
<u>Gestasyonel Diabetin Değerlendirilmesi.....</u>	77
<u>YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....</u>	78
<u>İSTATİKSEL ANALİZ.....</u>	80
SONUÇLAR.....	81
<u>Tanımlayıcı İstatistikler.....</u>	83
<u>Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri.....</u>	85
<u>Sezaryen ya da Normal Doğum ile Doğan Bebeklerin Standardize Kiloları, Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri.....</u>	98
<u>RH-RH Uyuşmazlığının Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi.....</u>	99
<u>IVF Yönteminin, Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi.....</u>	100
<u>Sigara Kullanımının, Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi.....</u>	101
<u>OGTT Değerlerinin Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi.....</u>	102
<u>Gestasyonel Diabetin, Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi.....</u>	103

<u>Bebek Cinsiyetinin Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi</u>	105
<u>Anneyi Takip Eden Hekim ile Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi</u>	106
<u>Paritenin Standardize Edilmiş Bebek Ağırlığı ve Anne 1. Trimester BMI Değeri ile Olan İlişkisi</u>	107
<u>Doğum Yöntemlerine Göre Bebek Ölçümlerinin Karşılaştırılması</u>	108
<u>Rh-Rh Durumuna Göre Bebek Ölçümlerinin Karşılaştırılması</u>	109
<u>Anne HB1 ve HB3 Değerlerinin Karşılaştırılması</u>	109
<u>Annenin Değerleri ile Bebek Ağırlığı Arasındaki İlişki</u>	110
<u>Annenin Sigara Kullanımının Bebek HB ve HCT Değerlerine Etkisi</u>	111
<u>Annenin 1. ve 3. Trimester HCT, Total Protein, Albümin Değerleri ile Bebek Ölçümleri Arasındaki İlişki</u>	112
<u>Anne 1. Trimester HB Değerleri ile Bebek HB Değerleri Arasındaki İlişki</u>	113
<u>Anestezi Yöntemleri ile APGAR Skorları Arasındaki İlişki</u>	113
<u>Maternal 1. ve 3. Trimester HB Değerleri ile APGAR Skorları Arasındaki İlişki</u>	114
<u>Anne Kan Grupları Arasında GDM Açısından Farklılık</u>	114
<u>Maternal 1. Trimester HB Değerlerinin Parite ile İlişkisi</u>	115
<u>Maternal 1. Trimester BMI Değerlerinin Bebek Ölçümleri ile Olan İlişkisi</u>	115
<u>PTZ ile Bebek Ölçümleri Arasındaki İlişki</u>	116
TARTIŞMA	119
GEBELİKTE KİLO KONTROLÜ	127
REFERANSLAR	130

KISALTMALAR

ALT	: Alanin aminotransferaz
AFP	: Alfa-fetoprotein
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AST	: Aspartat amino-transferaz
HC	: Baş çevresi
BMI	: Body Mass Index=Vücut kütle indeksi
CRP	: C-reaktif protein
N/n	: Çalışmaya alınan denek sayısı
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DM	: Diabetes Mellitus
GDM	: Gestasyonel diabetes mellitus
LGA	: Gestasyonel yaşına göre büyük
SGA	: Gestasyonel yaşına göre küçük
gr	: Gram
g/dL	: Gram/desilitre
Hct	: Hematokrit
Hb	: Hemoglobin
HDL	: High density lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
hCG	: Human Choriogonadotropin
IGF	: İnsülin like growth factor
IL-6	: İnterlökin-6
IUGR	: İntrauterin gelişme geriliği
BUN	: Kan üre nitrojeni
AC	: Karın çevresi
RBC	: Kırmızı kan hücreleri
Kcal	: Kilo kalori
kg	: Kilogram
Max	: Maksimum
mikrogr/L	: Mikrogram/litre
Min	: Minimum

MoM	: Multiple Of The Median
NT	: Nuchal translucency-ense kalınlığı
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAPP-A	: Pregnancy-Associated Plasma Protein A
PROM	: Prematür Membran Ruptürü
PTZ	: Protrombin zamanı
Std. Deviation	: Standard sapma
TRH	: Tiroid releasing hormon
TSH	: Tiroid stimulan hormon
T4	: Tiroksin
TBG	: Tiroksin-binding globülin
T3	: Triiodotironin
USG	: Ultrason
WHO	: World Health Organisation=Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Özellikle Birinci ve İkinci Dünya Savaşları sırasında yaşanan açlıklar, gebelik sürecinin, sonraki hayata yansımaları hakkında geniş bilgi edinmemizi sağlamıştır. Yapılan çeşitli epidemiyolojik araştırmalar, bebek doğum ağırlığı ile bir bireyin 40-50 yıl sonra görülecek kronik hastalıkları arasında korelasyon olduğunu göstermiştir. SGA ya da LGA doğan bebeklerde, DM, HT, obezite gibi hastalıkların insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bebek doğum ağırlığını regüle eden mekanizmalar ise henüz tam açıklanabilmiş değildir. Etik nedenlerden dolayı, yapılan çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Ancak anne kilo alımı, demir durumu, gestasyonel diyabet gibi bir takım etkenler ayrı ayrı pek çok çalışmada incelenmişlerdir.

Bu çalışmada, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde, Ocak 2010 ile Kasım 2012 tarihleri arasında tekil canlı doğum yapan gebelerden ve doğan bebeklerden topladığımız veriler retrospektif olarak incelendi. Maternal veriler, birinci trimesterden itibaren toplanmaya başlandı. Yenidoğanın, doğum ağırlığı, baş-göğüs ve karın çevresi ölçümlerine, Hb-Hct değerlerine olan etkisi incelendi.

İstatiksel analiz sonuçları gösterdi ki, sezaryen ile doğum yapan hastaların bebekleri daha ağır, baş çevreleri daha büyük. Ancak bu durum sezaryen sonucundan ziyade nedeni olarak yorumlandı. Rh uyumsuzluk reaksiyonu, IVF yönteminin, maternal sigara içme alışkanlığının, maternal Hb ve Hct değerlerinin, en azından yenidoğan verilerine etki etmediği gözlemlendi. Erkek bebeklerin standardize doğum kiloları daha yüksek idi. 1. trimester BMI değerleri ile bebeğin doğum ağırlığı ile arasında negatif korelasyon, bebek baş çevresi ile pozitif korelasyon bulunmuştur.

Bebek ağırlığının doğum öncesinde tahmin edilmesi, istenmeyen fetal etkileri 4 kat azaltmaktadır. Uzun vadede ise, yüksek ya da düşük doğum ağırlığı çeşitli kronik hastalıklara neden olmaktadır. Topluma ve bireyin kendisine büyük bir yük olan kronik hastalıkların temelini, intrauterin dönemde atılmasını açıklayacak mekanizmaları hala tanımlayabilmiş değiliz. Yapılan çalışmalar epidemiyolojik olup, gebelik sonucuna nasıl bir etki gösterdiği konusunda tam bir fikir birliğine varılabilmemiş değildir. Yaptığımız çalışmada oldukça geniş yelpazede veri

toplayabildik. Ancak, incelenen hasta popülasyonunun heterojen dağılmıyor olması genel popülasyona dair fikir edinmemizi engelliyor.

Yapılması gereken, toplumun farklı kesitlerinden elde edilen veriler ile epidemiyolojik çalışmaları tamamlamaktır. Bu bilgi ise bahsedilen etkilerin mekanizmalarını göstererek, belki de, maddi ve manevi anlamda ciddi bir külfete neden olan kronik hastalıkların engellenmesi, en azından insidansının azaltılması için kullanılmalıdır.

SUMMARY

The famines, experienced during the First and Second World Wars had enabled us to acquire extensive knowledge about the reflections of pregnancy during the adulthood period. Various epidemiological studies showed that infant birth weight has a correlation with chronic diseases that could be detected 40-50 years later in life. The incidence of diseases such as diabetes mellitus, hypertension, and obesity were much higher in LGA or SGA infants. The mechanisms regulating the infant birth weight are not fully elucidated yet. For ethical reasons, studies are quite limited. However, a number of factors such as maternal weight gain, iron status, gestational diabetes were studied separately in many studies.

In this study, pregnant women who gave birth to singleton healthy babies in Maltepe University School of Medicine, between January 2010 and November 2012 and their newborns were evaluated retrospectively. Maternal data throughout the pregnancy was collected. The effect of it on birth weight, head-chest and abdominal circumferences and Hb-Hct values were investigated.

The results of statistical analysis showed that patients who delivered by cesarean section have babies that are heavier with a larger head circumference. However, this was interpreted as the cause rather than the result of cesarean section. Rh incompatibility reaction, the IVF method, maternal cigarette smoking habits, maternal Hb and Hct values did not affect the observed neonatal data. Standardized birth weight was higher in male babies. 1. trimester BMI was negatively correlated with the baby's birth weight and was positively correlated with the infant head circumference.

Estimating the weight of the baby before the birth causes a 4-fold decrease in adverse fetal effects. In the long term, high or low birth weight causes a variety of chronic diseases. The mechanisms that trigger the foundation of chronic diseases, which are enormous burdens both to the individual and to the society, during the intrauterine period are not identified. The studies conducted are mostly epidemiological and there is no consensus on the the impact of pregnancy. In our study, we have investigated a wide range of data. However, the lack of heterogeneity of the investigated population prevents us from acquiring an idea of the general population

What needs to be done is completion of the epidemiological studies with data obtained from different sections of the society. Thereafter, this knowledge should be used via showing the mechanisms in preventing or at least reducing the incidence of chronic diseases that are serious burdens on the society.

GENEL BİLGİLER

BARKER HİPOTEZİ-HAYATIN FETAL DÖNEMDE BELİRLENEN ORJİNİ

İngiltere'nin Hertfordshire yöresinde, 1911 yılında ilk kez bir kadın, ebelerin müfettişi olarak görev başına gelmiştir, Ethel Margaret Burnside (1877-1953). O yıldan itibaren, 1930 yılına kadar doğan bütün çocukların doğum bilgileri ve sonraki bir yıl içerisinde gösterdikleri gelişim düzenli olarak not edilmiştir. Yaklaşık 60 yıl kadar sonra ise David Barker adlı bir epidemiyolojist, bu yöredeki koroner arter hastalık insidansını araştırmıştır. Düzenli olarak tutulan doğum kayıtlarına baktığında, doğum kilosu arttıkça, koroner arter hastalığı riskinin azaldığını, hatta yaşamın ilk yılının sonundaki ağırlık ile bu ters korelasyonun daha da güçlü olduğunu bulmuştur. Böylece, günümüzde 'Barker Hipotezi' olarak da bilinen hipotez ortaya atılmıştır. Bu çalışma aynı zamanda, kronik hastalıkların cevabını hayatın çok daha erken dönemde arayan çalışmaların da fitilini ateşlemiştir.

Barker'dan çok daha önce, Mellanby, 1933 yılında, 'bir annenin çocuğunu besleme yetisi, kendi in utero ve kısmen de çocukluk çağında edindiği tecrübeye dayanır' şeklinde bir beyanda bulunmuştur. Mellanby'nin 'fetal programlama' konusuna atıfta bulunan bu açıklaması, yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonrasında tam anlamını bulmuştur.

Barker'ın epidemiyolojik araştırmaları doğum kilosu düşük olmayan bireylerde tip II-diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner kalp hastalığı riskinin, yaşamın ilerleyen yıllarında azaldığını göstermiştir. Barker, kardiyovasküler hastalıkların temelini, in-utero atıldığını ileri sürmüştür. Yaptığı retrospektif çalışmalar sonrasında, intrauterin kötü beslenen ve küçük doğan bebeklerde, 40-50 yıl sonra metabolik sendrom görülme riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur [1; 2]. Düşük doğum ağırlığı olan bireylerde insülin rezistansı ve kan basıncı daha yüksek olup, dislipidemi tablosu görülmüştür [3]. 1586 erkek bireyin incelenmesi sonucu, erişkin yaşta koroner arter hastalığına bağlı mortalite oranının, doğum sırasında artan kafa çevresi ölçümü ile azaldığı gösterilmiştir [2].

Günümüze kadar, düşük doğum ağırlığı ile erişkin dönemde görülen pek çok kronik hastalığın ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmaların en çarpıcı kollarından biri, düşük doğum ağırlığı ile depresyon insidansının arttığını gösteren yayınlardır [4-7]. Yapılan araştırmalar, bakılan parametrelerin benzerliği açısından birbirine paralel olmakla birlikte, elde edilen veriler, hangi doğum ağırlığının hangi cinsiyet açısından riskli olduğu konusunda bir saptama yapılmasına izin vermekten uzaktır. Thompson ve arkadaşları, bu ilişkiyi erkeklerde göstermiştir [4]. Gale ve Martin ise, kadınlarda, doğum ağırlığının 3 kg altında olması ve erkeklerde ise 2,5 kg'ın altında olması ile ilişkili bulmuşlardır [6]. 1944-45 yılları arasında, Hollanda'da, gebeliğin ikinci yarısında açlığa maruz kalan fetuslarda, kadın ve erkek ayırmaksızın, erişkin dönemde major afektif hastalık insidansında artış olduğu görülmüştür [8].

Başka bir çalışmada ise, gestasyonel süre ile psikolojik semptomların ilişkisi incelenmiş ve gestasyonel uzunluğun kıaldığı her gün için, depresif semptomlarda % 0,8 ile % 0,9 oranında artış olduğu gösterilmiştir [9]. Tüm bu veriler, gözlemsel, epidemiyolojik çalışma sonuçlarına dayanmaktadır. Challis ve arkadaşları, bu durumun mekanizmasını, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksın değişen aktivitesinin depresif semptomları, aynı aksın hayatın çok daha erken dönemlerinde ise doğum zamanını belirlediği şeklinde açıklamışlardır [10].

Barker hipotezine göre [11], doğumda küçük olan bireylerin hayatın ilerleyen dönemlerinde hastalıklara daha duyarlı olmalarının üç ana nedeni vardır:

- i) İyi beslenemeyenlerde kan beyne yönlendiği için, anahtar organlardaki hücre sayısı daha azdır. Bu teoriyi destekler şekilde, Brenner ve Chertow, yüksek kan basıncına sahip olanlarda, glomerül sayısının daha az olduğunu göstermişlerdir [12]. Her bir glomerülden geçen kan miktarının artması glomerüloskleroza neden olacağından glomerüllerde yaşa bağlı hızlanmış bir kayıp olacaktır. Bu durum da nihai olarak kan basıncının artması ile sonuçlanacaktır.
- ii) Hormonal denge ve metabolizma değişir. Örneğin, beynin korunması amacıyla dolaşımdaki glukoz oranını fetus yüksek tutmaya çalışır. Dolayısıyla, henüz in utero dönemde insülin rezistansı başlar.
- iii) Küçük olan birey çevresel faktörlerden daha kolay etkilenir.

Spektrumun öteki ucuna bakıldığında, yüksek doğum ağırlığı olan bireylerin de ilerki yaşamlarında DM riskinin arttığı gösterilmiştir [13]. 20 adet kohort çalışmanın dahil edildiği geniş bir analizde, yüksek doğum ağırlıklı bireylerin (n=197,954), hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık görülme oranında artış saptanmıştır [14]. Maternal açıdan incelendiğinde ise, gebeliğinde aşırı kilo alan annelerin bebeklerinde, çocukluk [15, 16] ve genç erişkinlik dönemlerinde kan basıncı değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Paternal değil ama maternal obezite ve insülin rezistansı ile erişkin dönemde kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir [17, 18].

Gebelikte aşırı kilo alan anne çocuklarında çocukluk çağı astım oranları, dikkat eksikliği ve tip I-DM başlangıcı gibi hastalıkların da daha sık olduğu bildirilmiştir [19]. Yaşamın erken döneminde maternal obeziteye maruz kalan çocukta, muhtemelen adipöz doku fonksiyonu değişir ve var olan, artmış adipöz doku havuzunun daha da genişlemesine neden olacak şekilde işler ki, bu da ilerleyen dönemlerde obezite görülme riskini arttırır.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kilolu doğan çocuklarda, yaşamın ilerki yıllarında lösemi ve santral sinir sistemi tümörleri gibi bazı kanser türlerinde artış olduğu saptanmıştır [20, 21]. 16,424 kanser vakasının epidemiyolojik olarak incelendiği bir çalışmada, erken başlangıçlı meme kanseri ile yüksek doğum ağırlığı arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir [20]. 1983 ile 2004 yılları arasındaki vakaların incelendiği bir başka çalışmada ise 2500 gr'ın altında doğanlarda seminoma, tersine, 4000 gr'ın üzerinde doğanlarda ise testiküler kanser riskinin arttığı görülmüştür [22].

Gestasyonel yaşına göre büyük (LGA) doğan bebeklerde, hayatlarının ilerki dönemlerinde obezite riski ve ardından da LGA bebek doğurma riski yüksektir. Dolayısıyla, LGA bebek engellenirse, obezite epidemisinin de bir noktaya kadar engellenebileceği düşünülmüş [23] ve tüm dünyada obezite ciddi bir sağlık problemi haline geliyorken, bu düşünce heyecan yaratmıştır.

Obez anne çocuklarında tüm bu hastalıkların görülme sıklığındaki artış, aynı zamanda bu çocukların hayat stiliyle de alakalı olabilir. Nitekim, obez anne çocuklarının daha fazla kızarmış yiyecek tükettiği, televizyon izleme oranının daha yüksek olduğu ve daha fazla sigara alışkanlığı olduğu gösterilmiştir [24].

Tüm bu çalışmalar, bir bireyin sağlık durumunun, daha zigot aşamasında belirlenmeye başladığını düşündürmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmaların hemen hiçbiri yukarıda anlatılan sonuçların mekanizmasını açıklamadığı gibi, fetal sağlık durumunu en çok neyin etkilediğini işaret etmekten de uzaktır. Hayvan deneylerinde, maternal obezite ile, yavruda DNA metilasyonu/asetilasyonu gelişmekte ya da histon yapısının değiştiği gösterilmiştir [25]. İnsanda da, beslenme durumunun, erken dönemde, yavrunun metabolik fenotipini kalıcı olarak etkilemesi, muhtemelen DNA'nın epigenetik modifikasyonu ile ilgilidir.

Bu çalışmamızda, ilk kez bu kadar geniş yelpazede, çoklu parametreler bir arada kullanılarak, gebelik sonucuna olan etkileri incelenmiştir. Amaç, gebelik boyunca pek çok defa değerlendirilen bir annenin, hangi fenotipte bir bebek dünyaya getireceğini az çok kestirmek ve gerektiğinde buna göre tedbirler almaktır.

PREKONSEPSİYONEL VE PRENATAL DEĞERLENDİRME

Prekonsepsiyonel danışma ve bakım, yüksek risk grubundaki gebelerin belirlenmesi ve gerekli tedbirlerin alınması açısından son derece değerlidir. Ülkemizde, ne yazık ki, gebelik sırasında ve özellikle de gebeliğin erken dönemlerinde bir kadın doğum uzmanı ile görüşme oranı hala istenen seviyelere ulaşmamıştır.

2008 tarihli Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması'na göre 2003-2008 yılları arasındaki 5 yıllık dönemde doğum yapan annelerin yüzde 92'si, son doğumlarının gebeliği sırasında, gebelik haftası belirtilmeksizin, bir sağlık personelinin doğum öncesi bakım hizmeti almıştır. Bu dönemde gerçekleşen doğumların yüzde 9'u, sağlık personelinin yardımı olmaksızın gerçekleşmiştir. 1998 ve 2008 tarihli Türkiye Nüfus Sağlık Araştırması'na göre son 10 yıl içinde sağlık personelinin alınan doğum öncesi bakım hizmetlerinde yüzde 27; sağlık personelinin yardımcı olduğu doğumlarda ise yüzde 21 artış gerçekleşmiştir.

Annenin, gebeliğin başında ve hatta gebelik öncesi görülüp değerlendirilmesi, sağlığının ve beslenme durumunun gebeliğin erken dönemlerinde düzeltilmesi ya da optimal koşullara getirilmesi son derece önemlidir; çünkü, organogenezis, fertilizasyondan sonraki 17. günde başlamaktadır.

Gebelik planıyla ya da gebeliğin ilk haftalarında, doktora başvuran hastalarda öncelikle reproduktif özgeçmiş sorgulanmalıdır. Genital enfeksiyon varlığı, ilaç kullanımı gerektiren maternal hastalık, uterin şekil bozukluğu, tekrarlayan gebelik kayıpları, gebe kalmayı ve gebelik oluştuktan sonra da gebeliğin sağlıklı ilerlemesini etkileyen faktörlerdir. Ailede genetik geçişli bir hastalık olup olmadığı, kromozomal anomali açısından yüksek riskli grubun belirlenmesinde ilk aşamadır. Hastanın hikayesi ayrıntılı bir şekilde tamamlandıktan sonra bazı laboratuvar değerlerine bakılarak tarama testleri yapılır.

İlk yapılan testler arasında enfeksiyon hastalık taraması bulunur. Gebelik sırasında, kliniğimizde de taraması yapılan enfeksiyon hastalıkları Rubella, Hepatiti B, Hepatit C, HIV, Toksoplazma ve Treponema'dır.

Hastanın başlangıç hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Hct) değerleri, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), açlık kan şekeri, kan üre nitrojeni (BUN) ve kreatinin değerlerine bakılır. Erken dönemlerde bakılan bu biyokimyasal belirteçler, hem bir gebenin sağlık durumu hakkında genel bir fikir edinilmesini sağlar, hem de gebeliğin ilerleyen dönemlerinde referans değerler olarak kullanıma imkan verir. Kan grubuna bakılması Rh uygunsuzluk reaksiyonu açısından önlem alınmasını sağlar. Erken dönemde, doktorla yapılan bu görüşmelerde, maternal vücut kütle indeksinin (body mass index=BMI) değerlendirilmesi, hastanın beslenme alışkanlıkları ve kilo artışı konusunda bilgilendirilmesi önemlidir.

Gebeliğin ilk üç ayında, ve hatta mümkünse, gebelikten önceki üç ay boyunca, anneye folik asit takviyesi yapılır. Folik asit verilmesindeki amaç, fetusu nöral tüp defektlerine karşı korumaktır. İkinci trimesterden itibaren ise, daha sonra da anlatılacağı gibi, gebeliğe bağlı sıkça görülen demir eksikliği anemisi nedeniyle demir preparatları önerilir.

Anomali taraması ise birinci trimesterde ikili tarama, ikinci trimesterde yapılan üçlü ya da dördü tarama ve gebeliğin 20-22. haftalarında ayrıntılı ultrason (USG) incelemesinden oluşur. İkili tarama testinde kısaca fetal ölçümlerle anneye ait veriler ve maternal biyokimyasal belirteçler üzerinden risk hesabı yapılır. İkili testte %5 yanlış pozitif sonuç çıkabilir. İkili test, nöral tüp defektleri hakkında bilgi vermez. İkinci trimesterde yapılan dördü test ise Down Sendromu, Nöral tüp defekti ve Trizomi 18 riskini belirler.

24-28. gestasyonel haftalarda ise gestasyonel diabetes açısından tarama yapılır. Gebelik sırasında tarama amacıyla, ülkemizde yaygın olarak kullanılan test, 50 gr oral glukoz tolerans testidir (OGTT). 50 gr OGTT değerlerinin yüksek çıkması durumunda 100 gr OGTT ile tanı konulur.

Tüm bu testlerin amacı, daha evvel de belirttiğimiz gibi, yüksek riskli gebeliklerin belirlenmesi ve bunlara zamanında müdahale edilmesidir.

Maternal Yaş

Bir gebeye, hatta muayeneye gelen herhangi bir kadına ilk sorulan sorulardan biridir hasta yaşı. Gebelik sırasında da anne yaşı önemli bir parametredir. Reprodüktif spektrumun her iki ucunda olmak, gebelikle ilgili bazı faktörleri etkileyecektir. American College of Obstetricians and Gynecologists'e göre 2001 yılında 15-19 yaş arası gebelikler, yıl boyunca gerçekleşen gebeliklerin %11'ini oluşturmaktadır. Çok genç yaşta gerçekleşen gebeliklerde annenin anemik olma ihtimali, büyüme geriliği olan bir infant sahibi olma riski, preterm doğum eylemi, infant mortalite oranı daha yüksektir [26]. Bu yaş grubunda, cinsel yolla bulaşan hastalık görülme oranı da daha yüksek bildirilmektedir. Bu gebeliklerin çoğu planlı olmadığından prekonsepsiyonel danışma ve prenatal takip oranı daha da düşüktür. Tüm bu artmış risklerin yanısıra, 19 yaş altında gebeler geldiğinde, büyüme çağına olmalarından dolayı beslenme gereksinimlerinin de farklı olacağı unutulmamalıdır.

Spektrumun diğer ucunda ise 35 yaş üzerinde çocuk sahibi olmaya karar veren anneler vardır. Bu grupta, farklı olarak prekonsepsiyonel danışma oranı daha yüksek, daha bilinçli annelerden bahsedilebilir. Yaşla ilgili birtakım komplikasyonların görülme oranı da 35 yaşından sonra anlamlı olarak artar. İlerleyen yaş ile birlikte kronik hastalık oranının arttığı varsayılırsa, obstetrik komplikasyonların ve perinatal morbidite ve mortalitenin artması beklenen bir sonuçtur. Ancak, araştırmalar göstermiştir ki, sağlıklı bir 35 yaş üstü gebede daha evvel tahmin edilenden daha az oranda medikal problem yaşama riski vardır. Bu yaş grubundaki kadınlarda hipertansiyon, diabet, plasenta previa, preterm eylem ve perinatal mortalite oranları açısından farklı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur. Özel sağlık sigortası yaptırabilen hasta grubunda, bu bahsedilen risklerde anlamlı bir artış olmazken [27], sosyoekonomik açıdan daha düşük seviyede olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

Maternal yaş ile ilintili başlıca problemler;

- a) Hipertansiyon ve diabet gibi, gebeliğin iatrojenik olarak preterm eylemle sonuçlamasına neden olan durumlar,
- b) Spontan preterm eylem,

- c) Kronik maternal hastalığa ya da çoğul gebeliğe bağlı fetal büyüme problemleri,
- d) Fetal anöploidi (maternal yaş ile bağlantılı olduğu gösterilmiş tek konjenital anomali),
- e) Yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen gebelikler.

Modern hayatın getirisi ise, maternal yaş ortalamasının, sosyoekonomik düzeyle birlikte artıyor olmasıdır. Dolayısıyla, gittikçe artan sayıda ileri yaş gebe takibi yapmak durumundayız.

GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER

Hızla büyüyen fetus ve plasentanın ihtiyaçlarına karşılık vermek üzere, bir gebe oldukça hızlı ve yoğun metabolik değişiklikler yaşar. Hiçbir fizyolojik dönemde yaşanan değişimler, gebelikteki kadar yoğun ve hızlı değildir.

PROTEİN METABOLİZMASI

Konsepsiyon ürünleri, uterus ve maternal kan, karbonhidrattan ziyade protein içeren yapılardır. Termde fetus ve plasentanın ağırlığı yaklaşık 4 kg'ı bulur ve bunun yaklaşık 500 gramı proteinden ibarettir (Hyttén and Leitch, 1971). Bunun dışında uterusu kontraktıl protein yapısına, memelerde gland oluşumuna ve kanda hemoglobin ve plazma protein yapısına katılan, yaklaşık 500 gr protein ilavesi hesaplanır.

Bu kadar önemli bir bileşen olan protein için, vücutta da birtakım adaptasyon mekanizmaları devreye girer. 12 sağlıklı kadının gebelik öncesi ve gebeliğin 12, 23 ve 34. haftalarında bakılan nitrojen dengesinin gebelikte birlikte arttığı gösterilmiş ve bunun da diyetle alınan proteinin daha efektif kullanımından kaynaklandığı öne sürülmüştür [28].

Gebelerin, tüm gestasyonel dönem boyunca belirli oranda protein alınması önerilmektedir. Her ne kadar, alınması gereken miktar hakkında şaşırtıcı sonuçlar bildiren çalışmalar olsa da, protein miktarının, total enerji veren besinlerin %25'ten azını oluşturması durumunda fetal büyümeye faydası olmadığı gösterilmiştir [29, 30].

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Normal seyreden bir gebelik dönemi, hafif açlık hipoglisemisi, postprandial hiperglisemi ve hiperinsülinemi ile karakterizedir. Açlık hipoglisemisinin, gebelik sırasında artan insülin seviyelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Artan insülin seviyelerini ise insülinin azalan metabolizması ile açıklamak mümkün değildir, lakin, gebelik sırasında insülin yarı ömrünün değişmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [31]. Artan insülin seviyesi, vücudun gebeliğe verdiği birtakım özelleşmiş

cevaplardan kaynaklanır. Örneğin oral beslenme sonrası, gebede uzamış baskılanmış glukagona eşlik eden uzamış hiperglisemi ve hiperinsülinemi durumu mevcuttur. Bu ise, muhtemelen fetusa daha fazla besin sağlamak amacıyla oluşan periferik insülin rezistansı ile tutarlı bir adaptasyondur.

Gebelik sırasında oluşan insülin rezistansı henüz tam anlamıyla açıklanabilmiş değildir. Progesteron ve östrojenin bu adaptasyonu düzenleyen etkileri olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte plasental laktojenin dolaşımdaki seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Plasental laktojen, büyüme hormonu benzeri etkileri olduğu bilinen ve lipolizi, dolayısıyla dolaşımdaki serbest yağ asitlerini arttıran bir hormondur. Dolaşımda artan yağ asitlerinin de insülin rezistansına katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Gebe bir kadın, artmış glukoz ile karakterize postprandial durumdan hızlıca açlık durumuna geçer ki, bu da azalmış plazma glukozu ve alanin gibi amino asitlerle karakterizedir. Açlık sırasında, plazmadaki serbest yağ asitleri, trigliseritler ve kolesterol seviyesi daha yüksek seyrederek. Freinkel ve arkadaşları, enerji kaynağı olarak glukoz kullanımından lipidlere geçişin gebelik ile indüklendiği bu fenomeni *'hızlanmış açlık'* olarak tanımlamışlardır. Elbette ki, gebe bir kadında açlık süresinin uzaması bu metabolik değişikliklerin daha da abartılmasına ve hatta hızlıca ketoneminin gelişmesine neden olur.

YAĞ METABOLİZMASI

Gebelik sırasında plazmadaki lipid, lipoprotein ve apolipoprotein konsantrasyonları anlamlı oranda artar. Bu yağ artışının en belirgin olduğu dönem, gebeliğin ortalarına tekabül eder (Hyttén and Thompson, 1968). Yağ dokusundaki artış periferden ziyade merkezde toplanır. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde, bebeğin besin ihtiyacının büyük oranda artması ile annede biriken yağ deposu azalır. Yağların vücuttaki birikiminin, progesteronun hipotalamusa olan etkisi ile kontrol edildiğine dair oldukça eski çalışmalar mevcuttur.

