

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

*GESTASYON HAFTASINA GÖRE DÜŞÜK DOĞUM
AĞIRLIĞIYLA DOĞAN BEBEKLERİN
BÜYÜME SÜRECİNİN İZLEMİ VE
MORBİDİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ*

Dr. Seçil Alpago Kezer

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr.E.Zeynep İnce

İSTANBUL 2012

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve görgüsünü benimle paylaşan, disiplinli ve eğitimci tavrıyla bana yol gösteren başta Anabilim Dalı Başkanımız *Sayın Prof. Dr. Feyza Darendeliler* olmak üzere *tüm öğretim üyelerine*,

Tezimin yürütülmesinde fikirleriyle bana yön veren, her zaman olumlu tavırlarıyla tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen *Sayın Prof. Dr.E. Zeynep İnce* 'ye,

Zorlu ve heyecanlı geçen 4.5 yıllık asistanlık süremde yanımda olan tüm *asistan arkadaşlarım ve uzmanlarıma*,

Beni her zaman destekleyen, zor günlerimde sıkıntılarımı azaltan, her dönemde yanımda olan *anneme, babama ve kardeşime*,

Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteğini eksik etmeyen eşim Cem Kezer'e, yorucu uzmanlık eğitimimde tüm şirinliğiyle hayatıma anlam katan canım kızım Berra'ya,

ıçtenlikle teşekkür ederim.

Dr. Seçil Alpago Kezer

Mayıs 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

TABLolar

ŞEKİLLER

ÖZET

İNGİLİZCE ÖZET

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal büyümede rol alan faktörler

2.2. Gestasyon haftasına göre küçük doğan bebeğin tanımı ve özellikleri

2.3. SGA doğumun epidemiyolojisi

2.4. SGA doğuma neden olan faktörler

2.4.1. Maternal faktörler

2.4.2. Plasental faktörler

2.4.3. Fetal faktörler

2.5. SGA bebeklerdeki neonatal sorunlar

2.6. SGA bebeklerde büyümeyi yakalama

2.7. SGA bebeklerde uzun dönemdeki sorunlar

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇLAR

7. KAYNAKLAR

8. EKLER

KISALTMALAR (Alfabetik sıraya göre)

ADDA: Aşırı düşük doğum ağırlığı

AGA: Gebelik yaşına uygun (Appropriate for gestational age)

BH: Büyüme hormonu

BPD: Bronkopulmoner displazi

ÇDDA: Çok düşük doğum ağırlığı

DA: Doğum ağırlığı

DDA: Düşük doğum ağırlığı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EGF: Epidermal büyüme faktörü (epidermal growth factor)

EMR: Erken membran rüptürü

FGF: Fibroblast büyüme faktörü (Fibroblast growth factor)

GH: Gestasyon haftası

GM-İVK: Germinal matriks- intraventriküler kanama

G-CSF: Granülosit koloni stimulan faktör

HOMA-IR: İnsülin rezistansı (Homeostasis Model Assesment)

HPL: İnsan plasenta laktojeni (Human placental lactogen)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (insulin like growth factor)

IGF-BP: İnsülin benzeri büyüme faktörü- bağlayıcı protein (insulin like growth factor – binding protein)

IUGR: İntrauterin büyüme kısıtlılığı (Intrauterine growth restriction)

İVK: İntraventriküler Kanama

LGA: Gebelik yaşına göre büyük (Large for gestational age)

MDI: Zeka gelişim testi (Mental Devolepment Index)

NEK: Nekrotizan enterokolit

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

NO: Nitrik oksit

PAF: Trombosit aktive edici faktör (Platelet activating factor)

PDA: Patent duktus arteriyozus

PDI: Psikomotor gelişim testi (Psychomotor Development Index)

Pİ: Ponderal indeks

PPH: Persistan pulmoner hipertansiyon

SGA: Gebelik yaşına göre küçük (Small for gestational age)

SPSS: ‘‘Statistical package for social sciences’’

SS: Standart sapma

RDS: Respiratuvar distres sendromu

ROP: Prematüre retinopatisi (Retinopathy of prematurity)

TGF: Düzenleyici büyüme faktörü (Transforming growth factor)

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

YÜT: Yardımcı  reme tekniği

TABLolar

Tablo 2.1: NEK tanısında ‘ModifiyeBell’ klinik evreleme ölçütleri

Tablo 4.1: Olguların tanımlayıcı özellikleri

Tablo 4.2: Tüm grubun demografik veriler tablosu

Tablo 4.3: SGA bebeklerin postnatal morbiditelerinin oranları

Tablo 4.4: Gestasyon haftasına göre olguların, doğumdaki antropometrik ölçümleri

Tablo 4.5: Olguların, erken neonatal morbiditelerinin gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı

Tablo 4.6: Boy ve tartı özelliklerine göre ilk 2 yaşta büyümeyi yakalama

Tablo 4.7: Baş çevresinde ilk 2 yaşta büyümeyi yakalama sonuçları

Tablo 4.8: Tartıda büyümeyi yakalayan grubun, büyümeyi yakalama zamanına göre gruplandırılması

Tablo 4.9: İlk 2 yaşta büyümeyi yakalayan ve yakalayamayan olguların tanımlayıcı özellikleri

Tablo 4.10: Preterm ve term bebeklerde ilk 2 yaşta büyümeyi yakalamanın karşılaştırılması

Tablo 4.11: Gestasyon haftasına göre preterm bebeklerin büyümeyi yakalama zamanı

Tablo 4.12: Simetrik ve asimetrik SGA bebeklerin büyümeyi yakalama oranları ve zamanının karşılaştırılması

Tablo 4.13: Erken neonatal morbiditelerin ilk 2 yaşta büyümeyi yakalama (BY) üzerine etkisi

Tablo 4.14: Gestasyon haftası gruplarına göre 6ay, 1 ve 2 yaşındaki tartı ve boy SDS skorları

Tablo 4.15: Anne yaşı, mesleği ve eğitiminin büyümeyi yakalamaya etkisi

Tablo 4.16: Beslenme şekline göre ilk 2 yaşta büyümeyi yakalamanın karşılaştırılması

Tablo 4.17: Büyümeyi yakalama zamanına göre olguların beslenme özellikleri

Tablo 4.18: Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerle diğer bebeklerin büyümeyi yakalama zamanının karşılaştırılması

Tablo 4.19: Büyümeyi yakalamanın 6.aydan sonraya gecikmesi üzerine risk faktörlerinin etkisi

Tablo 4.20: Büyümeyi yakalamanın 1 yaş sonrasına gecikmesi üzerine risk faktörlerinin etkisi

Tablo 4.21: Tüm çalışma grubunun genetik boyunun, büyümeye etkisi

Tablo 4.22: Doğum haftası, tartı, boy ve baş çevresinin büyümeye etkisi

ŞEKİLLER

Şekil 4.1: Olguların formüla ve anne sütü alımlarına göre ilk 6 aydaki beslenme özellikleri

Şekil 4.2: Olguların anne sütü alma süreleri

ÖZET: GESTASYON HAFTASINA GÖRE DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIĞIYLA DOĞAN BEBEKLERİN BÜYÜME SÜRECİNİN İZLEMİ ve MORBİDİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: Yenidoğan bebeklerde prematürelikten sonra en önemli sorunlardan biri intrauterin büyüme kısıtlılığıdır. SGA doğan bebeklerin yaklaşık %10-20'lik grubu büyümeyi yakalayamaz. Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde 2006- 2008 yılları arasında doğan ve yenidoğan ünitesinde izlenen 94 SGA bebeğin, erken dönem morbiditeleri ve 2 yıllık büyüme özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

YÖNTEM: Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde 2006- 2008 yılları arasında izlenen, 101 SGA bebek incelendi, 7 bebek kronik hastalık ya da sendrom olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. SGA bebeklerin, IUGR etiyolojileri ve morbiditeleri kaydedildi. SGA bebeklerin, düzeltilmiş 2 yaştaki somatik büyüme özelliklerine etki eden prenatal, natal ve postnatal risk faktörleri, beslenme özellikleri incelendi. SGA bebekler, doğum haftalarına göre 4 gruba ayrıldı (<32hf, 32 0/7- 33 6/7hf, 34 0/7-36 6/7hf, ≥37hf). Olgular, büyümeyi yakalama zamanına göre ilk 6ay, 7-12 ay, 13-18 ay, 19-24 ay olarak gruplandırıldı.

BULGULAR: Çalışma grubunun gestasyon yaşı 24.8-38.5 hafta (32.8 ± 3.2), doğum ağırlığı 496-2400g (1235 ± 430) arasındaydı. İlk 2 yılda büyümeyi yakalama tartıda %80.9, boyda %86.1, baş çevresinde %72.3 oranında gerçekleşti. Tüm grubun %59.5'u ilk 6 ayda, %68'i ilk 1 yılda büyümeyi yakaladı. Term bebekler ve asimetric SGA bebekler daha hızlı 10. persantile ulaştı. Gestasyon haftasına göre grup 1,2 ve 3'teki preterm bebeklerin 2 yaşında boy ve tartıları yaklaşık olarak aynıydı. Term bebeklerin, pretermlere göre anlamlı olarak 2 yaş boy ve tartısı daha iyiydi. Doğum haftası küçüldükçe büyümeyi yakalama zamanının geciktiği bulundu. Büyümeyi yakalayan ve yakalamayan grubun doğum haftaları benzer; fakat doğum ağırlığı büyümeyi yakalamayan grupta anlamlı şekilde düşük saptandı. Gestasyon haftası gruplarına göre tüm morbiditeler <32hf grubunda en sıkı. Geç preterm bebeklerin morbiditeleri de grup 2 ve grup 4'deki bebeklere göre daha fazlaydı. Aşırı preterm olan, BPD, evre 3-4 İVK geçiren bebeklerin daha geç büyüdüğü görüldü; istatistiksel olarak anlamlı görülme de, büyümeyi yakalamayı geciktiren önemli faktörler olarak saptandı.