Leptin isimli peptid yapıdaki hormon, temel olarak adipoz dokuda salgılanır ve vücut yağ ve enerji kullanımını regüle eder. Gebelikte maternal plazma leptin seviyeleri

progresif olarak artar. İkinci trimesterde en yüksek seviyesine ulaştıktan sonra plato çizer. Bu artışın sadece belli bir kısmı gebelik sırasındaki kilo artışına bağlı olarak meydana gelirken, plasentadan da anlamlı konsantrasyonda leptin salınımı vardır. Plasental ağırlığın kord kanındaki leptin seviyeleri ile orantılı olduğu gösterilmiştir [32]. Aynı çalışmada, gelişme geriliği olan fetusların kordon kanından alınan leptin seviyelerinin düşük olduğu bulunmuştur.

Kısacası, gebelik sırasında, gebenin metabolizması, bir fetusun gelişimine izin vermek ve desteklemek için büyük değişimler geçirir. Amaç, bebeğe daha fazla besin maddesi sağlayabilmektir.

GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN HEMATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik sırasında, hematolojik sistemde meydana gelen en çarpıcı değişiklik, maternal kan volümünün ileri derecede artmasıdır. Yapılan çalışmalar, gebelikte kan volümünün yaklaşık %40-45 oranında arttığını göstermiştir [33]. Ancak, bu durum direkt fetusun varlığına bağımlı değildir; hidatiform mol gebeliklerde de maternal kan volümünde artış tespit edilmiştir.

Gebeliğin indüklediği bu volüm artışının gebelikte önemli birtakım işlevleri vardır:

- 1) Büyümüş uterus ve onun hipertrofiye uğramış vasküler sisteminin ihtiyaçlarını karşılamak,
- 2) Anneyi ve dolayısıyla fetusu, venöz sistemin supin ve erekte pozisyonlarda değişen dönüşümünden korumak,
- 3) Doğum sırasında meydana gelen kan kaybının oluşturacağı yan etkilerden anneyi korumak.

Maternal volüm artışı ilk trimesterde başlar ve ikinci trimesterde hızlanarak artar. Volüm artışı ilk olarak 6. gebelik haftasından itibaren tespit edilebilir düzeylere ulaşır. 12. gebelik haftasında ise plazma volüm artışı gebelik öncesi seviyeye göre %12-14 oranında artmış olarak tespit edilir. Üçüncü trimesterde plato çizerek doğum sonrasındaki yaklaşık 6 hafta içerisinde, gebelik öncesi seviyelerine döner [34]. Kan volümündeki bu artış temelde plazmaya bağlı olmakla birlikte, artan eritrosit hacminin de yaklaşık 450 ml katkısı vardır.

Volüm artışı dışında, bazı başka erken hemodinamik değişiklikler de oluşur:

- Jeneralize vazodilatasyon
- Kırmızı kan hücrelerinde (RBC) 2,3 difosfo gliserol konsantrasyonunda artış
- Eritropoetik aktivitede azalma
- Retikülosit sayısında azalma
- Serum ferritin konsantrasyonunda artış

[35-37]

DEMİR METABOLİZMASI

Demir, bütün hücrelerin normal fonksiyonları açısından gerekli olan kritik bir elementtir. Demirin, memelilerdeki en önemli görevi, hemoglobinin bir parçası olarak oksijenin taşınmasıdır. Sitokrom sistemindeki bir kısım enzimler için de gerekli bir element olup eksikliğinde, hücrelerin elektron transportu ve enerji metabolizması kapasitesinde düşüş gözlenir.

Demirin vücuttaki dengesi oldukça sıkı bir biçimde denetlenmektedir. Demir kaybının tek yolu kan kaybı ve deri, dışkı ya da genitoüriner sistem yoluyla epitel hücre kaybıdır. Öte yandan, demirin vücuda normalde tek giriş şekliyse yiyecekler ya da demir takviyesi olarak alınan demirin absorpsiyonudur.

Gebelikte, hemodilüsyona bağlı Hb konsantrasyonu azalır, serum demir ve demir bağlama kapasitesi azalır [38, 39]. En dramatik değişim ise total demir bağlama kapasitesinde görülen %50 oranındaki artıştır [40]. Transferrin konsantrasyonu artarken, saturasyonu azalır. Serum ferritini ise, birinci trimesterde, muhtemelen azalan hematopoetik aktiviteye bağlı olarak hafif artış gösterir [37]. Midtermde ise normalin yarısına kadar düşer.

DEMİR DEPOSU VE GEBELİKTE DEMİR İHTİYACI

Sağlıklı kadınlarda serum ferritini mobilize vücut demir rezervini gösteren güvenilir bir biomarkerdir. Her 1 mikrogr/L ferritinin, 7-7,5 mg hareketli demir rezervine eşdeğer olduğu hesaplanmıştır [41]. Ferritin düzeyinin 15-20 mikro gr/L'nin altına düşmesi demir eksikliği olduğunun göstergesidir. Eşlik eden Hb düşüklüğü de varsa demir eksikliği anemisinin bahsedilir [42]. Bununla birlikte, ferritinin aynı zamanda bir akut faz reaktanı olduğu ve inflamasyon ya da tümöral durumlarda artacağı unutulmamalıdır [43].

Gebelik ve büyüme nedeniyle artan demir ihtiyacı, gebe ve infantları demir (Fe) eksikliği anemisine karşı en hassas grup kılar. Ancak, fetusta Hb yapımının, annede ciddi demir eksikliği anemisi olması durumunda dahi kolay kolay etkilenmediğini, çünkü plasentanın anneden ihtiyacı olan Fe'yi çektiğini öne süren çalışmalar mevcuttur [44, 45]. Demirin, normal fetal büyüme ve gelişme açısından değerli olduğunu, dolayısıyla tüm gebelik boyunca demir eksikliği anemisinin engellenmesi gerektiğini söyleyen çalışmalar mevcuttur. Demirin pek çok vital organın gelişimi sırasında kullanıldığını, santral sinir sistem gelişiminde, kan-beyin bariyeri için dengeli demir miktarına ihtiyaç duyulduğu gösterilmiştir [46]. Başka bir çalışmada da, demir eksikliği anemisinin zeka, kognitif yetenek ve davranışları etkilediği, dolayısıyla kalıcı olarak beyne zarar verdiği iddia edilmiştir [47].

Depo demirinin kullanımı ve diyetle alınan demir, annenin gebelikle birlikte artan demir ihtiyacını karşılamaya yetmez. Anneye demir takviyesi verilmediği sürece özellikle gebeliğin ikinci yarısında maternal demir ve ferritin seviyeleri düşer. Birinci trimesterde ferritin ve demir seviyelerindeki hafif artış ise bu dönemde demir ihtiyacının az olmasına ve amenore nedeniyle demir kaybının olmamasına bağlanır. Birinci trimesterde sadece idrar, dışkı ve ciltten demir kaybı vardır. Bununla orantılı olarak demir absorpsiyonu da değişir. Birinci trimesterde, azalmış olan ihtiyaç ile absorpsiyon azalır. Gebeliğin ikinci yarısında ise demir ihtiyacı artar. Bu artış hem fetal ve plasental yapılardan, hem de maternal kırmızı kan hücrelerinde volüm artışından kaynaklanır. Artan demir ihtiyacı ile birlikte absorpsiyon oranları da artar.

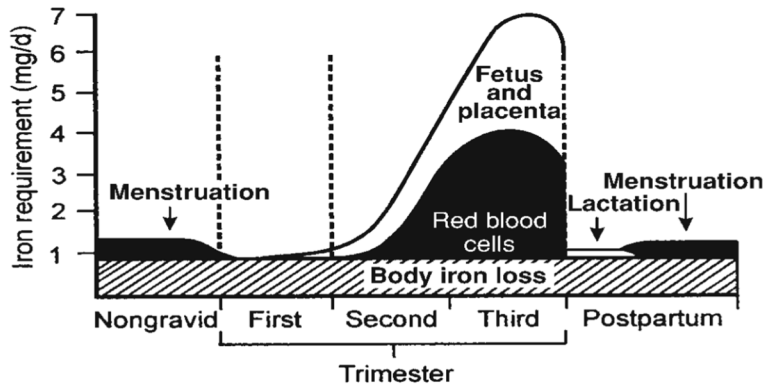
Gebelere (n=22) radyoaktif demir içirilerek elde edilen demir absorpsiyon oranları aşağıdaki tabloda verilmiştir [48].

Gebelik Dönemi	Oral Demirin Emilim Oranı
1. trimester	% 0,7
24. haftada	% 4,5
36. haftada	% 13,5
Postpartum 8-10 haftada	% 6,5

55 kiloluk bir kadında, gebelik boyunca toplam demir ihtiyacı, literatürde yaklaşık 1040 ile 1200 mg arasında hesaplanmıştır [35]. Bunun da çoğu üçüncü trimesterde kullanılır. Bu kilodaki bir kadında artan RBC kütesinin ihtiyaç duyduğu demir miktarı yaklaşık 450 mg'dır [38]. Gebelik öncesi günlük demir ihtiyacı 1-1,5 mg/dl iken, gebelikte bu miktar yaklaşık 6 mg/dl'ye çıkar. Bu ihtiyacın ise sadece besinlerden karşılanması oldukça güçtür. Günlük demir ihtiyacının trimesterlere göre dağılımı tabloda özetlenmiştir.

Gebelik Dönemi	Günlük Demir İhtiyacı (mg)
1. trimester	Yaklaşık 0,8 mg
2. trimester	4-5 mg
3. trimester	> 6 mg Son 6-8 haftada yaklaşık 10 mg'a çıkar

Gebelikte, demir ihtiyacının şematik dağılımı şekilde gösterilmiştir [35].



55 kilogramlık bir kadının toplam demir kaybı ve kazancını gösteren tablo ise aşağıda verilmiştir.

Gebelikte Demir İhtiyacı	
<i>55 kilogramlık bir kadında ortalama kayıp</i>	
Yaklaşık 3000 gr fetus	270 mg
Plasenta ve umbilikal kord	90 mg
RBC genişlemesi	450 mg
Doğum sırasında maternal kan kaybı	150 mg
Zorunlu bazal kayıplar	230 mg
TOPLAM	1190 mg
<i>Gebelikte ortalama demir kazancı</i>	
RBC kontraksiyonu	450 mg
Menstrüasyonun olmaması	160 mg
TOPLAM	580 mg

Gebelik sırasında ortaya çıkan bu ihtiyacı artan emilim ile karşılamak da mümkün değildir. Yukarıda bahsedildiği gibi absorpsiyon oranları gebelikle birlikte artar. Ancak optimal absorpsiyon koşullarında dahi toplamda alınan demir miktarı yaklaşık 600 mg olur. İhtiyacın kalan kısmının demir preparatları ve maternal demir rezervlerinden sağlanması gerekmektedir. İhtiyacın tam olarak karşılanabilmesi için annenin başlangıç demir rezervinin en az 300 mg olması gerektiği hesaplanmaktadır [35]. Bolca demir içeren besinlerle dahi günlük alım ancak 5 mg/dl seviyesinde kalır. Gelişmekte olan ülkelerde, beslenme koşullarının daha da kötü olduğu düşünülürse, dışarıdan demir takviyesi zorunlu hale gelmektedir.

Annenin demir ve hematolojik durumunun, fetusun hemoglobin ve demir durumu açısından prediktif bir değeri olmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur [49]. Stabil demir izotopları ile yapılan bir çalışma bu bulguları destekler şekilde, 3. trimesterde demirin fetusa geçişi ile maternal demir absorpsiyonunun orantılı şekilde arttığı gösterilmiştir [50]. Yine aynı çalışmada, demirin fetusa geçişi ile maternal demir durumunun ters orantılı olduğunu göstermiştir. Nitekim, artmış demir ihtiyacı ve maternal demir eksikliği durumlarında, sinsityotrofoblastlarda transferrin reseptör

sayısının ve plasental mikrovillus membranlarında ferritin reseptör sayısının arttığı gösterilmiştir [51].

ANEMİ

Periferik kandaki hemoglobin miktarının, hastanın yaş ve cinsiyeti için bildirilen normal değerlerin altına inmesi haline ‘anemi’ denir. Anemi aynı zamanda total eritrosit volümünün ya da hemoglobin konsantrasyonunun normalin altına inmesi şeklinde de tanımlanabilir. Normositik, normokromik kırmızı kan hücreleri ve buna uygunsuz retikülosit cevabı olan anemiler hipoproliferatif anemilerdir. Erken demir eksikliği anemisi de hiperproliferatif anemiler grubuna girmektedir. Bu anemiler en sık karşılaşılan anemilerdir.

Reproduktif çağdaki tüm kadınlarda görülecek hematolojik hastalıklar gebelik döneminde de beklenebilir. Ancak, gebelik sırasında en sık karşılaşılan hematolojik bozukluk demir eksikliği anemisidir. Daha önce bahsedildiği gibi, gebelik, plazma volümündeki orantısız artış sonucunda azalan hematokrit değerleri ile karakterizedir. Scott ve Pritchard tarafından, 1967 yılında gebelik sırasında verilen referans Hb değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

İyi demir deposu olduğu bilinen 85 sağlıklı kadında hemoglobinin konsantrasyonu			
Hemoglobin (g/dL)	Gebe olmayan	Gebeliğin Ortası	Geç Gebelik
Ortalama	13.7	11.5	12.3
12.0’den düşük	1%	72%	36%
11.0’den düşük	Yok	29%	6%
10.0’den düşük	Yok	4%	1%
En düşük	11.7	9.7	9.8

(Scott and Pritchard 1967)

The Centers for Disease Control and Prevention, 1990’da anemiyi, hemoglobin konsantrasyonunun birinci ve üçüncü trimesterde 11g/dl altında ve ikinci trimesterde ise 10,5 g/dl’nin altında olması şeklinde tanımlamışlardır. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation, WHO) ise, trimester ayrımı yapmaksızın, gebelikte Hb

değerinin < 11 mg/dl olmasını anemi olarak kabul etmiştir [52]. Anemiyi ise kendi arasında üç gruba ayırmıştır:

- Hb: 10-10,9 gr/dL ise hafif anemi
- Hb: 7-9,9 gr/dL ise orta dereceli anemi
- Hb: <7 gr/dL ise ağır anemi

Bazı çalışmalar ise Hb'nin <5 gr/dL olmasını şiddetli anemi olarak kabul eder [53]. Bu değerlerde Hb, yüksek debili kalp yetmezliğine ve sonrasında da direkt olarak fetal ve maternal mortaliteye neden olmaktadır.

Gebelikte, plazma volümü ile eritrosit volümünün orantısız artışından kaynaklanan anemi, ikinci trimesterde belirginleşir. Ancak, bilhassa gelişmekte olan ülkelerde, aneminin etyolojisi multifaktöriyel olup, bölgesel ve mevsimsel değişiklik göstermektedir [54].

Gebelikte görülen anemi nedenleri tabloda verilmiştir.

Gebelikte Görülen Anemi Nedenleri
<u>Kazanılmış</u>
Demir eksikliği anemisi
Akut kan kaybından kaynaklanan anemi
Inflamasyon veya maligniteye bağlı anemi
Megaloblastik anemi
Kazanılmış hemolitik anemi
Aplastik veya hipoplastik anemi
<u>Hereditör Nedenler</u>
Talassemler
Orak hücreli hemoglobinopatiler
Diğer hemoglobinopatiler
Hereditör Hemolitik Anemiler

Gelişmiş ülkelerde, aneminin en sık nedeni demir eksikliği iken, gelişmekte olan ülkelerde, diğer nutrisyonel faktörler ve enfeksiyonlar da etkili olmaktadır [55].

GEBELİK VE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

Bahsedilen anemilerden, gebelikte en sık rastlanana, demir eksikliği anemisidir. Bu beklenen bir sonuçtur, zira demir eksikliği WHO'ya göre en sık görülen besin eksikliği olup tüm dünyada yaklaşık 2 milyar insanı etkilemektedir [56]. 1995 yılı verilerine göre dünyada en az 56 milyon gebede anemi mevcut olup, bunların %75-80'i demir eksikliği anemisidir [57, 58]. 'The Centers for Disease Control and Prevention'ın verilerine göre ise, Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD), reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık 8 milyonunda demir eksikliği mevcuttur. Gelişmekte olan ülkelerde ise, demir eksikliği anemisi ayrıntı olmayıp, görülmesi nerdeyse kuraldır. Bu ülkelerde yaklaşık %52 oranında demir eksikliği anemisine rastlanmaktadır (http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf). İkinci trimesterde hatırı sayılır ölçüde artan plazma volümü, Hb seviyelerinde hafif bir düşme ile kendini gösterir. Üçüncü trimesterde, anne ihtiyacının yanı sıra fetusun artan ihtiyacı da eklenir. Ancak demir eksikliği olan bir anne ile normal demir rezervlerine sahip bir anneden fetusa demir geçiş oranları benzerdir. Dolayısıyla, annede çok ciddi bir sıkıntı olmadığı sürece fetusun kendini koruyacağı varsayılmaktadır.

Öte yandan, fetal beyin ve kognitif fonksiyonların gelişiminde demirin önemli bir element olduğu düşünülürse, aneminin gebelik ve fetus üzerinde yarattığı etkileri gösteren çalışma sonuçları şaşırtıcı değildir. Demir eksikliğinin, anemi yokluğunda dahi kognitif yetenekleri ve fiziksel performansı azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [59, 60].

26,901 adet, farklı etnik kökenlerden kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre, midtrimesterde görülen anemi, preterm eylem riskinde hafif bir artışa neden olmaktadır [61]. Semptomatik demir eksikliğinin maternal ve perinatal sağlık açısından bu olumsuz sonuçlarını destekleyen pek çok çalışma mevcuttur. Lu ve arkadaşları, 17,149 gebede yaptıkları bir çalışmada, birinci ve üçüncü trimesterde görülen aneminin preterm eylem riskini arttırdığını göstermişlerdir [62]. Başka bir çalışmada ise anemi ile düşük doğum ağırlığı riskinin 7 kat, preterm eylem riskinin ise 5 kat arttığı gösterilmiştir [63].

Gebelik sırasında, fizyolojisi gereği, oksidatif stres artar. Çünkü hem artmış enerji ihtiyacı, hem de artmış oksijen ihtiyacı gebeliğe eşlik eder. Bu stres, 14 ile 24. haftalar arasında en yüksek düzeylere çıkar [64, 65]. Hayvan deneylerinde, tek başına demir eksikliği anemisinin oksidatif stresi arttırdığı görülmüş ve dolayısıyla organlarda ve plasentadaki hipoksi ve inflamasyon da artmıştır [66]. Yine aynı çalışmada, farelere oral demir verilmesi ile oksidatif stres ve inflamasyon belirteçlerinin anemik olmayan seviyelere indiği gösterilmiştir. Tiwari ve arkadaşları ise gebe kadınlardaki oksidatif stresi irdelemişlerdir [67]. 130 adet gebe kadında, demir eksikliği anemisi ile pro-oksidan komponentlerin arttığı, antioksidan vitaminlerin ise azaldığı görülmüştür.

‘Hayatın Fetal Orjini’ hipotezinin yaratıcısı olan Barker (1990), gebelik anemisinin büyüme geriliğine, bunun ise erişkin yaşamda kardiovasküler hastalıklara neden olabileceğini belirtmiştir [68]. Kadyrov ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, aneminin, erken gebelik döneminde anjiogenezisi değiştirmek suretiyle plasental vaskülarizasyonu etkilediği gösterilmiştir. Bu durumun ise ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler gelişimi etkileyeceği speküle edilmiştir [69].

WHO’ne göre, üçüncü dünya ülkelerinde, anne ölümlerinin %40’ından anemi sorumludur. Yine UNICEF de yayınladığı raporda, dünyada yılda yaklaşık 50,000 genç kadının demir eksikliği anemisine bağlı nedenlerle gebelikte veya doğumda öldüğünü bildirmektedir [52]. Ancak, sağlıklı ve yüksek düzeylerde hemoglobin konsantrasyonu olan kadınların da kötü gebelik sonuçları açısından risk altında olduğu gösterilmiştir. Hb konsantrasyonunu arttıran en masum iki neden yüksek rakımda yaşamak ve sigara içmektir. Yüksek hemoglobin seviyesine sahip bu kadınlarda ise temel sorun artmış kan viskozitesidir [55]. Sirkülasyonla ilgili problemler nedeniyle dokulara oksijen transportunda azalma saptanır [55]. Murphy ve arkadaşları (1986), yüksek hemoglobin değerleri, -ki bu durumda kabul edilen sınır 16 mg/dL’dir-, ile perinatal morbidite, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve preterm eylem riskinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (n:54,382) [70]. Garn ve arkadaşları ise, Hb>13 gr/dL ve Hct >%39 olması durumunda, fetal ölüm, preterm eylem, düşük doğum ağırlığı insidansında artış olduğunu belirlemişlerdir [71]. Yüksek Hb değerleri ile yaşamın ilerleyen dönemlerinde görülen hipertansiyon arasında da oldukça anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Maternal hemoglobin düzeyi

ile preterm doğum eylemi ya da büyüme geriliği arasındaki ilişkiyi inceleyen bir başka çalışmada ise (n:173,031), 12. gebelik haftasında Hb konsantrasyonu 3 standart deviasyonun altında olan gebelerde preterm doğum eylemi riskinin 1,7 kat arttığı; 12 ya da 18. gebelik haftasında Hb konsantrasyonu 3 standart deviasyonun üzerinde olan gebelerde ise fetal gelişme geriliği riskinin 1,3 ila 1,8 kat arttığı gösterilmiştir [72]. Bu durum, yüksek hemoglobin değerlerinin iyi demir rezervinin yansıtıcısı değil de, yetersiz plazma volüm artışının işareti olabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Sonuçta, gebeliğin indüklediği hipertansiyonu olan hastalarda kan volümünde beklenen artış olmaz, dolayısıyla rölatif hemokonsantrasyon diyebileceğimiz bir durum ortaya çıkar ve Hb değeri yüksek kalır [55]. Yüksek Hb düzeyleri ile istenmeyen gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin, aneminin aksine, alta yatan nedenlerle daha iyi açıklanabileceği kabul edilmiştir.

DEMİR TAKVİYESİ

Gelişmiş ülkelerde, kadınların demir depolarının genel olarak iyi olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, bu ülkelerde demir takviyesi şart değildir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, kadınlar halihazırda kötü demir rezervleri ile gebeliğe başladığından demir takviyesi vermek önemlidir. Hastanın düzenli kullanımını sağlamak içinse, hem demir preparatlarının ulaşılabilir olması, hem de sağlık ekibinin gebe kadını yeterince motive etmesi gerekmektedir. Çünkü, yeterince motive edilmeyen kadınlarda, yan etkiler nedeniyle uyumsuzluk problemi yüksek orandadır.

Besinlerle alınan demir iki formda bulunur: Hem ve non-hem. Diyetle alınan demirin büyük kısmı non-hem demirdir [42]. Fakat hem demirin bioyararlanımı daha yüksektir. Ek olarak, demir emilimi, kalsiyum (süt ve süt ürünleri), çay ve kahvedeki polifenol ve fitatlar (ekmekte) tarafından inhibe edilir. Dolayısıyla, demirin öğünler arasında alınması önerilmektedir. Vejeteryan beslenen ve çay tüketiminin yoğun olduğu bölgelerde, demir rezervlerinin daha düşük olması beklenmektedir.

Yapılan çalışmalar, gelişmiş ülkelerde, gebeliğin ikinci yarısında verilen 30 mg ferröz demirin, yaklaşık %10'lara çıkan absorpsiyon oranı ile ihtiyacı karşılayacağını göstermiştir [35]. Ancak, 39 mg/gün demir alan kadınların ortalama Hb kitlesine bakıldığında, bu dozun iki katını alanlara oranla daha düşük olduğu görülmüştür [38]. Düşük demir rezervleri ile gebeliğe başlayan kadınlarda ise yaklaşık 600-800 mg ek desteğe ihtiyaç vardır. Bu hesaplamalara göre, gebeliğin 20. haftasından itibaren başlanan 60 mg/gün ferröz demir takviyesi gelişmekte olan ülkeler de dahil, eksikliğin giderilmesinde yeterli. Ancak, ciddi maternal demir eksikliği varsa, ya da demir takviyesine 20. gebelik haftasından itibaren başlanmadıysa, bu doz günde 120 mg'a çıkarılmalıdır. WHO'nun 1989 yılında yayınladığı raporda da, tüm dünyada gestasyonel aneminin yoğun olduğu bölgelerde 2x60 mg/gün ferröz Fe (Fe⁺⁺), demir deposunun iyi olduğu bölgelerde ise 1x60 mg/gün ferröz demir kullanımını önerilmiştir [35].

Demir takviyesi verilirken, demirin mümkün olan minimum dozda tutulması, doz bağımlı yan etkilerin görülmemesi açısından önemli bir prensiptir. Oral demir preparatlarının neden olduğu, epigastrik ağrı, bulantı, konstipasyon gibi

gastrointestinal yan etkiler doz bağımlıdır [73]. Danimarka'da yapılan bir çalışmada, kadınlara 18. gebelik haftasından itibaren hergün sırasıyla 20, 40, 60 ve 80 mg ferröz demir verilmiştir [43]. Günlük 20 mg verilmesi, demir eksikliği anemisini önlemede yetersiz kalmıştır. 40 mg/gün alanların %95'inde demir eksikliği anemisi önlenmiştir. Demir depolarına bakıldığında, 40, 60 ve 80 mg/gün demir alan kadınlar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuçlar aynı zamanda 18 mg ferröz demir içeren multivitamin preparatlarının da yetersiz olduğunu göstermiştir [74].

Besinlerle alınan demir iki formda bulunur: Hem ve non-hem. Diyetle alınan demirin büyük kısmı non-hem demirdir [42]. Fakat hem demirin bioyararlanımı daha yüksektir. Yiyeceklerle birlikte alındığında, demirin absorpsiyon oranı düşmektedir [75]. C vitamini içeren meyve suları ile alınması ise emilimini arttırmaktadır. Ek olarak, demir emilimi, kalsiyum (süt ve süt ürünleri), çay ve kahvedeki polifenol ve fitatlar (ekmekte) tarafından da emilimi inhibe edilir. Dolayısıyla, daha önce de belirtildiği gibi, demirin öğünler arasında alınması önerilmektedir. Vejeteryan beslenen ve çay tüketiminin yoğun olduğu bölgelerde, demir rezervlerinin daha düşük olması beklenmektedir.

Demir parenteral yolla ya da oral yolla verilebilir. Parenteral yolla veriyorken, gebelikte demir ihtiyacının arttığı dönem ve ihtiyaç duyulan miktar iyi bilinmelidir. Çalışmalar, intra-venöz demir tedavisinin, demiri arttırmada daha etkin olduğunu göstermektedir [76]. 2011 yılında yayınlanan bir Cochrane Review'da 23 çalışmadan 3198 kadının sonuçları değerlendirilmiştir [77]. Oral kullanımda, doz ile yan etkilerin korele olduğu görülmüştür. Ayrıca, parenteral demir tedavisinin, Hb'i yükseltmekte daha başarılı olmakla birlikte, klinik sonuç açısından oral alıma bir üstünlüğü gösterilememiştir. Parenteral demir tedavisinin bir takım ciddi yan etkileri olduğu da unutulmamalıdır. Bunlardan başlıcaları:

- Allerjik reaksiyon
- Venöz trombozis
- Kardiak arrest ve ölüm

Hayvan deneylerinde, farelere yüksek doz demir verildikten sonra demir absorpsiyonunun düştüğü ancak üç gün sonra yeniden arttığı gösterilmiştir [78].

Ekonomik açıdan daha uygun olup daha az yan etkiye neden olacağı düşünülen bu metod, insanlarda da denenmiş ancak insan deneyleri bunu desteklememiştir. Günlük alım, haftalık bolus tarzında demir alımı ile karşılaştırıldığında, haftalık almanın herhangi bir üstünlüğü gösterilmemiştir [75]. Ancak, anemisi olmayan gebeler ile yapılan başka bir çalışmada (n=100), haftalık kullanımda belirgin bir anemi görülmediği gibi, serbest radikal oluşumunun da azaldığı bildirilmiştir [79]. Cochrane Reviews'ta ise günlük rutin demir kullanımının, Hb seviyesini arttırmada, aralıklı kullanımdan daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır [77].

Serum folat ve demirinin plasentadan geçişinin de paralel olduğu gösterilmiştir. Bu durum iki olası nedene bağlanmıştır: i) demir preparatları folat da içerdiğinden olabilir, ii) folat eksikliğinde trofoblast hücrelerinde apoptozis arttığı için olabilir [80].

Piyasadaki mevcut demir preparatları şunlardır:

- Ferröz fumarat
- Ferröz sulfat
- Ferröz bisglisinat; iyi emilen bir formudur
- Ferrik demir (Fe⁺⁺⁺) polimaltoz kompleksi (Maltofer); efikasisi en az diğerleri kadar iyi, ferröz sülfattan daha güvenilirdir [81].

Demir profilaksisi ile ilgili başka bir kafa karıştıran soru ise 'bu profilaksi genel mi olmalı, yoksa kişisel mi'. Nutrisyonel ve fizyolojik bakış açısı ile değerlendirildiğinde, kişiselleştirilmesi önerilmektedir. Çünkü, demir kullanımı, vücudun ihtiyacı olan diğer iki değerlikli metal iyon emilimini (örneğin çinko) inhibe eder [82]. Demir takviyesinin diğer bir endişe kaynağı ise, yüksek oranda reaktif nontransferrin bağlı demirin plazma konsantrasyonlarında artışa neden olmasıdır. Dolayısıyla, lokal olarak bağırsaklarda ve tüm vücutta oksidatif stresi arttırdığı düşünülürse [79] mümkün olan en düşük dozda ve yavaş salınan formda verilmesi önerilmektedir [42].

Danimarka'dan, 'Nordic Council of Ministers', 2004 yılında yayınlanan 'Nordic Nutrition Recommendations'da inflamasyonsuz ferritin durumuna ve tavsiye edilen demir tedavisine göre kadınları üç gruba ayırmışlardır [42]:

Demir Durumu	Demir Eksikliği ve Demir Eksikliği Anemisi Gelişme Riski	Önerilen Demir Dozu
<i>Demiri <u>düşük</u> olanlar Ferritin < 30 mikrogram/L</i>	Yüksek	60-80 mg/gün
<i>Demiri <u>orta dereceli</u> olanlar Ferritin 30-70 mikrogram/L</i>	Orta	30-40 mg/gün
<i>Demiri <u>yeterli</u> olanlar Ferritin > 70-80 mikrogram/L</i>	Minimum	Demir rezervinin yaklaşık 500 mg olduğu düşünülen bu grup, demir takviyesi olmaksızın da gebeliği tamamlayabilirler

Demir takviyesinin laktasyonda devam ettirilmesinin gerekliliği de sorgulanmıştır. Bu konuyla ilgili prospektif kontrollü bir çalışma olmamakla birlikte, WHO, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, demir preparatlarına postpartum 12 hafta daha devam edilmesini önermektedir.

GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN RENAL FONKSİYON DEĞİŞİKLİKLERİ

Renal fonksiyonlarda da gebeliğe bağı adaptif değişiklikler oluşur. Serum kreatinin ve üre nitrojen seviyesi ortalama 0,7 ve 1,2 mg/dL seviyelerinden sırasıyla 0,5 ve 0,9 mg/dL'ye kadar düşer. Kreatinin seviyesinin 0,9 ve üre nitrojen seviyesinin ise 1,4 mg/dL olması renal bir hadise olduğuna işaret eder ve acil müdahaleyi gerektirir.

Maternal hemodilüsyonun 6.haftadan itibaren başladığı ve BUN ile kreatinin düzeyindeki azalmanın da bu haftadan itibaren tespit edilebildiğı gösterilmiştir [83].

GEBELİK SIRASINDA TİROİD BEZİNDE GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER

Tiroid fonksiyonlarının normal işlevini devam ettirmesi, hem reproduktif aktivite, hem de devamında gebeliğin sağlıklı ilerlemesi açısından önemlidir. Tiroid glandının aktivitesi için gerekli olan iyodinin ileri derecede eksikliği, tekrarlayan gebelik kayıplarına, bebekte mental retardasyona ve kretinizme neden olmaktadır [84]. Reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık 100 milyonunda iyodin eksikliği olduğu düşünülecek olursa [57] tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi prekonsepsiyonel ya da erken prenatal tetkiklerin bir parçası olmalıdır.

Gebelik sırasında tiroid fonksiyonlarında da önemli değişiklikler oluşur:

- 1) Tiroksinin major taşıyıcı proteini olan tiroksin-binding globülünde (TBG), yüksek östrojen seviyelerine bağlı olarak anlamlı bir artış gerçekleşir.
- 2) Plasental orijinli pek çok tiroid stimulan faktör salgılanır.
- 3) Gebelik, maternal tiroid için gerekli iyodin seviyesinde düşüklük ile karakterizedir. Bu durum da artmış renal klirensle bağlı ortaya çıkar.

Meydana gelen glandüler hiperplazi ve artmış vaskülarite tiroid glandının boyutunda artışa neden olur.

Birinci trimesterin erken dönemlerinde, TBG seviyelerinde artış başlar, gebeliğin yaklaşık 20. haftasında maksimum düzeye ulaşır ve sonrasında, serum tiroksin seviyeleri, gebelik öncesine kıyasla yaklaşık iki kat artan oranda seyreder. Total serum tiroksin seviyeleri (T4) seviyelerinde 6 ila 9. gebelik haftaları arasında keskin bir artış gelişir. T4 seviyesi, gebeliğin 18. haftasında plato seviyesine ulaşır. Serbest T4 seviyesinde ise hafif bir artış sonrası hCG seviyelerine paralel hafif bir artış gözlenir. Total triiodotironin (T3) seviyelerindeki artış 18. haftaya kadar belirgin olup sonrasında plato seviyesinde seyreder. Tiroid releasing hormon (TRH) seviyeleri gebelikte artış göstermez. Bu hormon plasentadan geçerek fetusta tirotropin sekresyonunu uyarabilir. Thorpe-Beeston ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Rh nedeniyle etkilenen 26 gebe incelenmiştir [85]. Hastalardan kan transfüzyonu öncesi ve sonrasında kordosentez ile kan örneği alınmış ve bu gebelerden sekizine transfüzyondan hemen önce TRH verildiğinde fetal tiroid stimulan hormon (TSH) seviyelerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir.

T3 ve T4 salınımı bütün gebelerde aynı seviyelerde olmaz. Gebelerin yaklaşık üçte birinde hipotiroksinemi, tercihen yüksek T3 seviyeleri, ve yüksek ama normal sınırlarda serum tirotropin seviyeleri gözlenir.

Serum human choriogonadotropin (hCG) ile TSH değerleri de gestasyonel hafta ile uyumlu birtakım modifikasyonlara uğrar. Her iki glikoproteinin de alfa subunitleri aynı olup, beta subunitleri farklılık gösterir. Bu yapısal benzerlik nedeniyle β HCG intrinsek tirotropik aktiviteye sahiptir, dolayısıyla yüksek β HCG seviyeleri tiroid stimülasyonuna neden olur.

Bu kompleks değişikliklerin, gebelik sırasındaki tiroid fonksiyonlarını etkilemediğini gösteren birtakım metabolik çalışmalar da yapılmıştır. Bazal metabolik hız yaklaşık % 25 oranında artar, ancak, artan bu oksijen tüketimi temelde fetal metabolik aktiviteye bağlanır.

GEBELİKTE SİGARA İÇİMİ

Gebelikte sigara içimi pek çok istenmeyen sonuç ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında spontan abortus, preterm doğum ya da intrauterin gelişme geriliğine bağlı olarak preterm doğum eylemi, infant ve fetal ölüm oranında artış, plasental abrupsiyon sayılabilir. Gebelikte bu istenmeyen etkilerin patofizyolojisi ise artan fetal karboksihemoglobin miktarı, azalmış uteroplental kan akımı ve fetal hipoksi ile açıklanmaktadır.

Sigaranın LGA'dan koruduğunu gösteren çalışma da mevcuttur [86] Aynı çalışmada preterm prematür membran rüptürünün (PPROM) sigara içmeyenlerde daha fazla olduğu gösterilmiştir. Postpartum hemoraji ise sigara içenlerde daha fazla görülmüştür. Multipar kadınlarda ise sigaranın preterm doğum eylemi ile korele olduğu görülmüştür [87].

Sigara, DM gelişimi açısından, bağımsız, modifiye edilebilir, doz bağımlı bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Gestasyonel DM (GDM) ile sigarayı ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur [88]. Ancak, geniş prospektif bir çalışmada, GDM riskinin sigara ile artmadığı gösterilmiştir [89].

SAĞLIKLI BESLENME

Vücutta salgılanmayan maddeleri besinler ile almak durumundayız. Sağlıklı bir beslenme için, vücut, enerji sağlayan besinlere, vitamin, mineral ve suya ihtiyaç duyar. Vücudun gereksinim duyduğu besin miktarı, yaş ve fizyolojik duruma bağlı olarak değişir.

Vücut ağırlığının stabil seyretmesi için enerji alımı ile enerji harcanmasının eşit olması gerekmektedir. Ortalama bir erkeğin enerji gereksinimi, 2800 kcal/gün iken, bir kadının enerji gereksinimi yaklaşık 1800 kcal/gündür. Enerji alımı yetersiz ise aminoasit alımının artırılması gerekir ki, glukoneogenesis yolu ile protein yapımında artış sağlanabilsin. Erişkinler için önerilen günlük protein alımı ideal vücut ağırlığı baz alındığında 0,6 g/kg'dır. Sağlıklı beslenme için tavsiye edilen protein miktarı günlük kalori ihtiyacının %10-14'ünün proteinden sağlanmasıdır. Öte yandan, büyüme, gebelik, laktasyon sırasında vücudun protein ihtiyacında artış olur.

Yağlar ise konsantre enerji kaynağı olup optimal sağlık için günlük alımın %10'undan azını oluşturmalarıdır. Sağlıklı bir yetişkin, total kalorisinin %55'ini ise karbonhidratlardan almalıdır.

GEBELİKTE SAĞLIKLI BESLENME

Gebelikte beslenmenin önemi, senelerdir bilinen ve konuşulan, üzerinde spekülasyonlar yapılan bir konudur. 18-35 yaş arası kadınlar için önerilen günlük kalori miktarı 2000 kcal'dir. Gebelikte, bir annenin ek olarak 200 kcal/gün enerji ihtiyacı olduğu hesaplanmaktadır. Ancak etik nedenlerden ötürü bu konuda yapılmış randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Elde edinilen bilgiler zorunlu açlık dönemlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır. Bu konuda en çok irdelenen dönemler ise Birinci Dünya Savaşı ile Alman işgali altında Hollanda'da yaşanan açlık dönemi, 'Hollanda Kıtılığı-Dutch Famine', yani İkinci Dünya Savaşıdır.

Bu dönemlerden en çok yayın ise, 1944-1945 tarihlerinde, kış aylarında Alman ordusunun kuşatması altında altı ay süreyle açlığın yaşandığı Hollanda'dan gelmiştir. Bu dönemde insanların günlük kalori alımı 450 kcal/gün'e kadar düşmüştür. Selektif değil jeneralize bir besin eksikliği sözkonusu idi. Sonrasında yapılan araştırmalar göstermiştir ki, bu dönemde açlığa maruz kalan gebelerin fetusunda median doğum ağırlığı yaklaşık 250 gram düşmüş, açlık sona erdiğinde ise normale dönmüştür. Ancak perinatal mortalite oranı ya da malformasyon insidansında herhangi bir değişiklik olmamıştır. İlginç bir şekilde gebelik toksemisinde azalma kaydedilmiştir [90].

Stein ve arkadaşlarının raporuna göre, 3.trimesterde enerji alımı kısıtlandığında, fetal büyüme yavaşlıyor, gestasyonel uzunlukta anlamlı bir değişiklik olmuyor [91]. 1970'li yıllara kadar, gebelik sırasında hızlı kilo artışı, sıvı tutulumunun ve dolayısıyla preeklampsinin habercisi olarak görülürdü. Bu nedenle de gebelere yemek kısıtlaması önerilmekteydi, ancak 'Dutch Famine' sonrası, yaygın kabul gören bu uygulama değişti. Çünkü çıkan sonuçlar gösterdi ki, en azından obez olmayan kadınlarda yemenin kısıtlanması fetal büyümeye negatif etki etmektedir.

Bazı hayvan deneylerinde beyin gelişiminin, annenin yoğun besin eksikliğine maruziyeti ile etkilendiği gösterilmiştir. Ancak insanlarda yapılan gözlemler aynı sonuca ulaşamamıştır. Yine, kıtlık zamanında, Hollanda'da açlığa maruz kalan annelerin oğulları, 19 yaşında orduya alım sırasında değerlendirilmiş ve yapılan

standardize değerlendirmeler neticesinde, intrauterin dönemde açlığa maruz kalan bu biryelerde mental fonksiyonların etkilenmediği sonucuna varılmıştır [91].

Gebelik sırasında annenin aldığı kilonun fetal doğum ağırlığını etkilediği gösterilmiştir [92]. Martin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maternal kilo artışının doğum kilosu ile korele olduğu ve 2500 gramın altında bebek doğuran kadınların %14 oranında olduğu ve bunların da 8 kilodan az kilo artışı olan gebelerden olduğu gösterilmiştir. Afrika kökenli Amerikalı gebeler arasında ise bu oranın % 20'ye çıktığı gözlenmiştir. Daha sonra 4589 nullipar sağlıklı kadın ile yapılan çalışmada, farklı etnik kökenlerden gelen kadınların gebelik outcome'ındaki değişikliklerinin sadece beslenme özelliklerine bağlanamayacağı sonucuna varılmıştır [93].

Buğun için kabul edilen, gözlemsel çalışmaların ortaya koyduğu ve Institute of Medicine (IOM) tarafından da onaylanan, gestasyonel kilo alımının fetal büyümeyi arttırdığı ve preterm doğum eyleminde azalmaya neden olduğu yönündedir [94, 95].

2010 yılında, Cochrane Database'de maternal beslenme ve gebelik sonuçlarına etkisi hakkında yapılan kapsamlı bir data analizi yayınlamıştır [96]. Çalışmada gestasyonel kilo artışının fetal büyümeye olan etkisi araştırılmıştır. Analizlere, toplamda 12,513 kadın üzerinde yapılan 27 adet çalışma dahil edilmiştir.

Yazarlar, diyet ile ilgili tavsiyelerin, gebelerde enerji ve kalori alımını iyileştirdiği, ancak maternal ve fetal sağlığa major bir katkısı bulunmadığını vurgulamışlardır. Özetle; dengeli enerji-protein alımı fetal büyümeyi arttırırken fetal ve neonatal ölümü azaltmaktadır. Bu olumlu etkilerin özellikle yeterli beslenemeyen kadınlarda daha belirgin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [97]. Fakat protein oranını arttırmaya yönelik diyetler fetal sağlığı olumsuz yönde etkilemiştir. Yüksek proteinli diyet ya da izokalorik beslenmenin fetal gelişimi kısıtladığı gösterilmiştir [98, 99]. Kilolu ya da gebelikte fazla kilo alan kadınlarda protein ve enerji alımının kısıtlanmasının faydalı bir sonucu gösterilemediği gibi, fetus üzerine zararlı etkileri olabileceği vurgulanmıştır. Makaleye dahil edilen çalışmalar ve sonuçları bir sonraki sayfada, tablo halinde zetlenmişlerdir.

Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register, [96].			
<i>Sayılar</i>	<i>Gebelikte Uygulanan Beslenme Biçimi</i>	<i>Maternal ve Fetal Yansıması</i>	<i>Gebelik Sonucuna Olan Etkileri</i>
5 çalışma n=1135	Enerji protein alımının arttırılması	Gebelik sırasında artan maternal kilo	Tutarlı olarak gösterilebilmiş bir etkisi yok
13 çalışma n=4665	Dengeli enerji ve protein alımı	Maternal kilo artışı ve ortalama doğum ağırlığında hafif artış	SGA insidansı ↓ Ölü doğum ve neonatal ölüm riskinde ↓ Preterm doğum riskinde anlamlı değişiklik yok
2 çalışma n=5290	Yüksek protein alımı	Anne kilo alımı ↑ Ortalama doğum ağırlığında anlamlı olmayan ↓	SGA riskinde anlamlı ↑ Neonatal ölüm riskinde anlamlı olmayan ↑
3 çalışma n=966	İzokalorik protein alımı (=Proteinin, protein olmayan besinlerle eşit miktarda yer değiştirmesi)		SGA riski ↑
4 çalışma n=457	Kilolu ya da fazla kilo alan kadınlarda enerji ve protein kısıtlaması	Haftalık kilo artışı ↓	Gebeliğin indüklediği hipertansiyona etkisi yok Preeklampsi gelişme riskine etkisi yok

2012 yılında yayınlanan başka bir Cochrane Review'da da, beslenme konusunda yönlendirilen kadınlarda preterm eylem riskinin azaldığı, bebek baş çevresinin arttığı sonucuna varılmıştır [100]. 2010 yılında yayınlanan çalışmadan farklı olarak, dengeli protein-enerji diyeti alan kadınlarda, perinatal sonucun değişmediği vurgulanmıştır.

Sonuç olarak diyetle ilgili hastayı bilinçlendirme ve dengeli protein-enerji diyeti vermek dışında, diğere uygulamaların zararlı olduğu mesajı verilmiştir.

Beslenmenin uzun dönem etkileri ise halen net değildir. Dengeli protein enerji alımının pozitif birtakım etkileri var gibi görünmektedir, ancak uzun vadede nörokognitif gelişime, obezite ve bununla ilintili kronik hastalıklara olan etkisi halen net değildir. Bu anlamda, eldeki veriler, kontrollü, dizayn edilmiş çalışmalardan ziyade, daha önce de bahsi geçen, epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır.

GEBELİKTE ÖNERİLEN KİLO ARTIŞI

Gebelik sırasındaki kilo artışı büyük oranda uterus ve eklerine, irileşen memelere, artan kan volümü ile ekstraselüler sıvıya bağlıdır. Artan kiloya az oranda katkıda bulunanlar ise hücre içerisinde sıvı depolanmasına neden olan metabolik değişiklikler ve yağ ve proteinde artış, yani maternal rezervlerdir.

20.yüzyılın ilk yarısında, gebelikte alınması önerilen kilo, gebeler arasında ayırım yapılmaksızın, 9,1 kg idi. Bu kısıtlamanın gebeliğin hipertansif hastalıklarını engelleyeceği ve makrozomik bebek sayısını dolayısıyla operatif doğum oranını azaltacağı düşünülüyordu. Ancak 1970'li yıllara gelindiğinde, preterm eylemi ve gelişme geriliğini önlemek amacıyla en az 11,4 kg alınması gerektiği konusunda fikir birliğine varıldı. Institute of Medicine ise 1990 yılında, gebelik öncesi kilolara göre değişen kilo artış önerisinde bulunmuş ve the American College of Obstetricians and Gynecologists de 2002 tarihinde bu oranlara onay vermiştir.

Maternal Ağırlık Sınıfı	BMI Değeri (kg/m ²)	Gebelikte Önerilen Kilo Artışı (kg)
Zayıf	<18,5	12,5-18
Normal kilo	18,5-24,9	11,5-16
Kilolu	25-29,9	7-11,5
Obez	≥30	5-9

Thorsdottir ve arkadaşlarının 2002'de, 615 sağlıklı ve gebelik öncesi normal BMI oranına sahip kadınlarla yaptığı araştırma, antepartum ve intrapartum komplikasyonların en fazla 20 kg ve üzerinde kilo artışı olan kadınlarda görüldüğünü göstermiştir. Institute of Medicine'in önerileri doğrultusunda kilo alan kadınlarda ise bu komplikasyonların en az görüldüğü gösterilmiştir [101].

GEBELİKTE MİKROBESİN (VİTAMİN, MİNERAL VS) TAKVİYESİ

Prospektif, 9 adet çalışmanın (n=15,378) incelendiği bir Cochrane Review'da, 2 veya daha az mikrobese alan ya da plasebo grubu ile multiple mikrobese alan grup karşılaştırılmış ve mikrobese alan gebelerde düşük doğum ağırlıklı bebek sayısında, SGA bebek sayısında ve maternal anemide azalma tespit edilmiştir [57]. Preterm eylem ya da perinatal mortalite oranlarında ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Çalışmanın ortaya koyduğu diğer bir önemli nokta ise tek başına demir ve folik asit verildiğinde, tüm bu olumlu etkiler devam etmektedir.

Farklı yayınlarda, farklı mikrobeseinlerin reproduktif çağıdaki ve gebelikteki etkileri incelenmiştir. Örneğin magnezyum, selenyum, bakır ve kalsiyum eksikliğinin, gebelik, doğum ve fetal gelişim sürecini tehlikeye soktuğu gösterilmiştir [102]. Yine, magnezyumun, preeklampsi ve preterm eylem patogeneğinde yer aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur [103].

Vitamin A eksikliği ise, körlük, maternal mortalite riskinde artış, preterm eylem, IUGR, düşük doğum ağırlığı, abrupsiyo plasenta ile ilişkilendirilmiştir [104]. A vitamini takviesi alan gebelerde demir eksikliği anemisinin %76'dan, %66'ya düştüğü gösterilmiştir [105].

Çinko eksikliğinin de preeklampsi, prematür membran rüptürü (PROM), büyüme geriliği, konjenital anomali ve geri kalmış nöro-davranışsal ve immünolojik gelişim geriliğinde etkili olduğu gösterilmiştir [102].

Tüm bu mikrobeseinlerin, anne ve bebek sağlığı açısından gerekli olduğu muhakkaktır. Ancak fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum eylemine mikrobesein takviesinin etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [106]. Yani, belli minerallerin, vitaminlerin vs eksikliği moitörize edilerek yeterli destek sağlanmalıdır. Fakat görünen odur ki, ciddi neonatal etkilerin önlenmesinde bu takvieselerden mucizeler beklemek de akıllıca bir hareket olmayacaktır.

BESLENMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastanın beslenme durumunun değerlendirilmesi, hikayesinin alınması, fizik muayene, antropometrik değerlerin ölçülmesi ve laboratuvar çalışmaları ile gerçekleştirilir. Beslenme durumunun değerlendirilmesi amacıyla bakılan belli başlı laboratuvar testleri tabloda verilmiştir.

Beslenmenin Değerlendirilmesinde Kullanılan Laboratuvar Testleri	
Serum Albümin Değeri (3,5-5,5 gr/dl)	2,8-3,5 gr/dl: Sınırdaki protein düzeyi Artan düzeyler pozitif protein balansını gösterir
Serum Prealbümin (transtiretin) Değeri (20-40 mg/dl)	10-15 mg/dl: hafif protein eksikliği 5-10 mg/dl: Orta derecede protein eksikliği <5 mg/dl: şiddetli protein eksikliği
Serum total demir bağlama kapasitesi (240-450 mikro gr/dl)	<200: sınırdaki protein düzeyi
Protrombin zamanı 12,0-15,5 saniye	Uzaması: K vitamini eksikliği
Serum kreatinin değeri (0,6-1,6 mg/dl)	<0,6: uzamış enerji eksikliğine bağlı kas yıkımı
Kan üre nitrojeni (BUN) 8-23 mg/dl	<8: Muhtemel yetersiz protein alımı 12-23: muhtemel yeterli protein alımı >23: muhtemelen aşırı protein alımı Serum kreatinin seviyesi normal ise BUN kullanılır Serum kreatinin seviyesi yükselmişse, BUN/kreatinin oranı kullanılır

Bahsedilen bu proteinlerin yarı ömürleri farklı olduğundan,-albüminin yarı ömrü 21 gün iken, transtiretininki 2 gün ve retinol binding-proteininki ise 12 saattir- bazıları beslenme durumunun daha erken dönemde değerlendirilmesini sağlar. Albümin ya da diğer proteinlerdeki düşüş sadece malnütrisyonu değil aynı zamanda metabolik bir stresin de göstergesi olabilir. Dolayısıyla düşük değerler spesifik olarak malnütrisyon varlığını göstermez, ama malnütrisyon riskinin yüksek olduğunu belirler.

GEBELİK VE OBEZİTE

Obezite, en basit tanımıyla, adipöz dokunun fazlasıyla mevcut olması durumuna verilen isimdir. Çoğu zaman artmış vücut ağırlığı ile eşdeğer olarak görülse de, ince ancak kaslı vücut yapısı olan bireylerin de vücut ağırlığı, adipöz dokudan bağımsız, yüksek olabilir. Adipöz dokunun değerlendirilmesi için direkt bir yöntem olmamakla birlikte en sık kullanılan vücut kütle indeksidir (body mass index=BMI). BMI'in hesaplanması ağırlık (kg)/uzunluğun karesi (m²) şeklindedir.

Hem WHO, hem de National Institute of Health, BMI'e göre sınıflandırma yapmışlardır.

BMI (kg/m ²)	Kategori
≤18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25-29,9	Kilolu
≥30	Obez

WHO Global Database verilerine göre dünyada yaklaşık 300 milyon kadın obezdir, yani BMI>30 kg/m²'dir (www.who.int/bmi/index.jsp). Yine WHO'ya göre, 2015 yılında yaklaşık 2.3 milyar insan kilolu ve 700 milyondan fazla insan ise obez olacaktır. Obezitenin neden olduğu mortalite ve morbidite düşünüldüğünde, gittikçe büyüyen bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Obezite, subfertilite ile ilişkilendirilmiştir. Gebelik sırasında ise, hem anne hem de fetus açısından ciddi riskler taşıyan bir durumdur. Obezitenin gittikçe artan prevalansı gebe kadınlara da yansımış ve son dekada, obezitenin komplike ettiği gebeliklere gittikçe daha sık rastlanır olmuştur.

Gebelik sırasındaki obezite, periferik ve hepatik insülin rezistansında artış, metabolitlerin dolaşımdaki miktarında artış, inflamatuvar durum ile ilişkilidir [19]. Obezlerde, low grade inflamatuvar bir ortam vardır, CRP ve IL-6 oranları artmıştır. Erişkinlerde, bu durumun insülin rezistansına zemin hazırladığı düşünülmektedir.

Gebelik sırasında obezite, hipertansiyon, gestasyonel diabet, preeklampsi, fetal makrozomi, yüksek oranda sezaryen ve postpartum komplikasyonlara neden olmaktadır. Preterm eylem ile ilişkisi incelendiğinde, indüklenmiş preterm eylemde artış vardır, ancak spontan preterm doğum eylemi, obezite ile artmaz [107]. Yapılan en geniş kapsamlı çalışmalardan biri, Sebire ve arkadaşlarının 2001 yılında yayımladığı çalışmadır. Buna göre, Londra’da yaşayan 287,213 tekil gebelik incelenmiş ve tabloda özetlenen komplikasyonların görülme oranının artan BMI ile korele olduğu gözlenmiştir [108].

Antenatal Komplikasyonlar	Gestasyonel Diabet Preeklampsi Anemi Plasenta Previa Plasental abrupsiyon Makat prezentasyon
Maternal Komplikasyonlar	Göğüs Enfeksiyonu Genital yol enfeksiyonu Yara enfeksiyonu Üriner sistem enfeksiyonu Pulmoner Embolizm Hastanede kalış süresinin uzaması
Fetal Komplikasyonlar	Doğum indüksiyonu Makat doğum Operatif vaginal doğum Acil sezaryen Postpartum hemoraji 42. haftadan sonra ve 32. haftadan önce doğum Ölü doğum Düşük Apgar Skoru

Obezite, preeklampsi açısından bilinen ve yaygın kabul edilen bir risk faktörüdür. 2003 yılında yayımlanan ve 1,4 milyon kadını içeren bir meta analizde gebelik öncesi BMI’de her 5 ila 7 kg/m² artış preeklampsi riskini ikiye katlamıştır. Gebe olmayan erişkinlerde obezitenin sistemik inflamasyon ve endothelial disfonksiyonu tetiklediği

ve sonuç olarak uzun vadede kardiyovasküler morbidite riskini arttırdığı bilinmektedir [109]. Preeklampsinin patogenezinde ise, endotelial disfonksiyonun rol oynadığı net bir biçimde gösterilmiştir. Dolayısıyla obezitenin düşük gradeli bir inflamasyon ile endotelial hasara neden olduğu ve bunun da preeklampsiyi tetiklediği düşünülmektedir [110]. Sonrasında yapılan bazı destekleyici çalışmalarda da obez gebelerde IL-6 ve CRP düzeylerinin arttığını gösterilmiştir (Ramsay, 2002).

Postpartum dönemde de obeziteye özgü birtakım komplikasyonlarda artış gözlenmiştir. 619,323 hasta ile yapılan bir çalışmada, obezlerde kanama süresi ve hastanede yatış süresi daha yüksek bulunmuştur [111]. Gebelik öncesi yüksek kiloda olmak, aynı zamanda, uzun vadede kilonun yüksek olacağına ve dolayısıyla eşlik edecek morbidite ve mortalitenin artacağına işaret eder. Ancak 540 kadının postpartum incelendiği bir çalışmada, 8,5 yıllık takip sonrasında, uzun dönemde oluşan kilo artışında, gebelik öncesi kilodan ziyade, gebelik sırasında alınan kilo miktarının belirleyici olduğu gösterilmiştir [112]. 151,025 kadınla yapılan başka bir çalışmada ise ardışık iki doğum yapan hastalar incelenmiş ve bu kadınlarda ilk ve ikinci gebelik arasında hafif bir kilo artışı olduğu tespit edilmiştir [113]. Bu hafif kilo artışının ise hipertansif hastalık ve DM açısından daha büyük bir risk taşıdığı belirtilmiştir.

Maternal obezite ile bebek kan basıncı arasında korelasyon vardır [114]. Gebelik öncesi BMI>26,4 kg/m² olanlarla <21 kg/m² olanlar karşılaştırıldığında, bebek BMI, bel çevresi, sistolik ve diastolik kan basıncı, insülin, trigliserit oranları ilk grupta daha yüksek, HDL oranı ise daha düşük bulunmuştur [115]. Bu ilişkilerin ise gebelik sırasında artan kilodan bağımsız olduğu bulunmuştur. İlginç bir paradoks ise, bu ilişkinin, ergenlik dönemi BMI da katılıp düzeltildiğinde kaybolmasıdır. Yani, bu bebeklerin ilerleyen dönemlerde de hafif obez olması kardiyovasküler komplikasyonları engelleyebilir gözükmektedir.

Obez kadınlarda hem fetal hem de neonatal komplikasyonlar daha sık görülür. Obez bir gebenin fetusunda, nöral tüp defekti [116] ya da omfalosel [117], kalp defekti [118], multiple anomali görülme riski 2 ila 3 kat daha fazladır. Obez gebelerde artan bu perinatal morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan, birbiriyle bağlantılı iki önemli faktör, kronik hipertansiyon ve diabetes mellitustur. Kronik hipertansiyon, fetal

büyüme geriliğine neden olan, bilinen ve iyi tanımlanmış bir faktördür. Pregestasyonel diabet ise doğum defektlerini artırır. Gestasyonel diabet ise large for gestational age (LGA) ve makrozomik infant oranını önemli oranda artırır [119, 120]. Öte yandan, obez gebelerde serum belirteçlerinin yorumlanması ve hastada tarama yapmak daha güçtür.

Bu gebeliklerin, sefalopelvik uygunsuzluk nedeniyle sezaryen ile sonlandırılması ve ardından endometrit gelişim riski de daha yüksek bir ihtimaldir [120]. Düşük doğum ağırlıklı infantlarda yaşamın ilerki dönemlerinde tip 2 DM, insulin rezistansı ve metabolik sendrom görülme riskinin, 4000 gr'ın üzerinde doğanlara oranla çok daha az olduğu gösterilmiştir [121]. Bazı çalışmalarda, iri doğan bebeklerin anne sütü ile beslenmesinin çocukluk çağı obezite riskini azalttığı gösterilirken, gebelik öncesi obez olan ya da gebelik sırasında fazla kilo alan annelerde emzirme oranının daha az olduğu gösterilmiştir [122].

İlerleyen gebelik dönemlerinde, ölü doğum oranının, BMI artışı ile bağlantılı olarak arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda BMI'in 25'in üzerine çıkması ile ölü doğum oranı 1,6 ila 3 kat artmıştır. BMI'in 30 ve üzerinde olduğu nullipar kadınlarda erken neonatal ölüm oranlarının yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir [123]. 167,750 kadın üzerinde yapılan bu çalışmaya göre, obez nulliparlarda erken doğum eylemi, zayıf kadınlara oranla daha sık görülmüştür. Ancak paröz kadınlarda erken doğum tehdidinin en yüksek olduğu grup zayıf olan kadınlardır. 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise, gebelik öncesi BMI'in 30 kg/m² üzerinde olmasının ölü doğum açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [124]. Aşırı derecede maternal obezitede ise (BMI \geq 40 kg/m²) yavrunun uzun vadede adipöz dokusunda artış saptanmaktadır [125].

Tüm bu kronik hastalıkların yanısıra, WHO tarafından, hayatın farklı dönemlerinde ortaya çıkabilecek nöropsikiyatrik sorunlar da tanımlanmıştır [19]. Bunlar:

- Kognitif problem riskinde artış
- Çocuklukta dikkat eksikliği, hiperaktivite problemlerinde artış
- Adolesanda yeme bozukluklarında artış
- Erişkin dönemde psikotik hastalık oranında artış

Deneysel ve hayvansal çalışmalarda, maternal obezitenin yavruya olan etkisi direkt olarak gösterilmiştir. Ancak insandaki etkisi gözlemsel çalışmalara dayanmakta olup, annede artmış adipöz dokunun fetustaki direkt etkisi ya da yukarıda bahsedilen bu istenmeyen etkilere neden olma mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

GEBELİK VE DİABET

Yüksek glukoz seviyeleri, glukozüri ve ketoasidozun varlığı DM tanısı koymayı kolaylaştırır. Herhangi bir zamanda bakılan kan şekeri değerinin 200 mg/dl üzerinde olması ve eşlik eden bulgular, polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı ve açlık glukoz seviyesinin 125 mg/dl'nin üzerinde olması Amerikan Diabet Derneği tarafından aşikar diabet olarak tanımlanmaktadır. Minimal metabolik değişiklikleri olan kadınlarda ise tanıyı koymak çok daha güçtür. Güçlü bir aile öyküsü varsa, iri fetus doğurma öyküsü olan, persistan glukozüri ya da açıklanamayan ani fetal ölüm hikayesi olan hastalarda bozulmuş glukoz toleransına rastlanma ihtimali çok daha yüksektir.

Genç insanlarda diabet görülme sıklığının artmış olması, bu durumla komplike gebelik sayısının da artması anlamına gelmektedir. Pekçok kadında gebelik sırasında tanısı konulan tip 2 DM teşhis edilmektedir [126]. Gebeliği komplike eden DM insidansının 1989 ile 2002 yılları arasında yaklaşık %40 oranında arttığı gösterilmiştir [124].

Gebelik, fizyolojisi gereği, insülin rezistansı yaratan bir durumdur. Gebelik ile insülin rezistansında yaklaşık %40-50 oranında bir artış gerçekleşir [127]. Uterus mini çevresi içerisinde, annenin hiperglisemisine maruz kalan fetusta uzun vadede birtakım komplikasyonlar beklenir. Bu fetuslarda, hiperinsülinemi tespit edilmektedir. İnsülin seviyesindeki bu artış fetal yağ hücrelerinde artışa ve dolayısıyla çocukluk çağında obezite ve şişmanlığa neden olmaktadır [126]. Bunu takip eden süreçte ise erişkin dönemde bozulmuş glukoz toleransı ve DM riski artar. Özetle, intrauterin hiperglisemiye maruz kalmış olmak, erişkin hayatta DM riskini arttıran bir dizi olayları tetikler. 263 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, maternal açlık glukozunun >130 mg/dL olması durumunda, çocukluk çağı obezite riskinin arttığı ve bu artışın annenin gebelik öncesi BMI'den bağımsız olduğu gösterilmiştir [128].

GESTASYONEL DM (GDM)

Gestasyonel DM (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk kez bu zamanda tanımlanan, değişen şiddette karbonhidrat intoleransı şeklinde tanımlanmaktadır [124]. Bu tanım, insülin kullanımından bağımsızdır. Önemli olan tanının konulduğu gebelik haftasıdır. Nitekim, 24. gebelik haftasından evvel açlık hiperglisemisi olan kadınlarda gebelik sonuçlarının, Class B DM sınıfında olanlarla benzeştiği gösterilmiştir. Bu nedenle, erken gebelik haftalarında tespit edilen açlık hiperglisemisi aşikar DM olarak kabul edilmelidir. Bu durumdaki gebeler yüksek riskli gruba girmektedir.

GDM'nin kesin tanısında hangi testin kullanılması gerektiği konusunda evrensel bir fikir birliğine varılabilmemiş değildir. 30 yılı aşkın süredir devam eden araştırmalara rağmen, GDM tanısının konulması ya da tarama testi olarak yapılan oral glukoz tolerans testinde hangi değerlerin sınır kabul edileceği konusunda tam bir konsensusa ulaşılamamıştır. WHO, iki saatlik 75 gr OGTT'yi önermekte ve Avrupa'da yaygın olarak kullanılan da bu değerlerdir. Ancak ABD'de ve ülkemizde yaygın olarak kabul gören 2 saatlik 50 gr OGTT'dir. Tanı amacıyla kullanılan ise 100 gr OGTT'dir. Standardizasyon açısından, 100 gr OGTT öncesinde bir gecelik açlık istenmektedir. Fakat buna rağmen 100 gr OGTT değerlerinin 1 hafta sonra tekrar edildiğinde yaklaşık %25 kadında aynı sonuçların elde edilemediği gösterilmiştir [129]. Araştırmacılar bu durumu başlangıç testinin, annede yarattığı stresin indüklediği ve norepinefrin tarafından regüle edilen glukoneogenezise bağlamışlardır.

En son 1997'de yapılan Dördüncü Uluslararası Workshopta hangi değerlerin sınır kabul edilmesi gerektiği ve tarama testinin hangi haftalarda yapılması konusunda birtakım öneriler getirilmiştir. Öncelikle evrensel taramadan ziyade, kişisel tarama testi önerilmektedir. Orta ve yüksek risk grubundaki bu hastalara testin yapılacağı en uygun gebelik haftasının 24 ile 28. gebelik haftaları olduğu belirtilmiştir. 50 gr OGTT değerlerinin belirlenen seviyelerin üstünde çıkması durumunda ise 100 gr OGTT'nin tanı testi olarak kullanılması önerilmektedir.

Fourth International Workshop–Conference on Gestational Diabetes: GDM'nin taranmasında risk değerlendirmesi
<i>Düşük Risk</i>
<u>Aşağıdaki özellikler mevcut ise rutin kan glukoz testine bakmak gereksizdir:</u>
GDM prevalansı düşük olan bir etnik kökenden geliyor olmak
Birinci derece akrabalarda DM olmaması
25 yaşından genç olmak
Gebelik öncesi normal kiloda olmak
Anormal glukoz metabolizma öyküsünün olmaması
Kötü obstetrik öyküsünün olmaması
<i>Orta Risk</i>
Eğer aşağıdaki özelliklerden biri varsa 24-28.gebelik haftalarında OGTT yapınız:
<u>Orta risk grubu:</u> İspanyol, Afrikalı, Yerli Amerikalı, Güney ya da Doğu Asyalı
<u>Yüksek risk grubu:</u> obez, güçlü bir tip 2 DM aile öyküsünün bulunması, önceki GDM öyküsü, glukozüri
<i>Yüksek Risk</i>
Mümkün olduğunca erken haftalarda kan glukoz testi yapılmalıdır. GDM tanısı konulmamış olsa dahi, 24-28.gebelik haftalarında ya da hiperglisemiyi düşündüren semptom ve bulgular oluştuğunda kan glukoz testi tekrarlanmalıdır.

Günün hangi saatinde olunduğuna ya da en son yemek saatine bakılmaksızın 50 gr OGTT yapılır. Buna göre 50 gr glukoz içeren sıvıyı içtikten 1 saat sonra kan şekeri düzeyine bakılır. 140 mg/dl ve üzerinde bir değer GDM hastalarının %80'ini belirler. Bu sınır değeri 130 mg/dl olarak kabul etmek GDM tanısını %90 belirler ancak yanlış pozitif oranını %14-18'lerden, %20-25'lere çeker. 100 gr OGTT ise tanı testi olarak kullanılır.

‘American College of Obstetricians and Gynecologists’ tarafından 2001 yılında belirlenen ve GDM tanısı koymak amacıyla kullanılan 100 gr OGTT kriterleri				
	Plazma/Serum Carpenter and Coustan		National Diabetes Plasma Data Group	
Durum	mg/dL	mmol/L	mg/dL	mmol/L
Açlık	95	5.3	105	5.8
1 saat	180	10.0	190	10.6
2 saat	155	8.6	165	9.2
3 saat	140	7.8	145	8.0

GDM'nin Maternal ve Fetal Etkileri

Aşikar diabetin aksine, GDM ile fetal anomalilerde artış olmaz [130]. Aşikar diabeti olan gebelerde fetal ölüm riski postprandial hiperglisemisi olan hastalara oranla daha yüksektir. Ancak açlık hiperglisemisi olan hastalarda ölü doğum oranı, aşikar diabetli hastalara benzer oranlardadır [131]. Amerikan Diabet Derneği, açlık glukozunun 105 mg/dl'nin üzerinde olmasının, gebeliğin son 4-8 haftasında fetal ölüm riskini arttırdığı şeklinde açıklama yapmışlardır.

GDM'e dair en endişe verici perinatal sonuç, aşırı fetal kilo artışı ve buna bağlı gelişen doğum travmasıdır. Aynı zamanda, GDM tanısı alan annelerin çocuklarında da uzun vadede obezite ve DM gibi metabolik komplikasyon görülme riski artmaktadır.

Gebeliği sırasında GDM tanısı alan kadınların yaklaşık yarısında, takip eden 15-20 yıl içerisinde aşikar DM gelişir. 15 yıllık bir zaman diliminde, bu kadınların %35'inde tip II-DM geliştiği gösterilmiştir [132].

Diabetik gebelerde, demir ihtiyacının karşılanmasına yönelik regülasyonlar da farklıdır. Önceki bölümlerde anlatıldığı gibi, demir eksikliğinin vuku bulması durumunda plasental transferrin reseptörlerinde up-regülasyon olur. Ancak diabetik gebelerde bu up-regülasyon demir havuzunu normal sınırlara çekmekte yetersiz kalır

[133]. Diabetik annelerde plasental demir uptake'inde artış olması dahi infantta demir eksikliğini engelleyemez [134].

Diabetik anne çocuklarında polisitemi ve serum eritropoetin konsantrasyonlarında artış görülür. Ancak serum demir ve ferritin konsantrasyonu azalmıştır. İleri derecede etkilenmiş fetuslarda yapılan çalışmalar, bunlarda, karaciğer, kalp ve beyindeki demir konsantrasyonunun da azaldığını göstermektedir [134].

MAKROZOMİ

American College of Obstetricians and Gynecologists tarafından fetal makrozomi, doğum ağırlığı 4500 gr'ı aşan infantlar için kullanılmaktadır. Ancak, tüm otoriteler tarafından kabul edilen ve kullanılan bir sınır değeri yoktur. Perinatal açıdan önemli olan makrozomiye bağlı zor doğum ve bununla ilişkili olarak gerçekleşen doğum travması ve omuz distosisidir. Makrozomi açısından belirlenen ve birbirinden bağımsız iki risk faktörü, yukarıda bahsedilen obezite ve DM'dur.

Antropometrik olarak, diabetik anne bebekleri diğer LGA bebeklerden farklıdır [124]. Beyin dışında hemen bütün organlar etkilenmiştir. Özellikle omuzlarda yağ birikimi vardır ki, bu da zaten omuz distosisi için zemin hazırlar. Diabetik anne bebeklerinin, sefalopelvik uygunsuzluk nedeniyle daha sık sezaryen gerektirdiği de bilinmektedir.

Maternal hiperglisemi nedeniyle fetusta hiperinsülinemi görülür. Fetal hiperinsülinemi ise aşırı somatik büyümeyi uyarır. Hiperinsülineminin diğer bir etkisi ise doğum sonrası dakikalar içerisinde gelişen hipoglisemidir.

Obezite, LGA açısından bağımsız ve önemli bir risk faktörü olup GDM'u predikte etmemize neden olan bir faktördür aynı zamanda. GDM'un monitörizasyonu sırasında, özellikle obez gebelerde %30-33 oranında kalorik kısıtlama önerilir. Ancak besin kısıtlaması yapılırken maternal ketonemi açısından hasta takip edilmelidir.

PRENATAL TANI AMACIYLA UYGULANAN TARAMA TESTLERİ

Tüm dünyada yaygın olarak uygulanan tarama testleri, birinci trimesterde bakılan İkili Tarama Testi ve/veya üçüncü trimesterde bakılan Üçlü veya Dörtlü Tarama testleridir.

BİRİNCİ TRİMESTER DOWN SENDROMU TARAMASI

Erken dönemde fetal anöploidi tanısının konması pek çok nedenle arzu edilen bir bilgidir. Günümüzde kullanılan birinci trimester tarama testi, serumda biyokimyasal belirteç bakılması ve ultrasonografik değerlendirmenin kombinasyonundan oluşmaktadır. Yapılan araştırmalar birinci trimesterde bakılan serum analitlerinden en ayırt edici olanların, maternal serumda bakılan free beta-hCG ve pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) olduğunu göstermiştir [135]. Longitudinal düzlemde bakılan ense kalınlığının da yine anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir [136].

‘First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening’, ya da ‘BUN’ çalışması olarak isimlendirilen çalışmada, 8514 gebe, gebeliğin 74 ve 97. günlerinde değerlendirilmiştir. Fetal Down sendromu ve trisomi 18 riskleri, free beta-hCG ve PAPP-A değerleri, NT ölçümü ve yaşa göre değerlendirilmiştir [137]. Tarama sonucu pozitif kabul edilen hastalara fetal karyotiplendirme önerilmiş ve Down Sendromu vakalarının %85’i, %9,4 yanlış pozitif oranı ile teşhis edilmiştir. Trizomi 18 vakaları ise %2 yanlış pozitiflik oranı ile, %91 oranında teşhis edilmiştir.

33,557 gebenin dahil olduğu ‘The FASTER’ (First- and Second-Trimester Evaluation of Risk) isimli çalışmada ise birinci trimesterde bakılan free beta-hCG, PAPP-A ve NT ölçümü, ikinci trimesterde ölçülen hCG, AFP, estriol ve inhibin değerleri ile kombine edilmiştir [138]. İki testten herhangi biri pozitif olduğunda aileye karyotiplendirme önerilmiştir. En iyi sonucun, birinci ve ikinci trimesterde tarama testi yapıp, herhangi biri pozitif olduğunda da tanı testi yapılan kadınlarda elde edildiği bildirilmiştir .

Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, birinci trimesterde yapılan ikili testin ikinci trimesterde yapılan üçlü tarama testinden daha değerli olduğunu vurgulamaktadır.

NUCHAL TRANSLUCENCY (NT)-ENSE KALINLIĞI

NT değeri, birinci trimesterdeki en iyi ayırt edici özellik olarak belirlenmiştir. Midsagittal düzlemde, boynun arka kısmında ölçülen değer NT değerini verir. Ense kalınlığının, etkilenmiş ve normal bebeklerde, etyolojisi ve prognozu tam olarak belirlenebilmiş değildir. Lenfatik obstrüksiyona bağlı olabileceği düşünülmektedir. NT ölçümü en tecrübeli ellerde ve optimal koşullarda yapılsa dahi, Down Sendromlu vakaların ancak %50'den azını tanımlayabilmektedir. 'Multiple of median' (MoM) olarak ifade edilip maternal serumda bakılan biyokimyasal belirteçler ve anne yaşı, kilosu ile entegre edildiğinde testin efikasisi arttırılmaktadır.

Normal değerler 0 ile 5 mm arasındadır. Başın fleksiyonda ya da ekstansiyonda olması ölçümü etkilemektedir. Fetal pozisyonun uygun olmaması ya da maternal obezite durumunda ölçüm yapılamayabilmektedir.

NT ölçümü yapılırken alınan midsagittal kesitte burun kemiğinin olduğu görüntüyü almak da önemlidir. Burun kemiği en erken CRL 42 mm'ye ulaştığında görünür hale gelir ve gestasyonel hafta ile lineer bir artış gösterir. Ancak, FASTER çalışmasında, orta risk grubundaki kadınların değerlendirilmesinde, burun kemiğinin yokluğu herhangi bir vakada Down sendromu tanısı koydurmamıştır. Günümüzde kabul edilen yaklaşım, burun kemiğine göre karar vermektense ziyade, görülmediği takdirde trizomi riskinin arttığının bilinmesidir.

ALFA-FETOPROTEİN (AFP)

Bu glikoprotein, erken gebelik döneminde yolk sac tarafından salgılanırken ilerleyen gebelik haftalarında fetal gastrointestinal sistem ve karaciğeri tarafından sentezlenir. Fetal serumda bulunur, idrarı ile atılır ve böylece amniotik sıvıya da geçer. AFP'nin fonksiyonu bilinmemekle birlikte, embriyo-fetusta bulunan ve albümin analogu olan major serum proteindir. Fetal serum ve amniotik sıvıda, 13. gebelik haftasına kadar artar ancak bu haftadan itibaren konsantrasyonu hızla düşer [139]. Plasental membranlardan diffüzyon yolu ile ya da plasental sirkülasyon ile maternal seruma da geçer. 12. gebelik haftasından itibaren maternal serumda artan miktarda tespit edilebilir. Fetal vücut duvarında kapanma defektinin varlığında, ek olarak amniotik sıvıya sızar ve maternal AFP düzeylerinde de artışa neden olur.

Maternal Serum AFP taramasının 14 ile 22. Gebelik haftalarında yapılması önerilir. Mililitrede nanogram şeklinde ölçülür, sağlıklı popülasyonun ‘multiple of the median’ı (MoM) şeklinde ifade edilir. Sonuçların MoM şeklinde ifade edilmesi farklı labortauvarlarda, farklı kitlerle bakılan AFP değerini standardize eder. 2.0 ya da 2.5 MoM üst limit olarak kabul edilir. AFP değerinin 3,5 MoM’un üzerinde olması, gebeliğin etkilenmiş olduğunu düşündürür. Maternal AFP değerinin yüksek ölçülmesi durumunda özellikle nöral tüp defekti ve ventral duvar defekti frekansı artar.

AFP değerinin yüksek olduğu gebelerin incelendiği bir çalışmada, oligohidramniosun eşlik ettiği durumların tek başına AFP yüksekliğinden daha kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir. Bu gebeliklerin % 62’si in utero ölüm, % 21’i neonatal ölüm ve sadece % 6’sı normal sonuçlanmıştır. Türkiye’de yapılan bir çalışmada da yine anormal AFP ve diğer üçlü test belirteçlerinin (uE3 ve hCG) anormal değerlerinin oligohidramnios, gestasyonel diabet ve makrozomi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [140].

Anormal Maternal Serum AFP Değerlerinin Nedenleri
<i>Artmış seviyeler</i>
Nöral tüp defektleri
Pilonidal kistler
Özefageal ya da intestinal obstrüksiyon
Karaciğer nekrozu
Kistik higroma
Sacroccocygeal teratom
Abdominal duvar defekti—omfalosel, gastroşizis
Üriner obstrüksiyon
Renal anomaliler—polikistik böbrek ya da böbrek yokluğu
Konjenital nefrozis
Osteogenesis imperfecta
Konjenital deri defektleri
Cloacal ekstrofi
Plasentanın korioanjiomasi
Plasental abrupsiyon
Placenta accreta
Oligohidramnios
Preeklampsia
Multifetal gestasyon
Düşük doğum ağırlığı
Fetal ölüm
Düşük maternal ağırlığa göre normalize edilmemesi
Gestasyonel yaşın yanlış hesaplanması
Maternal hepatom ya da teratom

<i>Düşük Değerler</i>
Kromozomal trizomiler
Gestasyonel trofoblastik hastalık
Fetal ölüm
Yüksek maternal ağırlığa göre normalize edilmemesi
Gestasyonel yaşın yanlış olarak ileri hesaplanması

YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yenidoğan bir bebeğin değerlendirilmesi klinisyen açısından basit bir işlem olmaktan uzaktır. Optimal değerlendirmeyi sağlayan ölçüm ya da laboratuvar bulgusunun ne olduğu konusunda araştırmalar devam etmektedir. Bu arada, bebek ilk doğduğunda alınan bebek ölçümleri, değerlendirilen Apgar skoru, kordon kanında ve fetal kanda hemoglobin ve hematokrit değerleri, ya da kordon kanında bakılan kan gazı değerleri akut dönemde, bebek sağlığı hakkında fikir edinmemizi sağlar. Bu değerler, aynı zamanda fetusun intrauterin maruz kaldığı mini çevre hakkında da bazı ipuçları verir.

FETAL GELİŞİM

Normal fetal gelişim, annedeki substratların bulunma durumu, bunların plasentadan düzgünce fetusa geçmesi ve fetal genom tarafından belirlenen, organ ve dokuların, büyümesi, farklılaşması ve olgunlaşması ile karakterizedir.

Steer ve arkadaşları, 1998'de yayınladığı makalede evrim sürecinin fetal gelişimi nasıl etkileyebileceği konusuna değinmiştir [141]. Buna göre, insan ırkı son 3,5 milyon yılda, iki ayak üzerinde dik duracak şekilde değişime uğramıştır, ki bu değişim daha dar bir pelvis gerektirmektedir. Öte yandan, son 500,000 yıl içerisinde, insan beyninin volümü 750 ml'den (homo erectus), 1000-1800 ml'ye (homo sapiens) çıkmıştır. Dolayısıyla, gittikçe küçülen bir pelvise karşın, entelektüel aktiviteleri yapmamızı sağlayan ve gittikçe büyüyen bir beyin sahibi olmuştur insan ırkı. Bu zıt değişim ise, doğum sırasında distosiye bağlı zorlukları beraberinde getirmiştir.

Büyüyen beyin volümü ile daralan pelvis arasındaki uyumsuzluk bir dereceye kadar doğum eyleminin daha erken haftalarda gerçekleşmesi ile çözümlenmiştir. Örneğin şempanzenin gelişmesi kadar bir süre gerekiyor olsaydı, insan ırkının gebeliği de 17 ay sürüyor olurdu. Bu ikilemin üstesinden gelebilmeyi sağlayan bir diğer adaptasyon mekanizması ise son haftalarda gerçekleşen büyüme duraklamasıdır. İnsan ırkında görülen ve 38. gebelik haftasından itibaren büyümenin yavaşlaması ile karakterize gelişim özelliği, diğer memelilerde görülmemektedir.

Gebelik sırasında hücre büyümesi üç ardışık faza ayrılmıştır [142]. İlk faz hiperplazi fazı olup ilk 16 haftada gerçekleşir. 32. gebelik haftasına kadar devam eden ikinci faz ise hem selüler hiperplazi, hem de selüler hipertrofi ile ibarettir. 32. gebelik haftasından itibaren fetal büyüme selüler hipertrofi ile gerçekleşir ki, fetal yağ ve glikojen depolanması da en çok bu dönemde olur.

Fetal büyümeyi kontrol eden faktörler hakkında pek çok spekülasyon olsa da, tam olarak nasıl kontrol edildiği halen bilinmemektedir. Gebeliğin erken dönemlerinde, temel olarak fetal genom tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir. İlerleyen dönemlerde ise çevresel ve beslenme faktörleri, hormonal durum gibi pekçok etken tarafından kontrol edildiği düşünülmektedir.

Gelişimi açıklamak amacıyla incelenen 'İnsülin like growth factor' -I ve -II (IGF-I ve IGF-II) gibi faktörler, obezite geni ve bu genin ürünü olan leptin düzeyleri en popüler, en çok üzerinde durulan konulardandır. Ancak, hiçbiri tek başına yeterli bilgiyi vermemektedir. Fetal büyüme, aynı zamanda yeterli miktarda besin maddesinin ortamda olması ile de ilintilidir.

NORMAL FETAL KİLO

Doğum kilosuna dair normatif bilgiler, büyük oranda 1963 yılında, Lubchenco ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile başlamıştır. Yüksek rakımda yaşayan beyaz ve İspanyol ırkından kadınları inceledikleri zaman, deniz kenarında doğan bebeklere oranla daha küçük olduklarını bulmuşlardır [143]. Daha sonra yapılan pekçok çalışmada da yine büyüme eğrileri oluşturulmaya çalışılmış ancak belli bir popülasyonun inceleniyor olması nedeniyle tatmin edici bir standardizasyon sağlanamamıştır. Bu durumun çözümü amacıyla Alexander ve arkadaşları ABD ve Kanada 'da 3,1 milyon tekil gebelik sahibi olan annelerin bilgilerini topladıktan sonra, aşağıdaki tablo oluşturulmuştur [144].

ABD'de, 3,134,879 canlı tekil doğum verilerine göre düzenlenmiş, gestasyonel haftaya göre doğum ağırlığı persentileri (Alexander ve arkadaşlarının çalışmasından modifiye edilmiştir. Ağırlıklar gram cinsinden verilmiştir.)					
Gestasyonel	Persentiler				
hafta	5.	10.	50.	90.	95.
32	1294	1495	2203	3200	3338
33	1513	1725	2458	3370	3536
34	1735	1950	2667	3502	3697
35	1950	2159	2831	3596	3812
36	2156	2354	2974	3668	3888
37	2357	2541	3117	3755	3956
38	2543	2714	3263	3867	4027
39	2685	2852	3400	3980	4107
40	2761	2929	3495	4060	4185
41	2777	2948	3527	4094	4217
42	2764	2935	3522	4098	4213

Ebeveynlerin BMI'i, yavrunun BMI açısından çok önemli belirleyici bir faktördür. Doğum ağırlığındaki farklılık %50 oranında genetik faktörlere bağlanmış, bilhassa maternal boyut ve etnik kökenin önemli olduğu vurgulanmıştır [145]. Üç yaş altında obez olarak değerlendirilen çocukların anne ya da babası obez değilse, erişkin dönemde obez olma riskinin oldukça düşük olduğu görülmüştür [24, 146]. Bu durumun mekanizması hakkında öne atılan olası nedenler ise:

- Genetik predispozisyon
- Paylaşılan çevre
- Prenatal ve erken postnatal dönemde programlanmış gelişimdir

Her iki ebeveynin BMI'i de belirleyici olmakla birlikte, maternal BMI'in baskın olduğu gösterilmiştir [147, 148]. Üç jenerasyon boyunca devam eden prospektif kohort bir çalışmada (n=529), maternal BMI'in daha güçlü bir belirteç olduğu ve hatta üçüncü jenerasyonda, bu etkinin sosyoekonomik düzeyden ya da çevresel faktörlerden bağımsız olduğu gösterilmiştir [149].

APGAR SKORU

Resusitasyon gerektiren yenidoğanların belirlenmesinde ve aynı zamanda resusitasyonun ne denli efektif olduğunun takip edilmesinde kullanılan, ilk olarak 1953'te, Apgar tarafından tarif edilen bir skorlama sistemidir [150]. Buna göre, tabloda gösterildiği gibi, kalp atışı, solunum eforu, kas tonusu, reflex iritabilite ve cilt rengi değerlendirilerek 0-2 arası değerler verilir. Total skor, doğum sonrası 1 ve 5. dakikalarda değerlendirilir.

APGAR	Belirti	0 Puan	1 Puan	2 Puan
<u>A</u> <i>ctivity</i>	Kas Tonusu	Gevşek	Kollar ve bacaklar fleksiyonda	Aktif hareketli
<u>P</u> <i>ulse</i>	Kalp Hızı	Yok	< 100 atım/dk	> 100 atım/dk
<u>G</u> <i>rimace</i>	Uyarılara cevap	Yok	Burnuna kateter sokulunca yüzünü buruşturma	Burnuna kateter sokulunca ağlama, öksürme
<u>A</u> <i>ppearance</i>	Cilt Rengi	Soluk, mor	Vücut pembe, ekstremiteler mor	Tüm vücut pembe
<u>R</u> <i>espiration</i>	Solunum	Yok	Yavaş ve düzensiz solunum, cılız sesli ağlama	Düzenli soluk alıp verme, kuvvetli ağlama

1. dakika Apgar skoru, acil resusitasyon ihtiyacı olan yenidoğanları belirler. 5. dakikada bakılan apgar ise, ilk bakılan Apgar skoru ile aradaki farkın, dolayısıyla yapılan resüsitasyonun ne kadar etkili olduğunun değerlendirilmesinde kullanılır. Beşinci dakikada bakılan Apgar skoru, aynı zamanda neonatal sağkalım açısından da prognostik bir değere sahiptir. 150,000 neonatalin incelendiği bir çalışmada, 5. dakika Apgar skoru ile hayatın ilk 28 gününde sağkalım arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Şöyle ki, Apgar skoru 7-10 arasında olan term infantlarda, ilk 28 günde neonatal ölüm oranı 1/5000 iken, bu oran 3 ya da daha düşük skorlanan infantlarda ¼ olarak bulunmuştur [151].

Apgar skorlamasının değerlendirilmesi sırasında dikkat edilmesi gereken husus, bu sonuçların asfiksi ya da sonraki dönemde olacak nörolojik gelişim konusunda anlamlı

bir bilgi vermediğidir. Dolayısıyla Apgar skoru, asfiksi ve buna bağı gelişebilecek nörolojik hasarı belirlemede kullanılmamalıdır.

YENİDOĞAN HEMOGLOBİN VE HEMATOKRİT DEĞERLERİ

Yenidoğanın demir durumunun maternal demire bağı olduğu gösterilmiştir. Gebeliği sırasında demir preparatı kullanan annelerin bebeklerinde demir rezervlerinin, bakılan ferritin değerlerinin, plasebo kullanan anne bebeklerine oranla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [152, 153]. Ayrıca demir preparatları alan anne bebeklerinde yaşamın ilk yılında demir eksikliği ve buna bağı demir eksikliği anemisi görülme riskinin de daha düşük olduğu gösterilmiştir [154].

Yenidoğanın demir rezervini belirleyen diğeri bir faktör ise kordonun klemplenme zamanıdır. Kordonun iki dakikalık bir gecikme ile klemplenmesinin, fetal kan volümünü %30 oranında arttırdığı ve demir eksikliği anemisi riskini azalttığı gösterilmiştir [155].

ÇALIŞMANIN AMACI VE HİPOTEZİ

Bu çalışmada, tekil canlı ve sağlıklı doğum yapan hastaları inceledik. Geriye dönük olarak, gebelik sırasında bakılan belli laboratuvar değerlerine bakıldı. Yenidoğan, mümkün olduğunca standardize edilerek değerlendirildi.

Amacımız, bir yenidoğanın değerlendirilmesinde bakılan kriterlerin, gebelik boyunca annenin değerlendirilmesi için bakılan kriterlerle ne denli ilintili olduğunun araştırılmasıdır. Bu yolla, bebek ilk doğduğunda yapılan fiziksel ve laboratuvar ölçümleri, henüz intrauterin dönemde öngörmeyi ve annenin daha doğru bilgilendirilmesi ve yönlendirilmesini amaçlıyoruz.

Çalışmanın Hipotezi:

Bir yenidoğanın gelişimi ve sağlık durumunun belirlenmesinde ebeveynlerin, özellikle de maternal genomun dominansı yadsınamaz ve günümüzde değiştirilemez bir bileşendir. Ancak, maternal kilo ve gebelik sırasında kilo alımı, beslenme özellikleri, mikrobesein takviyesi ile yenidoğan sağlığının optimal koşullara getirilmesi mümkündür.

MATERYAL VE METOD

Etik kurul onayı alındıktan sonra, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Çocuk hastanesinde, Ocak 2010 ile Kasım 2012 tarihleri arasında canlı doğum yapan gebeler ve bu gebeliklerden doğan bebekler incelendi. Toplamda gerçekleşen 954 hastadan 788 tanesi çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama nedenleri aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri
Çoğul gebelikler
Eklampsi/Preeklampsi
Kronik hipertansiyon
Kronik kalp hastalığı
Kronik böbrek hastalığı
34. Gebelik haftasından evvel gerçekleşen doğumlar
2000 gramdan az doğum ağırlığı
Kromozomal anomali varlığı (maternal ya da fetal)
Annede bilinen bir tümör varlığı (örn; Prolaktinoma)
Bilinen hematolojik hastalık (Thalassemler, Orak hücreli anemi, gestasyonel trombositopeni)
Ölü doğumlar
Gebelik sırasında kan transfüzyonu almış olmak
İstanbul dışında ikamet etmek

Çalışmaya dahil edilen gebeler, rakım farkından kaynaklanacak değişiklikleri bertaraf etmek amacıyla, sadece İstanbul'da ikamet edenler arasından seçilmiştir. Sezaryen endikasyonları arasında sefalopelvik uygunsuzluk, iri fetus, vaginal septum, vaginal aktif herpes enfeksiyonu, prezentasyon anomalileri gibi nedenler bulunmaktadır.

GEBELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların doğum yaptığı yıl, sezaryen mi yoksa normal doğum mu olduğu belirtildi. Hastanın doğum yaptığı andaki yaşı alındı. Gebelik süresi gün olarak belirtildi. Tek tek her hastanın gravida, parite, yaşayan çocuk sayısı, abortus, küretaj ve ektopik gebelik sayıları hastadan alınan bilgiler doğrultusunda not edildi.

Hem annenin hem de yenidoğanın kan grupları belirtildi. Rh uyumsuzluk faktörü olan gebelerde doğum sonrası bebeğin kan grubuna bakıldı ve ancak bebek kan grubu Rh pozitif ise 'Rh uyumsuzluğu vardır' denildi. Hastaların hangi doktor tarafından takip edildiği, gebelik sırasında sigara kullanıp kullanmadığı, gestasyonel hipertansiyonu olup olmadığı not edildi.

Gebelikleri birinci, ikinci ve üçüncü trimester olarak ayırarak inceledik. Birinci trimester ilk üç ay olup 14. gebelik haftasının tamamlanmasına tekabül eder. Bundan sonra, 28. gebelik haftasının tamamlanmasına kadar geçen süre ikinci trimester ve sonrası ise üçüncü trimester olarak değerlendirilir. Maternal verileri toplarken bahsedilen gebelik haftalarına riayet edildi.

Birinci trimesterde başlangıç Hb ve Hct değerleri, TSH değeri ve BUN-kreatinin değerlerinde bakıldı. Hastanın hemogramı için EDTA'lı tüplere alınan 2 ml maternal venöz kan, tam kan sayım cihazı olan Sysmex XT 20001'de çalışıldı. Hb Değerinin < 11 gr/dL olması anemi olarak kabul edildi. WHO kriterleri baz alınarak, anemi, kendi içerisinde 3 gruba ayrıldı.

Hb Değerleri	Aneminin Şiddeti
10-10,9 gr/Dl	Hafif
7-9,9 gr/Dl	Orta
< 7 gr/dL	Şiddetli

TSH, ECLIA kiti (Electrochemiluminescence immunassay) Cobas immünolojik test analizatöründe, kimyasal immunoassay yöntemi ile çalışıldı. Birinci trimesterde bakılan TSH değerleri esas alındı.

BUN, kreatinin, albumin ve total protein düzeylerine Dimension®Marka kitler ile otoanalizör (Siemens Dimension RXL MAX)'de bakıldı. Bu değerler, annein beslenmesinin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil edildi. BUN ve kreatininde, maternal hemodilüsyona bağlı düşme gerçekleştiğinden, tek tek değerler yerine BUN/kreatinin oranı incelendi.

Birinci trimesterde bakılan bu belirteçlerin, üçüncü trimesterde, doğumdan hemen önce elde edilen sonuçları alındı. Doğum öncesi bakılan Protrombin zamanı (PTZ) da çalışmaya dahil edildi. PTZ, sitratlı tüplere alınan 2 ml venöz kan ile koagülometrik yöntemle belirlendi.

BMI

Obeziteyi sınıflandırmak amacıyla body mass index (BMI) kullanıldı. Kilogram olarak ağırlığın, boya metre kare olarak bölünmesi ile hesaplandı. National Heart, Lung, and Blood Institute (1998) BMI'a göre sınıflandırma yapmış ve *normal* BMI 18.5 ile 24.9 kg/m²; *kilolu* BMI 25 ile 29.9 kg/m² arası değerler ve *obezite* ise BMI'in 30 kg/m² ve üzerinde olması şeklinde tanımlanmıştır.

BMI değerlerinin standardize edilmesi amacıyla, gebenin ikili tarama testindeki kilosu ve doğumdan hemen önceki kilosu esas alındı.

İkili ve Üçlü Tarama Testleri

Kliniğimizde, ikili tarama testi ve sonrasında AFP değerine bakılmaktadır. 11+0 ile 13+6 gebelik haftaları arasında yapılan ikili tarama testinde gebenin yaşına, gebelik haftasına ve daha önce kromozomal anomalili çocuk doğurup doğurmadığında göre bu gebeliğinde hesaplanan trizomi 21'li bebek doğurma riski, 'background (basal)' risk olarak adlandırılır. Test sırasında yapılan ölçümler ise yeni risk faktörlerini belirler. Yapılan ölçümler ise fetal ense kalınlığı, free beta-hCG ve PAPP-a değerlerinden ibarettir. Yeni risk faktörleri ile 'background' risk çarpılarak yeni bir risk elde edilir. Bu yeni risk belirleme yöntemi 'sequential' tarama olarak adlandırılır.

İkili tarama testi 11-13. gebelik haftalarında yapılmıştır. Öncelikli olarak fetal boyut gözönüne alınmıştır. Fetal CRL ölçümünün 45-80 mm arasında olmasına dikkat edilmiştir. NT ölçümü midsagittal düzlemde, burun kemiği görülüyorken yapıldı.

Fetusun hareketli olmasına, başın aşırı ekstansiyon ya da fleksiyonda olmamasına dikkat edildi. NT ölçümü MoM olarak ifade edildi. Maternal kilo, yaş, gestasyonel diabetes varlığı, sigara içip içmediği, ailede anomalili bebek öyküsü alındıktan sonra maternal kan alındı. PAPP-A ve free beta-hCG sonuçlarının değerlendirilmesinde kuru tüpe alınan 3,5 ml venöz kan Immulite 1000 (DPC, Los Angeles, U.S.A.) cihazı kullanılmıştır.

PAPP-A, free beta-hCG ve AFP değerleri aynı gestasyonel yaştaki normal gebeliklerin ‘multiple of median (MoM)’ değeri olarak ifade edilmiştir. İstatistiksel çalışma sırasında da MoM değerleri esas alınmıştır.

Gestasyonel Diabetin Değerlendirilmesi

Aşkar diabeti olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Birinci trimesterde, hastanemizde rutin bakılan açlık kan şekeri < 126 mg/dl olan hastalara 24-28. haftalar arasında 50 gr ile 2 saatlik oral glukoz tolerans testi yapıldı. 50 gr OGTT için, kliniğimizde de sınır kabul edilen değerler tabloda gösterilmiştir.

	Pozitif Tarama Testi
Açlık kan şekeri değeri	Açlık ya da özel diyet gerektirmez
1.saat kan şekeri değeri	≥130 mg/dl

Tarama testi pozitif olarak değerlendirilen hastalara ise 100 gr glukoz ile 3 saatlik OGTT yapıldı. Hastaya GDM tanısı koymak için belirlediğimiz sınır değerler tabloda gösterilmiştir. Kliniğimizde GDM tanısı koyarken Carpenter ve Coustan tarafından belirlenen değerler esas alınmıştır.

100 gr OGTT değerleri		
	Modifiye O’Sullivan	Carpenter and Coustan
Açlık kan şekeri değeri	≥105 mg/dl	≥95 mg/dl
1.saat kan şekeri değeri	≥190 mg/dl	≥180 mg/dl
2.saat kan şekeri değeri	≥165 mg/dl	≥155 mg/dl
3.saat kan şekeri değeri	≥145 mg/dl	≥140 mg/dl

YENİDOĞANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bebeğin cinsiyeti, doğum kilosu, boyu, baş çevresi (HC), göğüs çevresi ve karın çevresi (AC) ölçümleri alındı. Doğum kilosu, gebelik haftasına göre persantiller şeklinde belirtildi. Bebeğin değerlendirilmesi sırasında, boyun normal dağılım gösterip göstermediği araştırıldı, ancak değerlendirme güçlüğü ve standardizasyondan yoksun olması nedeniyle, bebek boyuna bakılarak bir sonuca varılmadı.

Resüstasyon ihtiyacı olan yenidoğanları belirlemek amacıyla Apgar tarafından 1953 yılında geliştirilen skorlama sistemi kullanıldı [150]. 1 ve 5. dakika Apgar skorlaması not edildi.

Doğumdan sonraki 48.saatte, rutin olarak alınan kanda yenidoğan Hb ve Hct değerlerine bakıldı. Doğumdan sonraki 48 saat içinde yenidoğanın fototerapi ihtiyacının olup olmadığı da not edildi.

Retrospektif olarak değerlendirilen her hasta için aşağıda yer alan form doldurulmuştur.

HASTA NO:
HASTANIN ADI:
HASTANIN YAŞI:

PROTOKOL NO:
TELEFON:
GEBELİK SÜRESİ:

KAN GRUBU:
G: P: Y: A: D&C: E:

BİRİNCİ TRİMESTER

HB	HCT	PAPP-A	FBHCG	CRL	AKŐ	TSH	BUN	CRE	KİLO	BOY	BMI	TA	AFP

DOĞUM-MATERNAL VERİLER

HB	HCT	BUN	CRE	APTT	KİLO	BOY	BMI	TA	ANESTEZİ	50 GR: GDM: SİGARA:

BEBEK/BEBEK PROT NO:

BOY	KİLO	BAŞ Ç	KARIN Ç	GÖĞÜS Ç	APGAR 1	APGAR 5	48.SAAT HB	48.SAAT HCT	FOTO- TERAPİ

DOĞUM TARİHİ, DOKTORU:

İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde, SPSS 16.0 for Windows (Sep. 13, 2007) paket programı kullanıldı. Örneklem sayısı bağımlı ve bağımsız değişkenler için 30'dan büyük olduğundan değişkenlerin normal dağıldığı varsayımı yapıldı. Bununla birlikte, değerlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılmayan free beta-hCG, PAPP-A ve AFP-MOM değerlerine log 10 dönüşümü uygulanarak normal dağılım elde edildi.

Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistikler (ortalama, ortanca, mod, standard sapma, varyans, minimum ve maksimum değerler) kullanıldı. Nominal değişkenler için çapraz tablolar kullanılarak ki-kare testinden faydalanıldı. Ortalamaların karşılaştırılması için parametrik yöntemlerden tek yönlü varyans analizi, parametrik olmayan yöntemlerden Kruskal-Wallis tek yönlü varyans analizi, Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenler için ortalamalar, ordinal değişkenler içinse ortancalar karşılaştırıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi irdelemek için çoklu regresyon analizi kullanıldı. Korelasyonlar Pearson korelasyon katsayısı ile hesaplandı. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmada kullanılan değişkenlere ilişkin bilgiler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

DEĞİŞKENİN ADI	TANIMI
YIL	: Doğumun gerçekleştiği yıl; 2010, 2011, 2012
CS-NSD	: 1-Sezaryen, 2-Normal
YAŞ	: Anne yaşı, yıl
GEBELİK SÜRESİ	: Gebelik süresi, gün
G	: Gravida, Gebelik sayısı, adet
P	: Parite, Doğum sayısı, adet
Y	: Yaşayan çocuk sayısı, adet
A	: Abort sayısı, adet
D&C	: Küretaj sayısı, adet
E	: Ektopik gebelik sayısı, adet
KG	: Anne Kan Grubu; 1-A Rh+, 2-B Rh+, 3-0 Rh+, 4-AB Rh+, 5-A Rh-, 6-B Rh-, 7-0 Rh-, 8-AB Rh-
RH-RH	: RH-RH Uyuşmazlık Bilgisi, 0-Yok, 1-Var
IVF	: Tüp Bebek Vakası, 0-IVF Değil, 1-IVF
AY	: Doğumun gerçekleştiği ay; 1-12:Ocak-Aralık
DOKTOR	: Hastayı Takip Eden Doktor,
SİGARA	: Hamilelikte sigara kullanımı; 0-Kullanmıyor, 1-Kullanıyor
1-HB	: Birinci trimester Hemoglobin düzeyi, g/dl
1-HCT	: Birinci trimester Hematokrit değeri, %
PAPP-A	: Gebelikte gözlenen plazma protein-A, MoM
FBHCG	: Serbest b-hCG, IU/mL
TSH	: Tiroid salgılatıcı hormon düzeyi, mU/ml
1-BUN/CRE	: Birinci trimester BUN/Kreatinin oranı
BMI-1	: Birinci trimester Beden Kütle Endeksi
1-ALB	: Birinci trimester Albümin düzeyi, g/dL
1-T.PROT	: Birinci trimester Total Protein, g/dL
AFP-MOM	: Alfa Feto Protein değeri, MoM
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Test değeri; 0-Normal, 1-Pozitif Tarama Testi
GDM	: Gestasyonel Diabet Varlığı; 0-Yok, 1-Var
3-HB	: Üçüncü trimester Hemoglobin düzeyi, g/dl
3-HCT	: Üçüncü trimester Hematokrit değeri, %
3-BUN/CRE	: Üçüncü trimester BUN/Kreatinin oranı
PTZ	: Protrombin Zamanı Testi, sn
BMI-3	: Üçüncü trimester Beden Kütle Endeksi
ANESTEZİ	: Doğumda Kullanılan Anestezi Yöntemi; 0-Anestezi yok, 1-Genel, 2-Spinal, 3-Epidural, 4-Spinal+Epidural
CİNSİYET	: Bebeğin Cinsiyeti; 1-Kız, 2-Erkek
KG	: Bebeğin Kan Grubu; 1-A Rh+, 2-B Rh+, 3-0 Rh+, 4-AB Rh+, 5-A Rh-, 6-B Rh-, 7-0 Rh-, 8-AB Rh-
BOY	: Bebeğin Boyu, cm
KİLO	: Bebeğin Ağırlığı, gr
STD KİLO	: Bebeğin Ağırlığı-40. haftaya göre standardize edilmiş, gr
BAŞ Ç	: Bebeğin Baş Çevresi, cm

KARIN Ç	:	Bebeğin Karın Çevresi, cm
GÖĞÜS Ç	:	Bebeğin Göğüs Çevresi, cm
APGAR1	:	1. dakika APGAR skoru
APGAR5	:	5. dakika APGAR skoru
BEBEK-HB	:	Bebek Hemogloblin düzeyi, g/dl
BEBEK-HCT	:	Bebek Hematokrit değeri, %
FOTORER	:	Bebeğin fototerapi ihtiyacı
ALB-3	:	Üçüncü trimester Albümin düzeyi, g/dL
T.PROT-3	:	Birinci trimester Total Protein, g/dL
PLASENTA	:	Plasenta ağırlığı, gr

Tanımlayıcı İstatistikler

Tanımlayıcı İstatistikler

	N		Mean	Median	Mode	Std. Deviation	Variance	Min	Max
	Valid	Missing							
YAŞ	788	0	30,91	30	30	4,812	23,159	17	47
GEBESURE	788	0	271,69	272	273	8,435	71,157	239	295
G	788	0	1,86	2	1	1,096	1,2	1	8
P	788	0	0,47	0	0	0,677	0,458	0	3
Y	788	0	0,43	0	0	0,641	0,411	0	3
A	788	0	0,23	0	0	0,568	0,322	0	7
D&C	788	0	0,13	0	0	0,439	0,193	0	3
E	788	0	0,02	0	0	0,141	0,02	0	2
HB1	541	247	12,2609	12,3	12,1	1,12242	1,26	6,4	15,1
HCT1	541	247	36,5002	36,7	36,4	3,15227	9,937	24,1	45,1
PAPP-A	468	320	1,1547	1,035	0,5	0,62704	0,393	0,15	4,28
FBHCG	466	322	1,2891	1,04	0,7	0,90275	0,815	0,2	6,3
TSH	497	291	2,1176	1,85	1,29	1,6146	2,607	0,01	14,3
BUN/CRE1	388	400	14,4932	14	15	3,8402	14,747	3,14	30
BMI1	451	337	24,2359	23,7	24,2	3,95086	15,609	15,9	38,9
ALB1	63	725	3,5111	3,5	3,4	0,41157	0,169	2	4,6
TProt1	62	726	6,7871	6,8	7,2	0,50424	0,254	5,1	7,7
AFP-MOM	512	276	1,1541	1,09	0,72	0,39482	0,156	0,35	3,03
HB3	785	3	12,2539	12,4	12,9	1,22092	1,491	7,5	16,4
HCT3	785	3	36,6541	36,9	38,5	3,19832	10,229	24,2	47,8
BUN/CRE3	769	19	13,5049	12,8	10	4,05211	16,42	5	37,2
PTZ	777	11	12,3251	12,2	12,5	0,78972	0,624	9,6	17,6
BMI3	786	2	29,0531	28,8	29,4	4,08291	16,67	18,4	47,5
BOYBEBEK	788	0	49,32	49	50	1,866	3,481	42	56
KILOBEBEK	788	0	3380,56	3370	3600	423,908	179698,188	2085	4790
STNDKILO	788	0	3572,95	3566,5	3577	420,504	1,77E+05	2233	5203
BASCEVRE	787	1	34,79	35	35	1,463	2,139	28	39
KARINCEVRE	771	17	29,77	30	30	2,406	5,789	22	37
GOGUSCEVRE	780	8	33,11	33	33	1,981	3,924	22	40
BEBEKHB	721	67	17,2427	17,2	18,4	2,01368	4,055	10,7	23,2
BEBEKHCT	721	67	50,432	50,7	50,7	5,90233	34,837	33,1	69
ALB3	13	775	2,6769	2,7	2,7	0,25217	0,064	2,2	3,1
TProt3	12	776	6,3083	6,3	6,3	0,30588	0,094	5,6	6,8
PLASENTA	27	761	662,74	618	540	162,9	26536,353	432	1220

Çalışmada yer verilen, anneye ait değişkenlerin örneklem sayısı (N), değişkene ait örneklem ortalaması (Mean), ortanca değer (Median), standard sapma (Std. Deviation), varyans (Variance) ve değişkenin aldığı minimum (Min) ve maksimum (Max) değerlerden oluşan tanımlayıcı istatistikler yukarıdaki tabloda yer almaktadır.

Yukarıda yer verilen tablo incelendiğinde;

- 788 hastaya ait veri toplanmıştır. Bu hastalardan bazı değişkenlere ait veriler temin edilememiş olup, bunların sayısı yukarıdaki tabloda “Missing” sütununda belirtilmektedir.
- Anne yaşı 17-47 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması yaklaşık 31’dir.
- Ortalama gebelik süresi yaklaşık 271 gün olarak hesaplanmıştır.
- 541 hastadan elde edilen HB1 düzeyleri 6,40-15,10 arasında değişmekte olup, söz konusu değişkene ait ortalama değer 12,26’dır. Yine, aynı sayıda hastanın HCT1 düzeyleri 24,10-45,10 arasında değişmekte olup, ortalama HCT1 36,50’dir.
- Bebek boyları 42-56 cm. arasında değişmekte olup ortalama boy 49,32 cm.’dir.
- Bebek ağırlıkları 2.085-4.790 gr. arasında değişmekte olup, ortalama ağırlık 3.380,56 gramdır.
- İstatistiksel analizlerde bebeklerin doğum ağırlıkları yerine, gebelik süresinin doğum ağırlığına olan etkisini ortadan kaldırmak için, standardize edilmiş bebek ağırlıkları da kullanılmış olup, söz konusu değişkene ait istatistikler yukarıdaki tabloda “STNDKILO” adıyla yer almaktadır.

Literatürde, yapılan çalışmalar gebelik süresi ile bebek ağırlığının neredeyse doğrusal bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu nedenle, gebelik süresinin etkisini yok etmek amacıyla, gebelik süresine göre ortalama bebek ağırlıkları tablosu oluşturulmuş, 40 haftalık gebelik süresi baz alınarak, diğer haftalarda doğan bebeklerin 40. haftada doğmaları halinde ulaşacakları ağırlıkları bu tabloya göre hesaplanmış ve STNDKILO değişkenine ait veriler elde edilmiştir. Gebelik süresine göre hesaplanan katsayıları gösteren bahse konu tablo aşağıda yer almaktadır.

HAFTA	ORTALAMA KİLO	BAZ KİLO	KATSAYI
34	2667	3495	1,31
35	2831	3495	1,23
36	2974	3495	1,18
37	3117	3495	1,12
38	3263	3495	1,07
39	3400	3495	1,03
40	3495	3495	1,00
41	3527	3495	0,99
42	3522	3495	0,99

Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

Bebeklerin doğum ağırlıkları, standardize edilmiş doğum ağırlıkları, boy, baş çevresi, karın çevresi, göğüs çevresi, HB ve HCT değerlerine ilişkin temel istatistikler; doğum şekline, hastayı takip eden doktora, annenin sigara içip içmediğine, anne kan grubuna, Rh-Rh varlığına, IVF olup olmadığına, OGTT ve GDM değerlerine, bebek cinsiyetine ve bebek kan grubuna göre hesaplanmış olup, sonuçlar aşağıdaki tablolarda yer almaktadır.

Normal Doğum-Sezaryen Bazında Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	SEZARYEN				NORMAL				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	645	3589	3577	430	143	3502	3529	366	788	3573	3567	421
KILOBEBEK	645	3386	3380	432	143	3355	3330	384	788	3381	3370	424
BOYBEBEK	645	49	49	2	143	50	50	2	788	49	49	2
BASCEVRE	644	35	35	1	143	34	35	1	787	35	35	1
KARINCEVRE	631	30	30	2	140	29	29	2	771	30	30	2
GOGUSCEVRE	637	33	33	2	143	33	33	2	780	33	33	2
BEBEKHB	610	17,37	17,33	2	111	16,54	16,50	2	721	17	17	2
BEBEKHCT	610	51	51	6	111	49	49	7	721	50	51	6

Takip Eden Doktor Bazında Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

DOKTOR	STATS	STNDKILO	KILO BEBEK	BOY BEBEK	BAS CEVRE	KARIN CEVRE	GOGUS CEVRE	BEBEKHB	BEBEKHCT
ÜMİT ÖZEKİCİ	N	99	99	99	99	95	99	92	92
	Mean	3615	3343	49	35	30	33	17	51
	Median	3570	3280	49	35	30	33	17	50
	Std. Dev.	479	446	2	1	2	2	2	6
SERPİL BOZKURT	N	24	24	24	24	24	24	24	24
	Mean	3749	3563	50	35	31	34	17	49
	Median	3832	3615	50	36	31	34	17	50
	Std. Dev.	489	457	2	2	3	3	2	6
BERNA HALİLOĞLU	N	159	159	159	159	153	156	148	148
	Mean	3541	3339	49	35	29	33	17	51
	Median	3524	3310	49	35	29	33	17	51
	Std. Dev.	400	425	2	1	2	2	2	6
ERDİN İLTER	N	227	227	227	227	225	226	209	209
	Mean	3580	3400	49	35	30	33	17	51
	Median	3605	3430	50	35	30	33	17	51
	Std. Dev.	433	439	2	2	2	2	2	6
AYGEN ÇELİK	N	228	228	228	227	224	224	206	206
	Mean	3539	3366	49	35	30	33	17	50
	Median	3533	3370	49	35	29	33	17	51
	Std. Dev.	394	397	2	1	2	2	2	6
TONGUÇ GÜNDÜZ	N	39	39	39	39	38	39	30	30
	Mean	3601	3456	50	35	30	33	17	49
	Median	3535	3440	50	35	30	33	17	50
	Std. Dev.	383	395	2	2	3	2	2	6
DİĞER	N	12	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	3720	3552	51	34	30	33	17	51
	Median	3662	3470	51	35	30	33	18	52
	Std. Dev.	304	361	2	1	2	2	2	5
Total	N	788	788	788	787	771	780	721	721
	Mean	3573	3381	49	35	30	33	17	50
	Median	3567	3370	49	35	30	33	17	51
	Std. Dev.	421	424	2	1	2	2	2	6

Anne Sigara Kullanma Durumuna Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	SİGARA KULLANMIYOR				SİGARA KULLANIYOR				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	688	3581	3577	416	91	3509	3508	444	779	3573	3567	420
KILOBEBEK	688	3390	3380	421	91	3294	3310	434	779	3379	3370	423
BOYBEBEK	688	49	50	2	91	49	49	2	779	49	49	2
BASCEVRE	687	35	35	1	91	35	35	2	778	35	35	1
KARINCEVRE	674	30	30	2	89	30	30	2	763	30	30	2
GOGUSCEVRE	681	33	33	2	90	33	33	2	771	33	33	2
BEBEKHB	635	17	17	2	78	17	17	2	713	17	17	2
BEBEKHCT	635	50	51	6	78	51	51	6	713	50	51	6

Anne Kan Grubuna Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

KG	STATS	STNDKILO	KILO BEBEK	BOY BEBEK	BAS CEVRE	KARI N CEVRE	GOGU S CEVRE	BEBEK HB	BEBE KHCT
A RH+	N	308	308	308	308	301	304	277	277
	Mean	3551,85	3360,00	49,21	34,84	29,67	33,01	17,29	50,51
	Median	3526,00	3350,00	49,00	35,00	30,00	33,00	17,26	50,90
	Std. Dev.	422,62	420,74	1,88	1,56	2,39	2,06	1,97	5,90
B RH+	N	117	117	117	117	114	117	110	110
	Mean	3534,34	3337,78	49,34	34,67	29,84	32,95	17,08	49,95
	Median	3529,00	3320,00	50,00	35,00	30,00	33,00	17,10	49,30
	Std. Dev.	430,90	413,25	1,69	1,41	2,47	2,03	2,17	6,51
O RH+	N	210	210	210	209	204	207	194	194
	Mean	3595,77	3402,05	49,35	34,75	29,83	33,26	17,16	50,25
	Median	3595,50	3415,00	49,00	35,00	30,00	33,00	17,18	50,70
	Std. Dev.	416,17	432,38	1,87	1,42	2,42	1,93	1,96	5,63
AB RH+	N	44	44	44	44	44	43	39	39
	Mean	3637,73	3456,82	49,52	34,70	30,31	33,24	17,61	51,45
	Median	3582,50	3455,00	50,00	35,00	31,00	33,00	17,50	51,40
	Std. Dev.	420,56	390,49	1,90	1,34	2,40	1,78	2,41	6,94
A RH-	N	41	41	41	41	40	41	38	38
	Mean	3557,05	3341,10	49,24	34,80	29,39	32,81	16,95	49,83
	Median	3577,00	3260,00	49,00	35,00	29,50	33,00	16,88	49,44
	Std. Dev.	414,11	462,07	2,08	1,36	2,29	1,69	2,02	5,81
B RH-	N	18	18	18	18	18	18	18	18
	Mean	3732,06	3571,94	49,94	35,12	29,92	34,08	17,64	51,76
	Median	3630,00	3515,00	50,00	35,00	30,00	33,50	17,31	50,78
	Std. Dev.	354,29	362,40	1,51	1,27	3,00	2,02	1,47	4,52
O RH-	N	44	44	44	44	44	44	39	39
	Mean	3598,32	3415,57	49,55	34,98	29,50	33,20	17,46	51,07
	Median	3528,00	3385,00	50,00	35,00	30,00	33,00	17,10	51,00

	Std. Dev.	426,26	448,59	2,16	1,40	2,18	1,88	2,04	5,33
AB RH-	N	6	6	6	6	6	6	6	6
	Mean	3580,00	3398,3 3	49,00	34,25	31,00	33,33	17,53	50,42
	Median	3475,50	3295,0 0	49,00	34,25	31,50	33,25	17,70	52,20
	Std. Dev.	464,96	383,32	0,89	1,73	1,79	2,32	1,48	4,33
Total	N	788	788	788	787	771	780	721	721
	Mean	3572,95	3380,5 6	49,32	34,79	29,77	33,11	17,24	50,43
	Median	3566,50	3370,0 0	49,00	35,00	30,00	33,00	17,20	50,70
	Std. Dev.	420,50	423,91	1,87	1,46	2,41	1,98	2,01	5,90

Rh-Rh Varlığına Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	RH-RH YOK				RH-RH VAR				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	716	3574,66	3567,00	419,41	72	3555,92	3533,00	433,85	788	3572,95	3566,50	420,50
KILOBEBEK	716	3382,13	3372,50	420,24	72	3365,00	3367,50	461,65	788	3380,56	3370,00	423,91
BOYBEBEK	716	49,33	49,00	1,84	72	49,22	49,00	2,08	788	49,32	49,00	1,87
BASCEVRE	715	34,79	35,00	1,47	72	34,77	35,00	1,36	787	34,79	35,00	1,46
KARINCEVRE	700	29,80	30,00	2,40	71	29,42	30,00	2,46	771	29,77	30,00	2,41
GOGUSCEVRE	708	33,12	33,00	1,98	72	33,02	33,00	1,96	780	33,11	33,00	1,98
BEBEKHB	653	17,25	17,20	2,01	68	17,17	17,14	2,03	721	17,24	17,20	2,01
BEBEKHCT	653	50,41	50,70	5,93	68	50,62	51,37	5,71	721	50,43	50,70	5,90

IVF Durumuna Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	IVF DEĞİL				IVF				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	751	3569,20	3560,00	417,20	37	3649,03	3622,00	482,90	788	3572,95	3566,50	420,50
KILOBEBEK	751	3381,32	3370,00	424,60	37	3365,14	3340,00	415,08	788	3380,56	3370,00	423,91
BOYBEBEK	751	49,32	49,00	1,87	37	49,27	50,00	1,77	788	49,32	49,00	1,87
BASCEVRE	750	34,78	35,00	1,46	37	34,96	35,00	1,60	787	34,79	35,00	1,46
KARINCEVRE	736	29,75	30,00	2,41	35	30,13	30,00	2,33	771	29,77	30,00	2,41
GOGUSCEVRE	743	33,13	33,00	1,98	37	32,75	33,00	2,02	780	33,11	33,00	1,98
BEBEKHB	686	17,23	17,20	2,03	35	17,44	17,37	1,70	721	17,24	17,20	2,01
BEBEKHCT	686	50,43	50,70	5,93	35	50,46	49,80	5,51	721	50,43	50,70	5,90

OGTT Sonucuna Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	TARAMA NORMAL				TARAMA POZİTİF				HİPOGLİSEMİ				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	579	3546,99	3535	418,80	200	3643,34	3614	415,61	1	3420	3420	.	780	3571,53	3563,50	419,60
KILOBEBEK	579	3365,65	3360	427,87	200	3418,42	3405	408,41	1	3420	3420	.	780	3379,25	3370	423,06
BOYBEBEK	579	49,32	49	1,91	200	49,30	49	1,72	1	50	50	.	780	49,32	49	1,86
BASCEVRE	578	34,78	35	1,49	200	34,84	35	1,37	1	34	34	.	779	34,79	35	1,46
KARINCEVRE	566	29,75	30	2,45	196	29,84	30	2,28	1	28	28	.	763	29,77	30	2,40
GOGUSCEVRE	573	33,10	33	1,94	198	33,13	33	2,11	1	32	32	.	772	33,11	33	1,98
BEBEKHB	531	17,13	17,1	2,09	183	17,56	17,6	1,73	1	17,70	17,70	.	715	17,24	17,20	2,01
BEBEKHCT	531	50,01	50	6,07	183	51,67	51,56	5,21	1	56,70	56,70	.	715	50,44	50,70	5,90

GDM Sonucuna Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	NORMAL				GDM				AŞIKAR DİYABET				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	738	3562,87	3556	413,948	41	3724,44	3678	495,955	1	3695	3695	.	780	3571,53	3563,5	419,602
KILOBEBEK	738	3372,57	3370	418,92	41	3501,59	3480	485,63	1	3295	3295	.	780	3379,25	3370	423,061
BOYBEBEK	738	49,29	49	1,873	41	49,73	50	1,613	1	48	48	.	780	49,32	49	1,861
BASCEVRE	737	34,79	35	1,462	41	34,85	35	1,448	1	33	33	.	779	34,79	35	1,461
KARINCEVRE	722	29,74	30	2,418	40	30,3	30	2,13	1	30	30	.	763	29,77	30	2,404
GOGUSCEVRE	730	33,11	33	1,942	41	33,08	33	2,674	1	32	32	.	772	33,11	33	1,984
BEBEKHB	679	17,209	17,2	2,02769	35	17,9331	18	1,58584	1	16,22	16,22	.	715	17,2431	17,2	2,01244
BEBEKHCT	679	50,2944	50,6	5,89775	35	53,3977	52,9	5,28223	1	47,4	47,4	.	715	50,4423	50,7	5,90087

Bebek Cinsiyetine Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

	KIZ				ERKEK				Total			
	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.	N	Mean	Median	Std. Dev.
STNDKILO	390	3505,64	3497	422,297	398	3638,9	3629	408,628	788	3572,95	3566,5	420,504
KILOBEBEK	390	3321,65	3310	426,976	398	3438,29	3420	413,332	788	3380,56	3370	423,908
BOYBEBEK	390	49,07	49	1,853	398	49,57	50	1,848	788	49,32	49	1,866
BASCEVRE	389	34,52	34,6	1,415	398	35,05	35	1,464	787	34,79	35	1,463
KARINCEVRE	387	29,54	30	2,37	384	30	30	2,423	771	29,77	30	2,406
GOGUSCEVRE	389	32,98	33	1,857	391	33,24	33	2,092	780	33,11	33	1,981
BEBEKHB	357	17,1716	17,1	2,01552	364	17,3124	17,335	2,0122	721	17,2427	17,2	2,01368
BEBEKHCT	357	50,3683	50,5	5,95433	364	50,4944	50,85	5,85841	721	50,432	50,7	5,90233

Bebek Kan Grubuna Göre Bebek Ölçümleri Temel İstatistikleri

KG BEBEK	STATS	STNDKILO	KILO BEBEK	BOY BEBEK	BASCEVRE	KARINCEVRE	GOGUSCEVRE	BEBEKHB	BEBEKHCT
A RH+	N	287	287	287	287	280	282	261	261
	Mean	3578,67	3378,76	49,26	34,87	29,86	33,09	16,9883	49,7999
	Median	3577	3370	49	35	30	33	17	49,9
	Std. Deviation	413,7	417,538	1,849	1,509	2,443	2,063	2,06872	6,2952
B RH+	N	116	116	116	116	115	116	110	110
	Mean	3537,86	3350	49,24	34,72	29,83	33,17	17,4105	50,8806
	Median	3522,5	3345	49	35	30	33	17,4	51
	Std. Deviation	472,471	453,99	1,854	1,447	2,491	1,942	2,19031	6,55518
O RH+	N	220	220	220	219	213	218	208	208
	Mean	3573,87	3379,2	49,39	34,66	29,45	33,01	17,2584	50,6068
	Median	3566,5	3375	49	35	29,5	33	17,37	50,905
	Std. Deviation	415,556	424,501	1,94	1,475	2,297	2,005	1,98289	5,58064
AB RH+	N	44	44	44	44	44	44	41	41
	Mean	3544,39	3384,55	49,36	34,8	29,72	33,16	17,5098	50,9356
	Median	3603,5	3400	49	35	29,55	33	17,6	50,7
	Std. Deviation	432,699	417,449	1,399	1,309	2,504	1,823	1,98334	5,26521
A RH-	N	48	48	48	48	48	48	44	44
	Mean	3601,54	3405,63	49,58	34,95	29,86	33,24	17,2582	50,3043
	Median	3540,5	3410	50	35	30	33	17,2	50,35
	Std. Deviation	386,121	390,953	1,843	1,371	2,072	1,495	1,61073	5,20464

B RH-	N	14	14	14	14	14	14	14	14
	Mean	3450,57	3263,21	49,29	34,04	28,8	32,49	17,9271	51,6514
	Median	3281,5	3190	49	34	29	32	17,15	51,4
	Std. Deviation	428,552	365,469	1,383	1,455	1,583	1,748	2,40935	6,76058
O RH-	N	30	30	30	30	29	30	23	23
	Mean	3634,57	3436,83	49,1	35,2	30,64	33,49	17,8761	51,7926
	Median	3653,5	3380	50	35	31	33,25	17,8	52
	Std. Deviation	341,523	410,543	2,074	1,111	2,546	1,879	1,33327	3,59179
AB RH-	N	11	11	11	11	11	11	10	10
	Mean	3613,09	3527,27	49,73	35,05	31,41	33,68	17,889	51,216
	Median	3485	3410	50	35	31	33	17,75	50,25
	Std. Deviation	512,623	531,471	2,37	1,405	2,922	2,969	1,58005	4,13364
Total	N	770	770	770	769	754	763	711	711
	Mean	3570,96	3378,84	49,32	34,79	29,76	33,11	17,2393	50,4207
	Median	3563,5	3370	49	35	30	33	17,2	50,7
	Std. Deviation	421,249	423,337	1,859	1,458	2,404	1,983	2,02045	5,92832

Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak belirlenmiştir. p değeri anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ 'ten büyük olan değişkenlerin normal dağıldığı sonucuna ulaşılmıştır. Maternal hematokrit 1 ve 3. trimester, albumin 1 ve 3.trimester, total protein 1.trimester, bebek doğum ağırlığı, standardize bebek ağırlığı, bebek Hb ve Hct değerlerinin normal dağıldığı görülmüştür. Ancak diğer değişkenler de yeterli sayıya ulaştığından log 10 değerleri alınarak normal dağılım eğrisi elde edilmiştir.

Sezaryen ya da Normal Doğum ile Doğan Bebeklerin Standardize Kiloları, Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * CSNSD	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	117006,814	1	117006,814	0,651	0,420
	Grup içerisinde		1,41E+08	786	179777,948		
	Total		1,41E+08	787			
STNDKILO * CSNSD	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	883873,41	1	883873,41	5,024	0,025
	Grup içerisinde		1,38E+08	786	175924,39		
	Total		1,39E+08	787			
BEBEKHB * CSNSD	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	64,963	1	64,963	16,363	0,000
	Grup içerisinde		2854,558	719	3,97		
	Total		2919,521	720			
BEBEKHCT * CSNSD	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	434,877	1	434,877	12,686	0,000
	Grup içerisinde		24648,115	719	34,281		
	Total		25082,992	720			

Sezaryen ve normal doğum ile doğan bebeklerin Standardize kiloları, Hemoglobin ve Hematokrit ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık mevcuttur. Ancak, bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları doğum yöntemine göre fark göstermemektedir ($p=0,42>0,05$).

RH-RH Uyuşmazlığının Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobini ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * RHRH	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	19196,779	1	19196,779	0,107	0,744
	Grup içerisinde		1,41E+08	786	179902,388		
	Total		1,41E+08	787			
STNDKILO * RHRH	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	22981,412	1	22981,412	0,13	0,719
	Grup içerisinde		1,39E+08	786	177019,672		
	Total		1,39E+08	787			
BEBEKHB * RHRH	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	0,428	1	0,428	0,105	0,746
	Grup içerisinde		2919,093	719	4,06		
	Total		2919,521	720			
BEBEKHCT * RHRH	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	2,605	1	2,605	0,075	0,785
	Grup içerisinde		25080,387	719	34,882		
	Total		25082,992	720			

RH-RH uyumsuzluğu olan ve olmayan bebeklerin Standardize kiloları, doğum ağırlıkları, Hemoglobini ve Hematokrit ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

IVF Yönteminin, Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobinin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * IVF	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	9242,651	1	9242,651	0,051	0,821
	Grup içerisinde		1,41E+08	786	179915,052		
	Total		1,41E+08	787			
STNDKILO * IVF	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	224715,35	1	224715,35	1,271	0,260
	Grup içerisinde		1,39E+08	786	176763,013		
	Total		1,39E+08	787			
BEBEKHB * IVF	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	1,383	1	1,383	0,341	0,560
	Grup içerisinde		2918,138	719	4,059		
	Total		2919,521	720			
BEBEKHCT * IVF	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	0,04	1	0,04	0,001	0,973
	Grup içerisinde		25082,952	719	34,886		
	Total		25082,992	720			

IVF yöntemi ile olan ve normal yollardan olan bebeklerin Standardize kiloları, doğum ağırlıkları, Hemoglobinin ve Hematokrit ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Sigara Kullanımının, Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobini ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * SIGARA	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	750156,326	1	750156,326	4,21	0,041
	Grup içerisinde		1,39E+08	777	178190,649		
	Total		1,39E+08	778			
STNDKILO * SIGARA	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	411501,375	1	411501,375	2,336	0,127
	Grup içerisinde		1,37E+08	777	176141,363		
	Total		1,37E+08	778			
BEBEKHB * SIGARA	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	3,863	1	3,863	0,951	0,330
	Grup içerisinde		2889,605	711	4,064		
	Total		2893,468	712			
BEBEKHCT * SIGARA	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	71,343	1	71,343	2,042	0,153
	Grup içerisinde		24839,443	711	34,936		
	Total		24910,787	712			

Sigara kullanan ve kullanmayan annelerin bebeklerinin Standardize kiloları, Hemoglobini ve Hematokrit ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bebeklerin doğum ağırlıkları ortalamaları annenin sigara kullanıp kullanmamasına göre fark göstermektedir ($p=0,041<0,05$).

OGTT Değerlerinin Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * OGTT	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	415725,251	2	207862,625	1,162	0,313
		Linearity	413159,322	1	413159,322	2,309	0,129
		Deviation from Linearity	2565,929	1	2565,929	0,014	0,905
	Grup içerisinde		1,39E+08	777	178906,32		
	Total		1,39E+08	779			
STNDKILO * OGTT	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	1402938,297	2	701469,148	4,015	0,018
		Linearity	1302910,782	1	1302910,782	7,457	0,006
		Deviation from Linearity	100027,514	1	100027,514	0,573	0,449
	Grup içerisinde		1,36E+08	777	174713,526		
	Total		1,37E+08	779			
BEBEKHB * OGTT	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	25,662	2	12,831	3,188	0,042
		Linearity	25,576	1	25,576	6,354	0,012
		Deviation from Linearity	0,086	1	0,086	0,021	0,884
	Grup içerisinde		2865,969	712	4,025		
	Total		2891,632	714			
BEBEKHCT * OGTT	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	415,709	2	207,854	6,054	0,002
		Linearity	404,64	1	404,64	11,785	0,001
		Deviation from Linearity	11,069	1	11,069	0,322	0,570
	Grup içerisinde		24445,958	712	34,334		
	Total		24861,667	714			

OGTT sonuçlarına göre tarama testi normal ve pozitif çıkan annelerin bebeklerinin Standardize kilo, Hemoglobin ve Hematokrit ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmaktadır. Bununla birlikte, bebeklerin doğum ağırlığı ortalamaları OGTT sonuçlarına göre fark göstermemektedir ($p=0,313>0,05$).

Gestasyonel Diabetin, Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemogloblin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * GDM	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	653655,186	2	326827,593	1,83	0,161
		Linearity	551163,857	1	551163,857	3,086	0,079
		Deviation from Linearity	102491,33	1	102491,33	0,574	0,449
	Grup içerisinde		1,39E+08	777	178600,104		
	Total		1,39E+08	779			
STNDKILO * GDM	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	1029203,265	2	514601,632	2,937	0,054
		Linearity	996003,649	1	996003,649	5,685	0,017
		Deviation from Linearity	33199,615	1	33199,615	0,19	0,663
	Grup içerisinde		1,36E+08	777	175194,524		
	Total		1,37E+08	779			
BEBEKHB * GDM	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	18,502	2	9,251	2,293	0,102
		Linearity	13,178	1	13,178	3,266	0,071
		Deviation from Linearity	5,324	1	5,324	1,319	0,251
	Grup içerisinde		2873,13	712	4,035		
	Total		2891,632	714			
BEBEKHCT * GDM	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	329,817	2	164,909	4,786	0,009
		Linearity	255,582	1	255,582	7,418	0,007
		Deviation from Linearity	74,236	1	74,236	2,155	0,143
	Grup içerisinde		24531,85	712	34,455		
	Total		24861,667	714			

Gestasyonel diabeti olan ve olmayan annelerin bebeklerinin Standardize kilo, doğum ağırlığı ve Hemogloblin ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Ancak, bebeklerin HCT ortalamaları annede gestasyonel diabet olup olmamasına göre fark göstermemektedir ($p=0,009<0,05$).

Diğer yandan, OGTT ve GDM değerlerine göre, bebeklerin HB değerlerinin ortalamaları arasında fark olup olmadığı incelenmiştir. Bu amaçla, tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Aşağıda yer alan SPSS çıktısından da görülebileceği üzere, $p=0,05$ anlamlılık düzeyi dikkate alındığında, OGTT ve GDM değerlerine göre Bebek HB düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu farkın oluşmasında ise OGTT ve GDM değerlerinin her ikisi de 0 olan anneler ile OGTT ve GDM değerlerinin her ikisi de 1 olan annelerin değerleri önemli rol oynamaktadır.

ANOVA					
BEBEKHB	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Gruplar arasında	31,892	2	15,946	3,961	0,019
Grup içerisinde	2858,483	710	4,026		
Total	2890,376	712			

Multiple Comparisons						
BEBEKHB						
Tukey HSD						
					95% Confidence Interval	
(I) OGTTGDM	(J) OGTTGDM	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	Lower Bound	Upper Bound
OGTT=0 ; GDM=0	OGTT=1 ; GDM=0	-0,35372	0,187	0,142	-0,7929	0,0855
	OGTT=1 ; GDM=1	-0,80156	0,35016	0,058	-1,624	0,0208
OGTT=1 ; GDM=0	OGTT=0 ; GDM=0	0,35372	0,187	0,142	-0,0855	0,7929
	OGTT=1 ; GDM=1	-0,44784	0,37738	0,461	-1,3342	0,4385
OGTT=1 ; GDM=1	OGTT=0 ; GDM=0	0,80156	0,35016	0,058	-0,0208	1,624
	OGTT=1 ; GDM=0	0,44784	0,37738	0,461	-0,4385	1,3342

Bebek Cinsiyetinin Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemoglobin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

			ANOVA Table				
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * CINSİYET	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	2679777,239	1	2679777,239	15,181	0,000
	Grup içerisinde		1,39E+08	786	176517,426		
	Total		1,41E+08	787			
STNDKILO * CINSİYET	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	3498463,092	1	3498463,092	20,269	0,000
	Grup içerisinde		1,36E+08	786	172597,94		
	Total		1,39E+08	787			
BEBEKHB * CINSİYET	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	3,573	1	3,573	0,881	0,348
	Grup içerisinde		2915,948	719	4,056		
	Total		2919,521	720			
BEBEKHCT * CINSİYET	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	2,867	1	2,867	0,082	0,774
	Grup içerisinde		25080,124	719	34,882		
	Total		25082,992	720			

Bebeklerin cinsiyetine göre, bebeklerin Standardize kilo ve doğum ağırlığı ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık mevcuttur. Ancak, bebeklerin Hemoglobin ve Hematokrit ortalamaları bebek cinsiyetine göre fark göstermemektedir ($p=0,348>0,05$ ve $p=0,774>0,05$).

Anneyi Takip Eden Hekim ile Standardize Doğum Ağırlığı, Doğum Ağırlıkları, Bebek Hemogloblin ve Hematokrit Değerleri ile Olan İlişkisi

			ANOVA Table				
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KILOBEBEK * DOKTOR	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	1919666,21	6	319944,368	1,791	0,098
		Linearity	195376,392	1	195376,392	1,094	0,296
		Deviation from Linearity	1724289,818	5	344857,964	1,931	0,087
		Grup İçerisinde	1,40E+08	781	178620,752		
	Total		1,41E+08	787			
STNDKILO * DOKTOR	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	1645067,577	6	274177,929	1,557	0,157
		Linearity	163517,484	1	163517,484	0,929	0,336
		Deviation from Linearity	1481550,092	5	296310,018	1,683	0,136
		Grup İçerisinde	1,38E+08	781	176076,026		
	Total		1,39E+08	787			
BEBEKHB * DOKTOR	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	14,142	6	2,357	0,579	0,747
		Linearity	0,13	1	0,13	0,032	0,858
		Deviation from Linearity	14,012	5	2,802	0,689	0,632
		Grup İçerisinde	2905,379	714	4,069		
	Total		2919,521	720			
BEBEKHCT * DOKTOR	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	94,73	6	15,788	0,451	0,844
		Linearity	3,021	1	3,021	0,086	0,769
		Deviation from Linearity	91,71	5	18,342	0,524	0,758
		Grup İçerisinde	24988,261	714	34,998		
	Total		25082,992	720			

Anneyi takip eden doktorlar dikkate alındığında bebeklerinin Standardize kilo, doğum ağırlığı, Hemogloblin ve Hematokrit ortalama değerleri arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (tüm p değerleri>0,05).

Paritenin Standardize Edilmiş Bebek Ağırlığı ve Anne 1. Trimester BMI Değeri ile Olan İlişkisi:

ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	914906,648	1	914906,648	5,202	,023a
	Residual	1,38E+08	786	175884,907		
	Total	1,39E+08	787			
a. Predictors: (Constant), P						
b. Dependent Variable: STNDKILO						

Parite ile bebeğin standardize edilmiş doğum ağırlığı arasında doğrusal ilişki olup olmadığı araştırılmış, yukarıda yer alan test sonuçlarına göre, $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir doğrusal ilişki bulunduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,023<0,05$).

ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	293,997	1	293,997	19,614	,000a
	Residual	6,73E+03	449	14,989		
	Total	7,02E+03	450			
a. Predictors: (Constant), P						
b. Dependent Variable: BMI1						

Parite ile annenin 1. trimester BMI değerleri arasında doğrusal ilişki olup olmadığı araştırılmış, yukarıda yer alan test sonuçlarına göre, $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir doğrusal ilişki bulunduğu sonucuna varılmıştır ($p=0,00<0,05$).

Doğum Yöntemlerine Göre Bebek Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Mann-Whitney U Test

	CSNSD	Ranks		Sum of Ranks
		N	Mean Rank	
BOYBEBEK	SEZARYEN	645	390,14	251638
	NORMAL	143	414,18	59228
	Total	788		
BASCEVRE	SEZARYEN	644	410,85	264588
	NORMAL	143	318,11	45490
	Total	787		
KARINCEVRE	SEZARYEN	631	392,63	247749
	NORMAL	140	356,12	49857
	Total	771		
GOGUSCEVRE	SEZARYEN	637	392,21	249836,5
	NORMAL	143	382,89	54753,5
	Total	780		

	Test Statistics(a)			
	BOYBEBEK	BASCEVRE	KARINCEVRE	GOGUSCEVRE
Mann-Whitney U	43303	35194	39987	44457,5
Wilcoxon W	2,52E+05	45490	49857	54753,5
Z	-1,162	-4,453	-1,763	-0,45
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,245	0,000	0,078	0,653
a. Grouping Variable: CSNSD				

Doğum yöntemleri dikkate alındığında, bebeklerin boy, karın çevresi, göğüs çevresi ortancalarının $\alpha=0,05$ düzeyinde farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (p değerleri $>0,05$). Diğer yandan, bebeklerin baş çevre ölçülerinin ortancaları doğum yönteminin sezaryen veya normal doğum olup olmasına göre farklılık göstermektedir (p=0 $<0,05$).

Rh-Rh Durumuna Göre Bebek Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Mann-Whitney U Test

		Ranks		
	RHRH	N	Mean Rank	Sum of Ranks
BOYBEBEK	RH-RH YOK	716	394,74	282634,5
	RH-RH VAR	72	392,1	28231,5
	Total	788		
BASCEVRE	RH-RH YOK	715	394,75	282245
	RH-RH VAR	72	386,57	27833
	Total	787		
KARINCEVRE	RH-RH YOK	700	388,94	272257,5
	RH-RH VAR	71	357,02	25348,5
	Total	771		
GOGUSCEVRE	RH-RH YOK	708	391,36	277085
	RH-RH VAR	72	382,01	27505
	Total	780		

RH uyumsuzluğu dikkate alındığında, bebeklerin boy, karın çevresi, göğüs çevresi ve baş çevresi ortancalarının $\alpha=0,05$ düzeyinde farklı olmadığı sonucuna varılmıştır (p değerleri $>0,05$).

Anne HB1 ve HB3 Değerlerinin Karşılaştırılması

Annenin üçüncü ve birinci trimester hemoglobin değerlerinin ortancalarının $\alpha=0,05$ düzeyinde eşit olduğu sonucuna varılmıştır (p=0,577 $>0,05$). Diğer yandan, 266 vakada 3. trimester HB değeri 1. trimesterde ölçülen HB değerinden düşük, 257 adet vakada yüksek, 17 vakada ise eşit olduğu anlaşılmaktadır.

Annenin Değerleri ile Bebek Ağırlığı Arasındaki İlişki

Bebeklerin standardize edilmiş ağırlığı ile annenin, BMI1, BMI3, BUN/CRE1, BUN/CRE3 ve PTZ değerleri arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Aşağıda yer alan SPSS çıktısından görüldüğü üzere, bu değişkenlerden BMI1, BMI3, BUN/CRE3 bebek ağırlığında etkilidir.

Doğrusal regresyon sonucunda elde edilen model aşağıdaki denklemlerle ifade edilebilir. Bu denkleme göre, bebek ağırlığı BMI3 ile doğru, BUN/CRE3 ve BMI1 ile ters orantılıdır. R2 değerinin %10,5 olması ise, bu model ile bebek ağırlığının ancak %10,5 düzeyinde açıklanabildiğini göstermektedir.

$$y=3.087,54+57,901*BMI3-23,038*BUNCRE3-36,659*BMI1$$

		ANOVA(d)				
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	3206722,1	1	3206722,1	17,415	,000a
	Residual	5,34E+07	290	184136,637		
	Total	5,66E+07	291			
2	Regression	4710301,229	2	2355150,614	13,115	,000b
	Residual	5,19E+07	289	179571,092		
	Total	5,66E+07	291			
3	Regression	5928951,487	3	1976317,162	11,231	,000c
	Residual	5,07E+07	288	175963,178		
	Total	5,66E+07	291			
a. Predictors: (Constant), BMI3						
b. Predictors: (Constant), BMI3, BUNCRE3						
c. Predictors: (Constant), BMI3, BUNCRE3, BMI1						
d. Dependent Variable: STNDKILO						

Annenin Sigara Kullanımının Bebek HB ve HCT Değerlerine Etkisi

Annenin sigara içmesinin bebek HB ve HCT değerlerini etkileyip etkilemediği araştırılmıştır. Aşağıda yer alan SPSS çıktıları incelendiğinde, $p=0,05$ anlamlılık düzeyinde, sigara içen anneler ile içmeyen annelerin bebeklerinin HB ve HCT değerleri ortalamalarının farklı olmadığı anlaşılmıştır ($0,330 > p = 0,05$ ve $0,153 > p = 0,05$).

Report			
SIGARA		BEBEKHB	BEBEKHCT
SIGARA KULLANMIYOR	Mean	17,2198	50,3447
	N	635	635
	Std. Deviation	2,00625	5,857
SIGARA KULLANIYOR	Mean	17,4556	51,3581
	N	78	78
	Std. Deviation	2,09434	6,33521
Total	Mean	17,2456	50,4555
	N	713	713
	Std. Deviation	2,0159	5,91499

ANOVA Table							
			Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
BEBEKHB *							
SIGARA	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	3,863	1	3,863	0,951	0,33
	Grup içerisinde		2889,605	711	4,064		
	Total		2893,468	712			
BEBEKHCT *							
SIGARA	Gruplar arasında	(Birleştirildi)	71,343	1	71,343	2,042	0,153
	Grup içerisinde		24839,443	711	34,936		
	Total		24910,787	712			

Annenin 1. ve 3. Trimester HCT, Total Protein, Albümin Değerleri ile Bebek Ölçümleri Arasındaki İlişki

Birinci trimester total protein, albümin, hematokrit ve üçüncü trimester hematokrit değerleri ile bebeğin standardize edilmiş doğum ağırlığı, gerçekleşen doğum ağırlığı, bebeğin hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında doğrusal ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Aşağıda yer alan test sonuçları göstermektedir ki, $\alpha=0,05$ düzeyinde söz konusu bağımlı değişkenler ile bağımsız değişkenler arasında anlamlı bir doğrusal ilişki bulunmamaktadır (katsayıların p değerleri $>0,05$).

ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	328158,215	4	82039,554	0,449	,773a
	Residual	9143456,585	50	182869,132		
	Total	9471614,8	54			
a. Predictors: (Constant), TPROT1, HCT1, HCT3, ALB1						
b. Dependent Variable: STNDKILO						
ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	656006,593	4	164001,648	0,922	,459a
	Residual	8891917,952	50	177838,359		
	Total	9547924,545	54			
a. Predictors: (Constant), TPROT1, HCT1, HCT3, ALB1						
b. Dependent Variable: KILOBEBEK						
ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	10,195	4	2,549	0,684	,607a
	Residual	160,176	43	3,725		
	Total	170,371	47			
a. Predictors: (Constant), TPROT1, HCT3, HCT1, ALB1						
b. Dependent Variable: BEBEKHB						
ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	123,522	4	30,881	0,876	,486a
	Residual	1516,235	43	35,261		
	Total	1639,758	47			
a. Predictors: (Constant), TPROT1, HCT3, HCT1, ALB1						
b. Dependent Variable: BEBEKHCT						

Anne 1. Trimester HB Değerleri ile Bebek HB Değerleri Arasındaki İlişki

Annenin birinci trimester Hemoglobin değerleri 11'den küçük, 11-16 arasında ve 16'dan büyük olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu grupların ortalama değerleri arasında bebek hemoglobin değerleri bazında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

$p=0,05 < 0,699$ olduğundan, “grupların ortalamaları arasında fark yoktur” sonucuna ulaşılmıştır.

Anestezi Yöntemleri ile APGAR Skorları Arasındaki İlişki

Uygulanan anestezi yöntemlerine göre APGAR 1. dakika skorları arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,000$). Dolayısıyla, anestezi yöntemlerine göre APGAR1 skorları farklılık göstermektedir. Söz konusu farklılık GENEL anestezi yönteminden kaynaklanmaktadır. GENEL anestezi uygulanan vakalarda APGAR 1. dakika skoru diğer anestezi yöntemlerine göre daha düşük olmaktadır. Çünkü, GENEL anestezide her düzeydeki APGAR skorunun beklenen değerleri gözlemlenen değerlerden düşük hesaplanmış olup, diğer anestezi yöntemlerinde bu durum sadece en yüksek APGAR düzeyinde görülmektedir.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	75,394a	12	0,000
Likelihood Ratio	81,364	12	0,000
Linear-by-Linear Association	0,792	1	0,374
N of Valid Cases	747		

a. 7 cells (35,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,60.

Uygulanan anestezi yöntemlerine göre APGAR 5. dakika skorları arasında $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p=0,394 > 0,05$). Dolayısıyla, anestezi yöntemlerine göre APGAR5 skorlarının farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır.

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	12,664a	12	0,394
Likelihood Ratio	16,155	12	0,184
Linear-by-Linear Association	2,554	1	0,110
N of Valid Cases	746		

a. 13 cells (65,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,04.

Maternal 1. ve 3. Trimester HB Değerleri ile APGAR Skorları Arasındaki İlişki

Apgar 1 ve Apgar 5 skorlarına göre anne HB1 ve HB3 ortalama değerleri arasında fark bulunmamaktadır ($\alpha=0,05 < p=0,822$ ve $\alpha=0,05 < p=0,754$)

	Test Statistics(a),(,)(b)	
	HB1	HB3
Chi-Square	3,276	1,525
df	4	4
Asymp. Sig.	0,513	0,822
a. Kruskal Wallis Test		
b. Grouping Variable: MERGEAPGAR1		

	Test Statistics(a),(,)(b)	
	HB1	HB3
Chi-Square	1,034	1,903
df	3	4
Asymp. Sig.	0,793	0,754
a. Kruskal Wallis Test		
b. Grouping Variable: MERGEAPGAR5		

Anne Kan Grupları Arasında GDM Açısından Farklılık

Anne kan grupları arasında gestasyonel diabetes açısından fark bulunmamaktadır ($p=0,670 > \alpha=0,05$).

Test Statistics(a),(,)(b)	
	GDM
Chi-Square	4,917
df	7
Asymp. Sig.	0,670
a. Kruskal Wallis Test	
b. Grouping Variable: KG	

Maternal 1. Trimester HB Değerlerinin Parite ile İlişkisi

Bu amaçla, tek yönlü varyans analizi yapılmış, Pariteye göre anne birinci trimester hemoglobin ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı sonucuna ulaşılmıştır ($p=0,261 > \alpha=0,05$).

ANOVA					
HB1					
	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	5,05	3	1,683	1,339	0,261
Within Groups	675,262	537	1,257		
Total	680,311	540			

Maternal 1. Trimester BMI Değerlerinin Bebek Ölçümleri ile Olan İlişkisi

Anne 1. trimester BMI değerleri aşağıdaki şekilde gruplandırılmış, söz konusu gruplar arasında bebek değerleri açısından farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla Kruskal-Wallis testinden faydalanılmıştır. Test sonuçlarına göre; araştırılan değişkenlerden sadece BASCEVRE ortanca değerlerinin BMI1 grupları bazında farklılaştığı ($p=0,010 < \alpha=0,05$), diğer değişkenlere ait ortancaların gruplar arasında farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır (p değerleri $> \alpha=0,05$).

BMI1 ≤ 18,50	ZAYIF
18,50 < BMI1 ≤ 24,90	NORMAL
24,90 < BMI1 < 30	KİLOLU
BMI1 > 30	OBEZ

	STNDKILO	BASCEVRE	KARINCEVRE	GOGUSCEVRE	BEBEKHB	BEBEKHCT
Chi-Square	6,337	11,245	1,924	6,088	6,659	4,562
Df	3	3	3	3	3	3
Asymp. Sig.	0,096	0,010	0,588	0,107	0,084	0,207
a. Kruskal Wallis Test						
b. Grouping Variable: GROUPEDBMI1						

PTZ ile Bebek Ölçümleri Arasındaki İlişki

PTZ ile bebeğin standardize ve gerçek doğum ağırlığı, HB ve HCT değerleri arasındaki ilişki doğrusal regresyon analizi kullanılarak araştırılmıştır. Aşağıda yer alan test sonuçlarına göre, PTZ ile bebeğin standardize doğum ağırlığı, HB ve HCT değerleri arasında lineer bir ilişki yoktur. Ancak, bebeğin gerçek doğum ağırlığı ile PTZ arasında doğrusal bir ilişki $\alpha=0,05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur ($p=0,049$).

ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	211884,12	1	211884,122	1,196	,274a
	Residual	1,37E+08	775	177155,962		
	Total	1,38E+08	776			
a. Predictors: (Constant), PTZ						
b. Dependent Variable: STNDKILO						
ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	6,24	1	6,24	1,544	,214a
	Residual	2,86E+03	708	4,042		
	Total	2,87E+03	709			
a. Predictors: (Constant), PTZ						
b. Dependent Variable: BEBEKHB						
ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	90,185	1	90,185	2,593	,108a
	Residual	2,46E+04	708	34,775		
	Total	2,47E+04	709			
a. Predictors: (Constant), PTZ						
b. Dependent Variable: BEBEKHCT						
ANOVA(b)						
Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	698007,66	1	698007,664	3,885	,049a
	Residual	1,39E+08	775	179654,513		
	Total	1,40E+08	776			
a. Predictors: (Constant), PTZ						
b. Dependent Variable: KILOBEBEK						

Bulgularımızı özetleyecek olursak;

- Sezaryen ile normal doğum karşılaştırıldığında, bebeklerin standart kiloları, Hb ve Hct değerleri, sezaryen ile dünyaya gelenlerde daha yüksektir.
- Sezaryen ile doğan bebeklerin baş çevresi anlamlı olarak daha fazladır.
- Rh uyuşmazlık reaksiyonu ya da IVF yönteminin bebeğin standardize edilmiş kilosuna, normal kilosuna, Hb ve Hct değerlerine etkisi yok görünmektedir.
- Rh uyuşmazlık reaksiyonu, bebeğin boyunu, karın çevresi, göğüs çevresi, baş çevresi ölçümlerini de etkilememektedir.
- Maternal sigara içme alışkanlığı, bebeğin standardize edilmiş doğum ağırlığı, Hb ve Hct düzeylerine etki etmezken, normal doğum ağırlığını düşürmektedir.
- OGTT değerleri yüksek olan gebelerde, bebeğin standardize edilmiş kilosu, Hb ve Hct değerleri daha yüksektir. Hem OGTT'si yüksek, hem de gestasyonel diabet tanısı almış olan gebelerin bebeklerinde ise, standardize ve normal doğum kilosu ile bebeğin Hb değeri yüksek olarak bulunmuştur. Ancak, OGTT değeri yüksek olup gestasyonel diabet tanısı almamış gebelerin bebeklerinde Hb düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.
- Cinsiyetlere göre incelendiğinde, erkek bebeklerin standardize ve normal kiloları daha yüksek bulunmuştur. Her iki cinsiyet arasında Hb ve Hct değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.
- Parite ile 1. trimester BMI değerleri arasında korelasyon vardır.
- Paritenin 1. trimester maternal Hb düzeylerine etkisi yoktur.
- Parite sayısı ile bebeğin standardize edilmiş doğum ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki görülmüştür.
- 1. trimester Hb değerleri ile bebek Hb'i arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.
- 1. ya da 3. trimesterde bakılan Hct, Albümin ve total protein değerlerinin bebek ölçümlerine anlamlı bir etkisi görülmemiştir.
- Bebeğin doğum ağırlığı ile 1. trimester BMI değerleri arasında negatif korelasyon, 3. trimester BMI değerleri arasında ise pozitif korelasyon vardır.
- Öte yandan, 1. trimester maternal BMI değerleri ile bebek baş çevresi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

- 3. trimesterde bakılan BUN/kreatinin oranı ile bebek ağırlığı arasında negatif korelasyon vardır.
- Birinci trimesterde bakılan PAPP-A değerleri, hem normal doğum ağırlığı, hem de standardize doğum ağırlığı ile koreledir. Free beta-hCG ve AFP-MoM değerlerinin bebek ölçümlerine etkisi gösterilmemiştir. Artan PAPP-A değerleri ile aynı zamanda, bebek baş çevresi ölçümleri de artmaktadır.
- BMI-1, BMI-3 ve 3. trimester BUN/kreatinin oranlarının bebek ağırlığına olan etkisi incelendiğinde, bebek ağırlıkları arasında görülen farklılığı ancak % 10,5 düzeyinde açıklamaktadır.
- Genel anestezi, bebeğin Apgar 1 skorunu düşürmektedir. Ancak Apgar 5 ile anestezi yöntemi arasında herhangi bir ilişki görülmemiştir.
- Maternal Hb düzeylerinin Apgar Skorlarına etkisi gösterilememiştir.
- Maternal kan grubu ile gestasyonel diabetes arasında ilişki gösterilememiştir.
- Maternal PTZ değerlerinin standardize doğum ağırlığına anlamlı bir etkisi bulunmazken, normal doğum ağırlığı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Kliniğimizde, Ocak 2010 ile Kasım 2012 zaman aralığında, tekil canlı bebek doğuran hastaların incelendiği çalışmamızda, sezaryen ile doğurtulan hastalarda, bebeklerin standart kiloları, Hb ve Hct değerlerinin, normal doğum ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak daha yüksek çıktığını gördük. Bu bebeklerde, baş çevresi de normal doğuma oranla daha yüksek bulundu. Bebeğin fiziksel ölçümleri ile ilgili istatistiksel verileri, sezaryenin sonucu değil, sezaryenin nedeni olarak değerlendirmemiz gerektiğini düşünüyoruz. Öte yandan, operasyon ile bebek Hb ve Hct değerleri arasındaki ilişki değerlendirilirken, daha temkinli davranmakta fayda vardır. Normal doğumun, hematolojik değerlerine olan etkisini, bu çalışmamızda net olarak ortaya koyabilmiş değiliz.

IVF yöntemi ile, bebeğin ağırlığı ya da Hb ve Hct değerleri etkilenmiyor görünmektedir. Dolayısıyla, IVF'in, yenidoğanın sağlık durumuna, genel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı sonucunu çıkarabiliriz. Ancak, hiçbir etkisi olmadığını söylemek yanlış olacaktır. Lakin, uzun vadede etkilerinin görebilmek için bebeklik ve genç erişkinlik dönemlerinin de incelenmesi gerekmektedir.

Annenin gebelik sırasında sigara içmesi, doğum ağırlığının düşmesine neden olmaktadır [83]. Bizim çalışmamızda, maternal sigara içme alışkanlığı, bebeğin standardize edilmiş doğum ağırlığına etki etmezken, normal doğum ağırlığını düşürmektedir. Maternal Hb ve Hct değerlerine yaptığı gibi arttırıcı bir etkisi olup olmadığına baktığımızda, istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Literatür ile bir anlamda uyumsuzluk gösteren bu bulgumuzu, hasta popülasyonuna bağlıyoruz. Bir vakıf üniversitesi olan hastanemize gelen hastaların sosyoekonomik düzeyleri, ortalamanın üzerinde olup, eğitim düzeyleri genel olarak yüksektir. Dolayısıyla, bu çalışmaya katılan hastaların, sigarayı bilinçsizce, aşırı tüketimi gibi bir durumu, istisnalar dışında, söz konusu değildir. Veriler geri dönülüp incelendiğinde, sadece 5 annenin günde 10 adet ve üzerinde sigara içtiği görüldü.

Dolayısıyla, sigara tüketimi ile ilgili bir sonuca varmadan evvel, farklı hasta popülasyonları ile yeniden değerlendirmenin tekrar edilmesi uygun olacaktır.

Literatürde, ABO kan grubu ile gebeliğin sonuçları arasındaki ilişkiyi inceleyen pekçok çalışma yayınlanmıştır. Son yıllarda yayınlanan makaleler, ABO ile enfeksiyon, kanama bozukluğu, tromboembolik hastalıklar ve kanser arasında ilişki olabileceğini göstermektedir. Ancak, ABO kan grubunun gebeliğe etkisi ile ilgili tutarlı bilgilere rastlamadık. A ya da AB kan gruplarında, preeklampsi riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [156-158]. O kan grubu ile GDM ilişkilendirilmiştir [159]. İngiltere’de yapılan başka bir çalışmada ise maternal kan grubu ile preeklampsi, postpartum hemoraji, IUGR, LGA, ölü doğum arasında herhangi bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir [160]. Anne kan grubu ile gestasyonel diabetes arasında ilişkiyi, bu çalışmamızda gösteremedik. Öte yandan, hastada GDM olmasa dahi, tarama testinin yüksek olmasının da bebek doğum ağırlığını artırıcı etkisi gösterilmiş olup, tarama testinde yüksek değerler bulunan hastalara beslenme ile ilgili önerilerde bulunmanın yararlı ve hatta gerekli olduğu inancındayız.

Baktığımız hasta popülasyonunda, erkek bebeklerin standardize ve normal kiloları daha yüksek bulunmuştur. Ancak, her iki cinsiyet arasında, Hb ve Hct değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

Literatür ile uyumlu olarak, parite ile maternal 1. trimester BMI değerleri arasında doğrusal bir ilişki görülmüştür. Paritenin, maternal Hb düzeylerine etkisi görülebilmiştir. Literatürde ise, maternal anemi insidansının, parite ile arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur [161]. Bu tarz çalışmalar, parite sayısının yüksek olduğu popülasyonlarda yapılmış olup, bizim baktığımız popülasyonda ise hastaların parite ortalaması 0,47 olarak bulunmuştur. Paritenin, her doğum sonrası annede kalan kilolar nedeniyle totalde artmış maternal kiloya neden olarak doğum ağırlığını etkilediği düşünülmektedir [162, 163]. Ancak, artan paritenin bu etkisi, sayı 3’e ulaşıncaya kadar gösterilebilmiştir.

Bebeğin doğum ağırlığı ile 1. trimester BMI değerleri arasında negatif korelasyon, 3. trimester BMI değerleri arasında ise pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, 1. trimester maternal BMI değerleri ile bebek baş çevresi arasında pozitif

korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçların değerlendirilmesi amacıyla, daha fazla randomize, kontrollü çalışma yapılması, maternal verilerin, birinci trimesterde ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir. Bahsedilen ilişkilerin, obez olmayan kadınlarda, bazal sağlık durumunun daha iyi olduğundan mı kaynaklandığı, yoksa beyin koruyucu bir mekanizmanın mı devreye girdiği net değildir. Gebelik sırasında yaşanan malnütrisyonun, gebelik öncesi düşük BMI'ın ve gebelikte yetersiz kilo artışının, düşük doğum ağırlığı, artmış neonatal mortalite ve uzun dönemde artmış morbiditeye neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [19]. Bu sonuçlar ise deneysel çalışmalardan değil, tarihte yaşanan zorunlu açlık dönemlerinden yapılan çıkarımlardır.

Farah ve arkadaşlarının [162] non-diabetik gebelerle yaptığı bir çalışmada, doğum ağırlığının maternal ağırlık ya da erken dönem BMI ile ilişkili olmadığı; ancak 3.trimester öncesi gebelik sırasında alınan kilo, maternal yağsız kütle, parite, sigara içimi ve gebelik sırasındaki maternal yaş ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir.

Beslenmenin değerlendirilmesi amacıyla çalışmaya dahil ettiğimiz maternal albümin ve total protein değerlerinin, bebek ölçümlerine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır. Ancak bizim çalışmamızda, retrospektif olmasından kaynaklı kısıtlayıcı bir unsur olarak, çok az sayıda hastanın albümin ve total protein değerleri toplanabilmiştir. Bu konuda yorum yapabilmek için, daha fazla sayıda gebe ile yapılacak, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde ise 3.trimesterde protein alımının doğum ağırlığı ile ters korelasyon, baş çevresiyle ise doğrusal bir korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir [3].

PTZ ile standardize değil ama, normal doğum ağırlığının gösterdiği pozitif korelasyon da yeni bir bilgidir. PTZ ile bakılan, aynı zamanda maternal K vitamini düzeyleridir. Şimdiye kadar, literatürde, K vitamini ile yenidoğanın koagülasyon parameterleri karşılaştırılmış olup, sadece bir çalışmada, K vitamini antagonisti verilen vakalarda, term infantlarda, ortalama doğum ağırlığının, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bulunmuştur [164].

Bu çalışmamızda, birinci ya da üçüncü trimester, maternal Hb ve Hct değerleri ile yenidoğan verileri arasında korelasyon gösteremedik. Demir eksikliği en çok preterm

eylem ve düşük doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir [54, 71, 165-167]. İleri derecede maternal aneminin reproduktif fonksiyonlarla ilişkili mortalite oranını ve perinatal periotta mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, erken dönem Hb seviyeleri ile doğum ağırlığı, apgar skoru ve gebelik süresi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [168-170]. Scanlon ve arkadaşları [72], 1. ve 2. Trimesterde düşük olan Hb değerlerinin preterm eylem ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ancak, SGA ile düşük Hb düzeyleri arasında bir korelasyon saptanmamıştır. 2. ve 3. Trimesterdeki Hb değerlerinin ise doğum ağırlığı ve baş çevresi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir [171].

Ancak diğer bazı çalışmalar, demir eksikliğinin gebelik sonuçlarına etkisi olmadığını iddia etmektedir [172]. Anemi ve istenmeyen gebelik sonuçları arasındaki ilişki net olarak belirlenebilmiş değildir [55]. Bizim çalışmamızda, muhtemelen, gebelerimizin Hb düzeylerinin başlangıçta genel olarak iyi durumda olması nedeniyle, literatürde bahsedilen etkiler görülmedi. İleri derecede anemisi olan ve karşılaştırmayı anlamlı kılacak anemik gebe sayısını bu çalışmada sağlayamadık. Anemi ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin gösterilebilmesi amacıyla daha farklı popülasyonlardan da hastaların incelenmesi gerekmektedir. Öte yandan, literatürde yer alan çalışmalar da maternal anemi ile kötü obstetrik sonuçlar arasındaki ilişkiyi inceleyen epidemiyolojik çalışmalardır. Bu çalışmalar, mekanizmayı açıklamaktan ziyade, riski belirlemektedir. Gösterilebilmiş tek sebep sonuç ilişkisi çok şiddetli aneminin etkisidir. Eğer varsa, maternal Hb ve Hct değerleri ile gebelik sonucu arasındaki etkileşimin net olarak gösterilmesi gerekmektedir. Zira, semptomatik demir eksikliği anemisinin maternal ve perinatal sağlığı kötü yönde etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur [173].

Murphy ve arkadaşları (1986), Hb değeri 16 mg/dL' nin üzerinde olan gebelerde perinatal morbidite, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı ve preterm eylem riskinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (n:54,382) [70]. Bizim çalışmamızda bu değerlendirmeyi yapmamız da mümkün olmamıştır, çünkü çalışmaya dahil edilen hastalardan sadece bir tanesinde Hb değeri 16'nın üzerinde idi.

Demir eksikliği anemisinin gebelikte sıkça görülmesi, fizyolojik adaptasyon mekanizmalarının yetersiz kaldığını gösterir. Dolayısıyla tüm dünyada, demir

preparatlarının verilmesi sık bir uygulamadır. Aneminin gebelik sonucunu olumsuz etkilediğini gösteren çalışmaların hepsinde demir takviyesinin, optimal sonuçlar açısından, erken başlanması önerilmektedir. Öte yandan, gebelikte demir takviyesi ile annenin Hb düzeyleri ve yenidoğan demir depoları iyileşmektedir [50].

Ancak, tam aksine, annenin demir ve hematolojik durumunun fetusun hemoglobin ve demir durumu açısından prediktif bir değeri olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [49]. Sonuçta, fetusun anneden çektiği demirin maternal ortamda hazır olan demire mi, yoksa maternal demir rezervlerine ve fetal demir ihtiyacına mı bağlı olduğu net değildir [50]. Yapılan araştırmalar da göstermektedir ki, rutin kullanımda olan demir ve folik asit takviyesi, aynı zamanda multiple mikrobesein takviyesi kadar etkilidir [57]. Dolayısıyla, şu anki pratik uygulamamıza, en azından daha iyisi gösterilinceye kadar devam etmek yerinde olacak gibi görünmektedir.

İyodinin şiddetli eksikliği tekrarlayan gebelik kayıplarına, bebekte mental retardasyona ve kretinizme neden olduğunu daha önce belirtmiştik [84]. Yine reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık 100 milyonunda iyodin eksikliği olduğu düşünülecek olursa tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir. Bizim çalışmamızda, birinci trimesterde bakılan TSH değerleri ile gebelik sonuçları arasında ilişki bulunamamıştır. Burada, anormal TSH sonuçları tespit edilen hastaların, hızla endokrinolojiye yönlendirilmesi ve bu aşamadan itibaren, gebeliğin endokrinoloji ile ortaklaşa takip edilmesi, anormal tiroid fonksiyonlarının gebelik üzerindeki kötü sonuçlarını engelliyor olabilir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, çok yiyende mi, yoksa beslenemeyende mi gebelik toksemisinin daha sık görüldüğü hakkında sonuca ulaşamamıştır. Hem alt, hem de üst sınır için belli bir değerin geçilmesinin zararlı olduğu aşikar. Ancak bu minimum ve maksimum değerlerin bulunması, farklı etnik kökenler, sosyoekonomik düzeyler, genetik geçmiş gibi nedenlerle bugüne kadar tespit edilebilmiş değildir.

Bugün için diyet ile ilgili öneriler:

- 1) Gebe kadınlara neyi ne kadar istiyorlarsa yemelerini öneriniz,
- 2) Sosyoekonomik düzeyi düşük olan hastaların yeterli besine ulaşmasını sağlayınız,

- 3) Kilo artışını monitörize ediniz ve normal BMI'i olan kadınlarda kilo artışının 12,5-17,5 kg arasında kalmasına dikkat ediniz,
- 4) Hastaların diyet günlüğünden beslenme durumunu kontrol ediniz,
- 5) En az 27 mg demir içeren preparatlardan öneriniz. Gebelik öncesi ve gebeliğin ilk haftalarında hastaya folat desteği veriniz.
- 6) Hb ve Hct düzeylerine 28-32.haftalarda yeniden bakarak anlamlı bir düşüş olup olmadığını kontrol ediniz.

Günümüzde, artık tartışılan demir takviyesinin herkese ayırt etmeksizin verilmesi mi yoksa kişisel bir program oluşturulması mı faydalıdır sorusudur. Gelişmekte olan ülkelerde herkese önerilmesi gerektiği konusunda literatürde genel anlamda fikir birliğine varılmıştır. Demir takviyesinin yarardan çok zarar verebileceğini iddia eden çalışmalar dahi 'demir vermeyin' gibi bir beyanda bulumaktan kaçınmaktadırlar. Öte yandan gelişmiş ülkelerde demirin kullanımı ile ilgili bir konsensus olumamıştır. Bu ülkelerde kişiye özel, demir durumuna bağlı bir demir tedavisi uygulanması önerilmektedir. 2009 yılında yayınlanan bir Cochrane Review'da da, demir takviyesi ile demir eksikliği anemi insidansının azaldığı, ancak bunun maternal ve neonatal kötü sonuçlara anlamlı etkisi olmadığı vurgulanmıştır [174].

Alınan demirin ise ayrı alınması önerilmektedir. Multivitamin tabletler içerisindeki demir miktarı yeterli olmadığı gibi, diğer minerallerle kompetitif absorbe edilmektedir.

Oral alım ile parenteral alım karşılaştırıldığında ise, en efektif, güvenli ve ucuz yol oral alım gibi gözükmemektedir [175]. WHO teknik grubunun raporuna göre, parenteral demir tedavisi, demir eksikliği anemisinin hızlı ve tam düzeltilmesini sağlar, demir depolarını doldurur; dolayısıyla oral yoldan daha hızlı bir eritropoetik cevap sağlar [52]. Ancak, parenteral yolun, oral demir preparatlarını tolere edemeyen, uyumsuz hastalarla ve de terme çok yakın ya da şiddetli anemisi olan hastalarla kısıtlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

Literatürde, antenatal kontrolde, optimal obstetrik sonuçlar açısından Hb'nin 10,4 ile 13,2 arasında olması gerektiğini gösteren bir çalışma mevcuttur [70]. Aynı çalışmada, 13-19. haftalar arasında, yüksek olan Hb değerlerinin perinatal ölüm, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum eylemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliğinin

değerlendirilmesinde ise gold standart ferritin değerine bakılmasıdır. Ancak, yaptığımız retrospektif çalışmada, demir depoları konusunda sadece Hb ile değerlendirme yapabildik.

Oral demir tedavisinin, literatür ışığında, şimdiye kadar bahsettiğimiz etkilerini tabloda özetledik.

Oral Demir Tedavisinin Etkileri	
FAYDALI ETKİLERİ	
Gebede	1. Demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı ↓ 2. Fiziksel ve psikolojik iyilik hali
Postpartum	1. Doğuma yüksek demir oranı ile girilir 2. Postpartum demir eksikliği ve buna bağlı anemi prevalansı ↓ 3. Peripartumdaki kan kaybına bağlı demir eksikliği anemisi prevalansı ↓
Fetus ve Yenidoğan	1. Beyin ve diğer organların gelişimi 2. Preterm eylem sıklığında ↓ 3. Düşük doğum ağırlığı ve SGA prevalansı ↓
İnfantlar	1. Doğumda zengin demir rezervi 2. Hayatın özellikle ilk yılında demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansı ↓
DEZAVANTAJLARI	
Gebede	1. Bağırsaklarda lokal oksidatif stres ↑ 2. Tüm vücutta oksidatif stres artar 3. Plazmada non-transferrin bağlı demir ↑ 4. Yüksek dozlarda gastrointestinal yan etki 5. Genetik hemokromatozisi olan, tanı almamış kadınlarda demir yükünü artırır.

Baktığımız hasta popülasyonunda, literatür ile uyumlu olarak, PAPP-A değerleri düşük olan vakalarda, bebek doğum ağırlığının da azaldığını gösterdik. Spencer ve arkadaşları, azalan PAPP-A değeri ile preterm doğum eyleminin arttığını göstermişlerdir [176]. SGA bebeklerde de PAPP-A değerini düşük bulmuşlardır [177]. Smith ve arkadaşları ise, 38-41.gestasyonel haftalar arasında gerçekleşen

doğumlarda, PAPP-A ile doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir [178]. PAPP-A seviyelerinin ikinci trimesterde FL ve AC ölçümleri ile korele, free beta-hCG değerlerinin ise ters korelasyon gösterdiği bulunmuştur [179]. Ancak, her iki hormon da BPD'ye etki etmiyor gibi görünmektedir. Bizim yaptığımız çalışmada ise, PAPP-A ile baş çevresi ölçümleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

PAPP-A'nın plasentasyon ile ilgili olduğu ve düşük seviyelerinde plasentasyonun yeterli olmadığı düşünülmüştür. PAPP-A'nın, insülin like growth factor binding protein (IGFBP) -4 ve -5 proteaz aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir [180]. Dolayısıyla azalan PAPP-A ile IGFBP üzerindeki proteaz etkisi azalır ve IGF-I ve II'nin bağlı fraksiyonu artar. Serbest fraksiyonlardaki bu azalma ise azalmış fetal büyümeye neden olacaktır.

Literatürde, AFP-MoM değeri genellikle diğer belirteçler ve uterin arter doppler değerleri ile birlikte yorumlanmıştır. Yüksek AFP-Mom değerlerinin anormal uterin arter dopplerine eşlik etmesi durumunda, IUGR ve gestasyonel HT riskinin arttığı gösterilmiştir [181]. Bizim yaptığımız çalışmada, AFP-MoM değerinin, sağlıklı bebeklerde, gebelik sonucuna etkisi bulunmamıştır.

GEBELİKTE KİLO KONTROLÜ

Gebelik sırasında maternal katabolizma fetal büyüme ve gelişme açısından iyi olmadığından, bir gebe obez olarak tanımlansa dahi (BMI 30kg/m² veya üzerinde) gebelik sırasında kilo vermeye çalışmamalıdır. Sadece kilo alımı kısıtlanmalıdır.

Obezitenin maternal komplikasyonları arasında HT, DM, respiratuar problemler, tromboembolik hastalıklar, artmış sezaryen sıklığı, endometrit ve anestezi komplikasyonları sayılabilir [127]. Yenidoğanda neden olduğu bazı komplikasyonlar ise özetle; konjenital malformasyon, LGA bebekler, ölü doğum, omuz takılmasıdır.

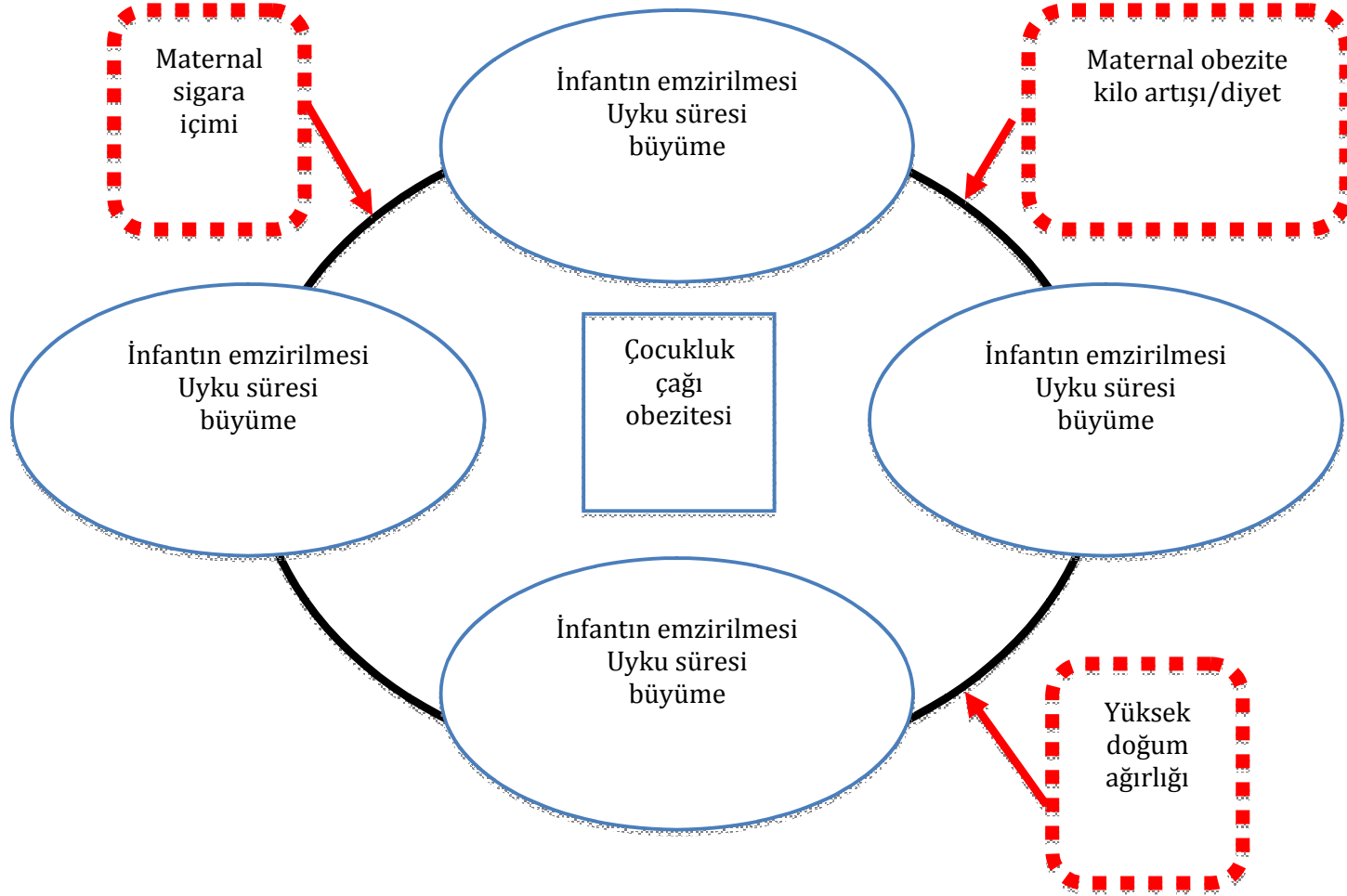
Gebelik sırasında kilo kaybı, hiçbir çalışmada desteklenmemektedir. Gebelik sırasında yiyecek alımı kısıtlanacak olsa da alınan besinlerin kalitesi ve hastada ketozis olup olmadığı yakinen takip edilmelidir. Annenin kilosu gebelik sırasında takip edilmeli, fetal gelişimin takibi içinse düzenli sonografik ölçümler tercih edilmelidir. Ancak unutulmaması gereken şey, bu hastalarda hem USG ölçümlerinin hem de fetal kalp atımı monitörizasyonunun oldukça güç ve hatta zaman zaman imkansız olduğudur. ABD’de, Institute of Medicine tarafından önerilen kilo artışı aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Maternal Ağırlık Sınıfı	BMI Değeri (kg/m ²)	Gebelikte Önerilen Kilo Artışı (kg)
Zayıf	<18,5	12,5-18
Normal kilo	18,5-24,9	11,5-16
Kilolu	25-29,9	7-11,5
Obez	≥30	5-9

Anne obezitesinin bu kadar önemseniş olmasının bir diğer nedeni ise, bu durumun bir kısır döngü şeklinde, neredeyse kuşaktan kuşağa, kronik hastalıklar da eklenerek aktarılıyor, olmasıdır. Dolayısıyla amaç, aynı zamanda, çocukluk çağı obezitesinin de önlenmesidir. Obeziteye neden olan faktörlerin şematik gösterimi aşağıda yer

almaktadır [182]. (Kesikli kareler içinde yer alanlar, intrauterin maruziyeti göstermektedir).

Bir bireyin, intrauterin dönemden itibaren kilosunu belirleyen faktörler.



Sonuç olarak, bebek ağırlığının, doğum öncesinde yaklaşık tahmini önemsenmektedir. Bu bilginin, akut dönemde, istenmeyen fetal etkileri 4 kat azalttığı gösterilmiştir [183]. Uzun vadede ise, yüksek ya da düşük doğum ağırlığının hangi kronik hastalıklara neden olduğu ise yukarıda uzun uzun tartışıldı. Topluma ve bireyin kendisine büyük bir yük olan kronik hastalıkların temelini, intrauterin dönemde atılıyor olduğu bilgisi, oldukça heyecan verici. Ancak, günümüzde, bu kısır döngüyü kırabilecek mekanizmaları hala tanımlayabilmiş değiliz. Hatta, literatürde hangi değerler, gebelik sonucuna nasıl bir etki gösterdiği konusunda dahi tam bir fikir birliğine varılabilmiş değildir. Yaptığımız çalışma, bakılan kriterlerin zenginliği açısından oldukça değerlidir. Literatürde, tüm bu verilerin bir arada incelendiği bir çalışma yoktur. Ancak, ciddi bir farkımız, incelenen hasta popülasyonunun sosyoekonomik düzeyinin yüksek olmasıdır. Bu durumun avantajı, hastaların düzenli olarak kontrollere gelmiş olması ve gebelik boyunca, birtakım tarama testlerinin tamamlanmış olmasıdır. Ancak, sigara alışkanlığı, ciddi anemi, beslenme koşulları, gebeliğin takibi gibi kilit noktalarda, incelenen grubun, genel popülasyonu yansıttığını iddia etmek yanlış olur. Fakat hasta popülasyonumuzun nisbeten homojen bir dağılım göstermesi ise, sosyoekonomik düzeyi yüksek bireylerde, anne bilinçli ise ve düzenli doktor kontrolleri yapılıyorsa, antenatal takipler sırasında yapılan test sonuçlarına gerektiği şekilde ve hızlıca müdahale ediliyorsa, bebek ölçümleri arasında sadece yaklaşık %10 oranında bir farklılık bekleneceğini göstermiştir. Bu aşamadan sonra yapılması gereken, toplumun farklı kesitlerinden elde edilen veriler ile epidemiyolojik çalışmaları tamamlamaktır. Çünkü, gebeliğini optimal koşullarda geçiremeyen bireylerde, hangi faktörün daha dominant olduğu, durumun akut bir şekilde düzeltilebilmesi için sağlık çalışanlarının neye dikkat etmesi ve nasıl bir destek sağlanması gerektiği, cevap arayan önemli sorulardır. Nihayetinde ise, bahsedilen etkilerin mekanizmalarını göstererek, maddi ve manevi anlamda ciddi bir külfete neden olan kronik hastalıkların engellenmesi, en azından insidansının azaltılması mümkün olabilecektir.

REFERANSLAR

1. Barker, D.J., et al., *Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life*. Lancet, 1993. **341**(8850): p. 938-41.
2. Barker, D.J., et al., *The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life*. BMJ, 1993. **306**(6875): p. 422-6.
3. Andreasyan, K., et al., *Higher maternal dietary protein intake in late pregnancy is associated with a lower infant ponderal index at birth*. Eur J Clin Nutr, 2007. **61**(4): p. 498-508.
4. Thompson, C., et al., *Birth weight and the risk of depressive disorder in late life*. Br J Psychiatry, 2001. **179**: p. 450-5.
5. Cheung, Y.B., et al., *Association between psychological symptoms in adults and growth in early life: longitudinal follow up study*. BMJ, 2002. **325**(7367): p. 749.
6. Gale, C.R. and C.N. Martyn, *Birth weight and later risk of depression in a national birth cohort*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 28-33.
7. Patton, G.C., et al., *Prematurity at birth and adolescent depressive disorder*. Br J Psychiatry, 2004. **184**: p. 446-7.
8. Brown, A.S., et al., *Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(2): p. 190-5.
9. Raikkonen, K., et al., *Length of gestation and depressive symptoms at age 60 years*. Br J Psychiatry, 2007. **190**: p. 469-74.
10. Challis, J.R., et al., *The fetal placental hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, parturition and post natal health*. Mol Cell Endocrinol, 2001. **185**(1-2): p. 135-44.
11. Barker, D.J., *The developmental origins of well-being*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2004. **359**(1449): p. 1359-66.
12. Brenner, B.M. and G.M. Chertow, *Congenital oligonephropathy: an inborn cause of adult hypertension and progressive renal injury?* Curr Opin Nephrol Hypertens, 1993. **2**(5): p. 691-5.
13. Whincup, P.H., et al., *Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review*. JAMA, 2008. **300**(24): p. 2886-97.
14. Gamborg, M., et al., *Birth weight and systolic blood pressure in adolescence and adulthood: meta-regression analysis of sex- and age-specific results from 20 Nordic studies*. Am J Epidemiol, 2007. **166**(6): p. 634-45.
15. Oken, E., et al., *Gestational weight gain and child adiposity at age 3 years*. Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(4): p. 322 e1-8.
16. Fraser, A., et al., *Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood*. Circulation. **121**(23): p. 2557-64.
17. Forsen, T., et al., *Mother's weight in pregnancy and coronary heart disease in a cohort of Finnish men: follow up study*. BMJ, 1997. **315**(7112): p. 837-40.
18. Fall, C.H., et al., *Size at birth, maternal weight, and type 2 diabetes in South India*. Diabet Med, 1998. **15**(3): p. 220-7.
19. Poston, L., *Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. **26**(5): p. 627-39.

20. Xu, X., et al., *Birth weight as a risk factor for breast cancer: a meta-analysis of 18 epidemiological studies*. J Womens Health (Larchmt), 2009. **18**(8): p. 1169-78.
21. Samuelsen, S.O., et al., *Birth weight and childhood cancer*. Epidemiology, 2009. **20**(4): p. 484-7.
22. Michos, A., F. Xue, and K.B. Michels, *Birth weight and the risk of testicular cancer: a meta-analysis*. Int J Cancer, 2007. **121**(5): p. 1123-31.
23. Cnattingius, S., et al., *High birth weight and obesity-a vicious circle across generations*. Int J Obes (Lond). **36**(10): p. 1320-4.
24. Power, C., et al., *Parental and offspring adiposity associations: insights from the 1958 British birth cohort*. Ann Hum Biol. **38**(4): p. 390-9.
25. Poston, L., L.F. Harthoorn, and E.M. Van Der Beek, *Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement*. Pediatr Res. **69**(2): p. 175-80.
26. Fraser, A.M., J.E. Brockert, and R.H. Ward, *Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes*. N Engl J Med, 1995. **332**(17): p. 1113-7.
27. Berkowitz, G.S., et al., *Delayed childbearing and the outcome of pregnancy*. N Engl J Med, 1990. **322**(10): p. 659-64.
28. Mojtahedi, M., et al., *Nitrogen balance of healthy Dutch women before and during pregnancy*. Am J Clin Nutr, 2002. **75**(6): p. 1078-83.
29. Lechtig, A., et al., *Influence of maternal nutrition on birth weight*. Am J Clin Nutr, 1975. **28**(11): p. 1223-33.
30. Prentice, A.M., et al., *Prenatal dietary supplementation of African women and birth-weight*. Lancet, 1983. **1**(8323): p. 489-92.
31. Lind, T., et al., *Insulin disappearance rate in pregnant and non-pregnant women, and in non-pregnant women given GHRH*. Eur J Clin Invest, 1977. **7**(1): p. 47-52.
32. Pighetti, M., et al., *Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction*. Obstet Gynecol, 2003. **102**(3): p. 535-43.
33. Pritchard, J.A., *Changes in the Blood Volume during Pregnancy and Delivery*. Anesthesiology, 1965. **26**: p. 393-9.
34. Bernstein, I.M., W. Ziegler, and G.J. Badger, *Plasma volume expansion in early pregnancy*. Obstet Gynecol, 2001. **97**(5 Pt 1): p. 669-72.
35. Bothwell, T.H., *Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(1 Suppl): p. 257S-264S.
36. Flanagan, B., F.P. Muldowney, and P.J. Cannon, *The relationships of circulating red cell mass, basal oxygen consumption and lean body mass during normal human pregnancy*. Clin Sci, 1966. **30**(3): p. 439-51.
37. Kaufer, M. and E. Casaneuva, *Relation of pregnancy serum ferritin levels to hemoglobin levels throughout pregnancy*. Eur J Clin Nutr, 1990. **44**(10): p. 709-15.
38. De Leeuw, N.K., L. Lowenstein, and Y.S. Hsieh, *Iron deficiency and hydremia in normal pregnancy*. Medicine (Baltimore), 1966. **45**(4): p. 291-315.
39. Fenton, V., I. Cavill, and J. Fisher, *Iron stores in pregnancy*. Br J Haematol, 1977. **37**(1): p. 145-9.

40. Svanberg, B., et al., *Absorption of supplemental iron during pregnancy - a longitudinal study with repeated bone-marrow studies and absorption measurements*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1975. **48**: p. 87-108.
41. Walters, G.O., F.M. Miller, and M. Worwood, *Serum ferritin concentration and iron stores in normal subjects*. J Clin Pathol, 1973. **26**(10): p. 770-2.
42. Milman, N., *Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much!* J Pregnancy. **2012**: p. 514345.
43. Milman, N., et al., *Iron prophylaxis during pregnancy -- how much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2005. **84**(3): p. 238-47.
44. Harthoorn-Lasthuizen, E.J., J. Lindemans, and M.M. Langenhuijsen, *Does iron-deficient erythropoiesis in pregnancy influence fetal iron supply?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2001. **80**(5): p. 392-6.
45. Wong, C.T. and N. Saha, *Inter-relationships of storage iron in the mother, the placenta and the newborn*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1990. **69**(7-8): p. 613-6.
46. Beard, J., *Iron deficiency alters brain development and functioning*. J Nutr, 2003. **133**(5 Suppl 1): p. 1468S-72S.
47. Grantham-McGregor, S. and C. Ani, *A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children*. J Nutr, 2001. **131**(2S-2): p. 649S-666S; discussion 666S-668S.
48. Svanberg, B., et al., *Dietary iron absorption in pregnancy - a longitudinal study with repeated measurements of non-haeme iron absorption from whole diet*. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl, 1975. **48**: p. 43-68.
49. Lao, T.T., et al., *Relationship between newborn and maternal iron status and haematological indices*. Biol Neonate, 1991. **60**(5): p. 303-7.
50. O'Brien, K.O., et al., *Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy*. Am J Clin Nutr, 2003. **77**(4): p. 924-30.
51. Liao, Q.K., et al., *Expression of ferritin receptor in placental microvilli membrane in pregnant women with different iron status at mid-term gestation*. Eur J Clin Nutr, 2001. **55**(8): p. 651-6.
52. Osungbade, K.O. and A.O. Oladunjoye, *Preventive treatments of iron deficiency anaemia in pregnancy: a review of their effectiveness and implications for health system strengthening*. J Pregnancy. **2012**: p. 454601.
53. Varat, M.A., R.J. Adolph, and N.O. Fowler, *Cardiovascular effects of anemia*. Am Heart J, 1972. **83**(3): p. 415-26.
54. van den Broek, N., *Anaemia in pregnancy in developing countries*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(4): p. 385-90.
55. Yip, R., *Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: special consideration of iron nutrition*. Am J Clin Nutr, 2000. **72**(1 Suppl): p. 272S-279S.
56. Milman, N., *Anemia--still a major health problem in many parts of the world!* Ann Hematol. **90**(4): p. 369-77.
57. Haider, B.A. and Z.A. Bhutta, *Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): p. CD004905.
58. Brabin, B.J., et al., *Haematological profiles of the people of rural southern Malawi: an overview*. Ann Trop Med Parasitol, 2004. **98**(1): p. 71-83.

59. Bruner, A.B., et al., *Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls*. Lancet, 1996. **348**(9033): p. 992-6.
60. Rowland, T.W., et al., *The effect of iron therapy on the exercise capacity of nonanemic iron-deficient adolescent runners*. Am J Dis Child, 1988. **142**(2): p. 165-9.
61. Klebanoff, M.A., et al., *Anemia and spontaneous preterm birth*. Am J Obstet Gynecol, 1991. **164**(1 Pt 1): p. 59-63.
62. Lu, Z.M., et al., *The relationship between maternal hematocrit and pregnancy outcome*. Obstet Gynecol, 1991. **77**(2): p. 190-4.
63. Steer, P., et al., *Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups*. BMJ, 1995. **310**(6978): p. 489-91.
64. Moretti, M., et al., *Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2004. **190**(5): p. 1184-90.
65. Morris, J.M., et al., *Circulating markers of oxidative stress are raised in normal pregnancy and pre-eclampsia*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(11): p. 1195-9.
66. Toblli, J.E., et al., *Effects of iron deficiency anemia and its treatment with iron polymaltose complex in pregnant rats, their fetuses and placentas: oxidative stress markers and pregnancy outcome*. Placenta. **33**(2): p. 81-7.
67. Tiwari, A.K., et al., *Evaluation of oxidative stress and antioxidant status in pregnant anemic women*. Indian J Clin Biochem. **25**(4): p. 411-8.
68. Barker, D.J., et al., *Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life*. BMJ, 1990. **301**(6746): p. 259-62.
69. Kadyrov, M., et al., *Increased fetoplacental angiogenesis during first trimester in anaemic women*. Lancet, 1998. **352**(9142): p. 1747-9.
70. Murphy, J.F., et al., *Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy*. Lancet, 1986. **1**(8488): p. 992-5.
71. Garn, S.M., et al., *Maternal hematologic levels and pregnancy outcomes*. Semin Perinatol, 1981. **5**(2): p. 155-62.
72. Scanlon, K.S., et al., *High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age*. Obstet Gynecol, 2000. **96**(5 Pt 1): p. 741-8.
73. Milman, N., et al., *Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy--myth or reality?* Acta Haematol, 2006. **115**(1-2): p. 53-7.
74. Thomsen, J.K., et al., *Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1993. **72**(2): p. 93-8.
75. Cook, J.D. and M.B. Reddy, *Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation*. Am J Clin Nutr, 1995. **62**(1): p. 117-20.
76. Bencaiova, G., U. von Mandach, and R. Zimmermann, *Iron prophylaxis in pregnancy: intravenous route versus oral route*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2009. **144**(2): p. 135-9.
77. Reveiz, L., et al., *Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, (10): p. CD003094.
78. Viteri, F.E., et al., *True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats*. J Nutr, 1995. **125**(1): p. 82-91.

79. Viteri, F.E., et al., *Antenatal iron supplements consumed daily produce oxidative stress in contrast to weekly supplementation in Mexican non-anemic women*. *Reprod Toxicol*. **34**(1): p. 125-32.
80. Steegers-Theunissen, R.P., et al., *Folate affects apoptosis in human trophoblastic cells*. *BJOG*, 2000. **107**(12): p. 1513-5.
81. Ortiz, R., et al., *Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. **24**(11): p. 1-6.
82. Olivares, M., et al., *Acute inhibition of iron bioavailability by zinc: studies in humans*. *Biometals*. **25**(4): p. 657-64.
83. de Weerd, S., et al., *Maternal periconceptional biochemical and hematological parameters, vitamin profiles and pregnancy outcome*. *Eur J Clin Nutr*, 2003. **57**(9): p. 1128-34.
84. Dunn, J.T., *Iodine supplementation and the prevention of cretinism*. *Ann N Y Acad Sci*, 1993. **678**: p. 158-68.
85. Thorpe-Beeston, J.G., et al., *Fetal thyroid-stimulating hormone response to maternal administration of thyrotropin-releasing hormone*. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **164**(5 Pt 1): p. 1244-5.
86. Contreras, K.R., M.A. Kominiarek, and T.W. Zollinger, *The impact of tobacco smoking on perinatal outcome among patients with gestational diabetes*. *J Perinatol*. **30**(5): p. 319-23.
87. Kolas, T., J. Nakling, and K.A. Salvesen, *Smoking during pregnancy increases the risk of preterm births among parous women*. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. **79**(8): p. 644-8.
88. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. *JAMA*, 1997. **278**(13): p. 1078-83.
89. Terry, P.D., et al., *Cigarette smoking and the risk of gestational and pregestational diabetes in two consecutive pregnancies*. *Diabetes Care*, 2003. **26**(11): p. 2994-8.
90. Smith, C.A., *Effects of maternal under nutrition upon the newborn infant in Holland (1944-1945)*. *J Pediatr*, 1947. **30**(3): p. 229-43.
91. Stein, Z., et al., *Nutrition and mental performance*. *Science*, 1972. **178**(4062): p. 708-13.
92. Martin, J.A., et al., *Births: final data for 2000*. *Natl Vital Stat Rep*, 2002. **50**(5): p. 1-101.
93. Cohen, G.R., et al., *Ethnicity, nutrition, and birth outcomes in nulliparous women*. *Am J Obstet Gynecol*, 2001. **185**(3): p. 660-7.
94. Kramer, M.S., *Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis*. *Bull World Health Organ*, 1987. **65**(5): p. 663-737.
95. Rush, D., *Maternal nutrition and perinatal survival*. *J Health Popul Nutr*, 2001. **19**(3): p. S217-64.
96. Kramer, M.S. and R. Kakuma, *Energy and protein intake in pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(4): p. CD000032.
97. Ceesay, S.M., et al., *Effects on birth weight and perinatal mortality of maternal dietary supplements in rural Gambia: 5 year randomised controlled trial*. *BMJ*, 1997. **315**(7111): p. 786-90.
98. Mardones-Santander, F., et al., *Effect of a milk-based food supplement on maternal nutritional status and fetal growth in underweight Chilean women*. *Am J Clin Nutr*, 1988. **47**(3): p. 413-9.

99. Viegas, O.A., et al., *Dietary protein energy supplementation of pregnant Asian mothers at Sorrento, Birmingham. I: Unselective during second and third trimesters.* Br Med J (Clin Res Ed), 1982. **285**(6342): p. 589-92.
100. Ota, E., et al., *Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake.* Cochrane Database Syst Rev. **9**: p. CD000032.
101. Thorsdottir, I., et al., *Weight gain in women of normal weight before pregnancy: complications in pregnancy or delivery and birth outcome.* Obstet Gynecol, 2002. **99**(5 Pt 1): p. 799-806.
102. Black, R.E., *Micronutrients in pregnancy.* Br J Nutr, 2001. **85 Suppl 2**: p. S193-7.
103. Chien, P.F., K.S. Khan, and N. Arnott, *Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials.* Br J Obstet Gynaecol, 1996. **103**(11): p. 1085-91.
104. Ladipo, O.A., *Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements.* Am J Clin Nutr, 2000. **72**(1 Suppl): p. 280S-290S.
105. Dreyfuss, M.L., et al., *Hookworms, malaria and vitamin A deficiency contribute to anemia and iron deficiency among pregnant women in the plains of Nepal.* J Nutr, 2000. **130**(10): p. 2527-36.
106. Czeizel, A.E., *Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation.* Am J Med Genet, 1996. **62**(2): p. 179-83.
107. Smith, G.C., et al., *Maternal obesity in early pregnancy and risk of spontaneous and elective preterm deliveries: a retrospective cohort study.* Am J Public Health, 2007. **97**(1): p. 157-62.
108. Sebire, N.J., et al., *Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London.* Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(8): p. 1175-82.
109. Brook, R.D., et al., *Usefulness of visceral obesity (waist/hip ratio) in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults.* Am J Cardiol, 2001. **88**(11): p. 1264-9.
110. Wolf, M., et al., *Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation.* Obstet Gynecol, 2001. **98**(5 Pt 1): p. 757-62.
111. Heslehurst, N., et al., *A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989-2007.* Int J Obes (Lond). **34**(3): p. 420-8.
112. Rooney, B.L. and C.W. Schauburger, *Excess pregnancy weight gain and long-term obesity: one decade later.* Obstet Gynecol, 2002. **100**(2): p. 245-52.
113. Villamor, E. and S. Cnattingius, *Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study.* Lancet, 2006. **368**(9542): p. 1164-70.
114. Oken, E., *Maternal and child obesity: the causal link.* Obstet Gynecol Clin North Am, 2009. **36**(2): p. 361-77, ix-x.
115. Hochner, H., et al., *Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study.* Circulation. **125**(11): p. 1381-9.
116. Waller, D.K., et al., *Are obese women at higher risk for producing malformed offspring?* Am J Obstet Gynecol, 1994. **170**(2): p. 541-8.
117. Watkins, M.L., et al., *Maternal obesity and risk for birth defects.* Pediatrics, 2003. **111**(5 Pt 2): p. 1152-8.

118. Cedergren, M.I. and B.A. Kallen, *Maternal obesity and infant heart defects*. *Obes Res*, 2003. **11**(9): p. 1065-71.
119. Cedergren, M.I., *Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome*. *Obstet Gynecol*, 2004. **103**(2): p. 219-24.
120. Isaacs, J.D., et al., *Obstetric challenges of massive obesity complicating pregnancy*. *J Perinatol*, 1994. **14**(1): p. 10-4.
121. Innes, K.E., et al., *Association of a woman's own birth weight with subsequent risk for gestational diabetes*. *JAMA*, 2002. **287**(19): p. 2534-41.
122. Li, R., S. Jewell, and L. Grummer-Strawn, *Maternal obesity and breast-feeding practices*. *Am J Clin Nutr*, 2003. **77**(4): p. 931-6.
123. Cnattingius, S., et al., *Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(3): p. 147-52.
124. Cunningham, F.G. and J.W. Williams, *Williams obstetrics*. 22nd ed. 2005, New York: McGraw-Hill Professional. xi, 1441 p.
125. Lawlor, D.A., et al., *Maternal adiposity-a determinant of perinatal and offspring outcomes?* *Nat Rev Endocrinol*. **8**(11): p. 679-88.
126. Feig, D.S. and V.A. Palda, *Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern*. *Lancet*, 2002. **359**(9318): p. 1690-2.
127. Yogev, Y. and G.H. Visser, *Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome*. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2009. **14**(2): p. 77-84.
128. Deierlein, A.L., et al., *The association between maternal glucose concentration and child BMI at age 3 years*. *Diabetes Care*. **34**(2): p. 480-4.
129. Catalano, P.M., et al., *Reproducibility of the oral glucose tolerance test in pregnant women*. *Am J Obstet Gynecol*, 1993. **169**(4): p. 874-81.
130. Sheffield, J.S., et al., *Maternal diabetes mellitus and infant malformations*. *Obstet Gynecol*, 2002. **100**(5 Pt 1): p. 925-30.
131. Johnstone, F.D., A.A. Nasrat, and R.J. Prescott, *The effect of established and gestational diabetes on pregnancy outcome*. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. **97**(11): p. 1009-15.
132. Linne, Y., B. Barkeling, and S. Rossner, *Natural course of gestational diabetes mellitus: long term follow up of women in the SPAWN study*. *BJOG*, 2002. **109**(11): p. 1227-31.
133. Georgieff, M.K., et al., *Increased placental iron regulatory protein-1 expression in diabetic pregnancies complicated by fetal iron deficiency*. *Placenta*, 1999. **20**(1): p. 87-93.
134. Petry, C.D., et al., *Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers*. *J Pediatr*, 1992. **121**(1): p. 109-14.
135. Haddow, J.E., et al., *Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(14): p. 955-61.
136. Snijders, R.J., et al., *UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation*. *Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group*. *Lancet*, 1998. **352**(9125): p. 343-6.
137. Wapner, R., et al., *First-trimester screening for trisomies 21 and 18*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(15): p. 1405-13.
138. Malone, F.D., et al., *First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(19): p. 2001-11.
139. Burton, B.K., *Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP): interpretation and follow-up*. *Clin Obstet Gynecol*, 1988. **31**(2): p. 293-305.

140. Sayin, N.C., et al., *The association of triple-marker test results with adverse pregnancy outcomes in low-risk pregnancies with healthy newborns*. Arch Gynecol Obstet, 2008. **277**(1): p. 47-53.
141. Steer, P., *Fetal growth*. Br J Obstet Gynaecol, 1998. **105**(11): p. 1133-5.
142. Lin, C.C. and J. Santolaya-Forgas, *Current concepts of fetal growth restriction: part I. Causes, classification, and pathophysiology*. Obstet Gynecol, 1998. **92**(6): p. 1044-55.
143. Lubchenco, L.O., et al., *Intrauterine Growth as Estimated from Liveborn Birth-Weight Data at 24 to 42 Weeks of Gestation*. Pediatrics, 1963. **32**: p. 793-800.
144. Alexander, G.R., et al., *A United States national reference for fetal growth*. Obstet Gynecol, 1996. **87**(2): p. 163-8.
145. Lunde, A., et al., *Genetic and environmental influences on birth weight, birth length, head circumference, and gestational age by use of population-based parent-offspring data*. Am J Epidemiol, 2007. **165**(7): p. 734-41.
146. Whitaker, R.C., et al., *Predicting obesity in young adulthood from childhood and parental obesity*. N Engl J Med, 1997. **337**(13): p. 869-73.
147. Catalano, P.M., et al., *Perinatal risk factors for childhood obesity and metabolic dysregulation*. Am J Clin Nutr, 2009. **90**(5): p. 1303-13.
148. Lawlor, D.A., et al., *Epidemiologic evidence for the fetal overnutrition hypothesis: findings from the mater-university study of pregnancy and its outcomes*. Am J Epidemiol, 2007. **165**(4): p. 418-24.
149. Murrin, C.M., et al., *Body mass index and height over three generations: evidence from the Lifeways cross-generational cohort study*. BMC Public Health. **12**: p. 81.
150. Apgar, V., *A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant*. Curr Res Anesth Analg, 1953. **32**(4): p. 260-7.
151. Casey, B.M., D.D. McIntire, and K.J. Leveno, *The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants*. N Engl J Med, 2001. **344**(7): p. 467-71.
152. Milman, N., A.O. Agger, and O.J. Nielsen, *Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women*. Dan Med Bull, 1991. **38**(6): p. 471-6.
153. Milman, N., *Iron prophylaxis in pregnancy--general or individual and in which dose?* Ann Hematol, 2006. **85**(12): p. 821-8.
154. Michaelsen, K.F., N. Milman, and G. Samuelson, *A longitudinal study of iron status in healthy Danish infants: effects of early iron status, growth velocity and dietary factors*. Acta Paediatr, 1995. **84**(9): p. 1035-44.
155. Hutton, E.K. and E.S. Hassan, *Late vs early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials*. JAMA, 2007. **297**(11): p. 1241-52.
156. Hiltunen, L.M., et al., *Blood group AB and factor V Leiden as risk factors for pre-eclampsia: a population-based nested case-control study*. Thromb Res, 2009. **124**(2): p. 167-73.
157. May, D., *Letter: Maternal blood group A and pre-eclampsia*. Br Med J, 1973. **4**(5894): p. 738.
158. Spinillo, A., et al., *Case-control study of maternal blood group and severe pre-eclampsia*. J Hum Hypertens, 1995. **9**(8): p. 623-5.

159. Donma, M.M., *Macrosomia, top of the iceberg: the charm of underlying factors*. *Pediatr Int.* **53**(1): p. 78-84.
160. Phaloprakarn, C. and S. Tangjitgamol, *Maternal ABO blood group and adverse pregnancy outcomes*. *J Perinatol.*
161. Roberts, C.J., *Incidence of and relation between the common complications of pregnancy and delivery*. *Br J Prev Soc Med*, 1969. **23**(2): p. 128-31.
162. Farah, N., et al., *The influence of maternal body composition on birth weight*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* **157**(1): p. 14-7.
163. MacLeod, S. and J.L. Kiely, *The effects of maternal age and parity on birthweight: a population-based study in New York City*. *Int J Gynaecol Obstet*, 1988. **26**(1): p. 11-9.
164. Schaefer, C., et al., *Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study*. *Thromb Haemost*, 2006. **95**(6): p. 949-57.
165. Scholl, T.O. and T. Reilly, *Anemia, iron and pregnancy outcome*. *J Nutr*, 2000. **130**(2S Suppl): p. 443S-447S.
166. Rasmussen, K.M. and R.J. Stoltzfus, *New evidence that iron supplementation during pregnancy improves birth weight: new scientific questions*. *Am J Clin Nutr*, 2003. **78**(4): p. 673-4.
167. Ramakrishnan, U., *Nutrition and low birth weight: from research to practice*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **79**(1): p. 17-21.
168. Allen, L.H., *Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues*. *Nutr Rev*, 1997. **55**(4): p. 91-101.
169. Viteri, F.E., *The consequences of iron deficiency and anaemia in pregnancy on maternal health, the foetus and the infant*. *SCN News*, 1994(11): p. 14-8.
170. Zhou, L.M., et al., *Relation of hemoglobin measured at different times in pregnancy to preterm birth and low birth weight in Shanghai, China*. *Am J Epidemiol*, 1998. **148**(10): p. 998-1006.
171. Thame, M., et al., *Relationship between maternal nutritional status and infant's weight and body proportions at birth*. *Eur J Clin Nutr*, 1997. **51**(3): p. 134-8.
172. Rush, D., *Nutrition and maternal mortality in the developing world*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **72**(1 Suppl): p. 212S-240S.
173. Allen, L.H., *Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome*. *Am J Clin Nutr*, 2000. **71**(5 Suppl): p. 1280S-4S.
174. Pena-Rosas, J.P. and F.E. Viteri, *Effects and safety of preventive oral iron or iron+folic acid supplementation for women during pregnancy*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(4): p. CD004736.
175. Milman, N., *Serum ferritin in Danes: studies of iron status from infancy to old age, during blood donation and pregnancy*. *Int J Hematol*, 1996. **63**(2): p. 103-35.
176. Spencer, K., et al., *First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(2): p. 147-52.
177. Spencer, K., et al., *First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2008. **31**(1): p. 15-9.
178. Smith, G.C., et al., *Early-pregnancy origins of low birth weight*. *Nature*, 2002. **417**(6892): p. 916.

179. Leung, T.Y., et al., *First-trimester maternal serum levels of placental hormones are independent predictors of second-trimester fetal growth parameters*. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2006. **27**(2): p. 156-61.
180. Laursen, L.S., et al., *Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A*. *FEBS Lett*, 2001. **504**(1-2): p. 36-40.
181. Gagnon, A., et al., *Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2008. **30**(10): p. 918-49.
182. Monasta, L., et al., *Early-life determinants of overweight and obesity: a review of systematic reviews*. *Obes Rev*. **11**(10): p. 695-708.
183. Lindqvist, P.G. and J. Molin, *Does antenatal identification of small-for-gestational age fetuses significantly improve their outcome?* *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. **25**(3): p. 258-64.