YORUM: Çalışma grubumuzdaki SGA bebekler, literatürdeki verilerle benzer şekilde %80.9 oranında ilk 2 yılda büyümeyi yakaladılar ve beklenildiği gibi çoğu ilk 6 ayda 10.persantile ulaştı. SGA bebeklerin postnatal hızlı tartı artışı, ilerde obezite ve insülin direnci gibi sorunlara sebep olabilir; çalışmamızda da 8 bebeğin 2 yaşında fazla tartılı olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: SGA bebek, büyümeyi yakalama, morbidite, aşırı preterm olmak

**ABSTRACT: EVALUATION OF THE MORBIDITIES AND FOLLOWING UP THE
GROWTH PROCESS OF BABIES BORN SMALL FOR GESTATIONAL AGE**

AIM: Intrauterine growth restriction (IUGR) is one of the most important problems in newborn babies. Approximately 10 - 20 % of children born small for their gestational age (SGA) do not show catch-up growth. The aim of the study was to determine early neonatal morbidities and growth characteristics of SGA babies during the first 2 years of life.

METHOD: A total of 101 SGA babies, born in Istanbul University, Istanbul Medical Faculty, Division of Neonatology between 2006-2008 and have been followed in the high-risk baby follow-up clinic were enrolled. Seven babies were excluded from study because of chronic disease, chromosomal abnormality or syndrome. The causes of IUGR and prenatal, natal and postnatal risk factors together with nutritional characteristics which could affect growth were investigated. Body weight, length, and head circumference were measured at birth and at the corrected ages of 6, 12 and 24 months. The babies were classified according to their gestational ages (group 1: <32 wk, group 2: 32 0/7- 33 6/7 wk, group 3: 34 0/7- 36 6/7 wk, group 4: ≥37 wk) and the age of catch-up growth (first six months, 7-12 months, 13-18 months, 19-24 months).

RESULTS: The gestational age and birth weight range was between 24.8-38.5 wks (32.8 ± 3.2) and 496-2400 g (1235 ± 430) respectively. At 2 years of corrected age, catch up growth in weight, length and head circumference was observed in 80.9 %, 86.1 % and 72.3 % of the babies respectively. Catch-up growth was seen in 59.5 % of the babies at six months of age and in 68 % of the babies at the end of first year. Term babies and asymmetric SGA babies reached tenth percentile more rapidly than the others groups. All preterm babies had similar mean length and weight SDS's at two years of age. However, term SGA babies were significantly heavier and longer than preterm babies at the same age. The time to catch-up growth was longer in babies with shorter gestational ages, although, the gestational ages of SGA infants who showed catch-up growth and those who did not, were similar; the birth weights were significantly lower in those babies who did not show catch-up growth. All morbidities were more frequent in group 1 preterm SGA babies, whereas morbidities of late preterm babies were also more frequent than term SGA babies. Extreme prematurity, BPD, IVH grade 3-4 have been identified as important factors for a delayed time to catch-up growth although they did not reach statistical significance.

CONCLUSIONS: In our study, eighty percent of children born small for gestational age, show catch-up growth in first two years of life like previous data in the literature and as expected most of them reached tenth percentile within six months. Obesity and insulin resistance may occur in SGA babies who have rapid postnatal weight gain. In our study, we also observed the weight SDS's at over 75th percentile in eight SGA babies.

KEY WORDS: SGA baby, catch up growth, morbidity, extremely preterm.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı bir fetus, genetik olarak belirlenen somatik büyüme potansiyeline ve fonksiyonel olgunlaşmasına tam olarak ulaşır. Herhangi bir risk faktörünün varlığında fetüsün normal büyümesi etkilenir. Çeşitli maternal, fetal ve plasental faktörler tek tek veya birlikte fetal büyümeyi olumsuz etkileyebilir ve bu bebeklerde intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) olur.

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlıklı olmak (SGA), doğum ağırlığının, gestasyon haftasına göre belirlenmiş toplum referans verilerine göre -2SS altında kalması veya 10.persantil altında olmasıdır (1). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre; yaklaşık yılda 30 milyon (23.8%) bebek SGA olarak dünyaya gelmektedir (2).

Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları 2008 verilerine göre SGA oranları bilinmemekle birlikte; düşük doğum ağırlıklı bebek (DA < 2500gr) oranı %10.6 olarak saptanmıştır (3).

SGA doğan bebeklerde, özellikle ilk 2 yaşta tartı ve boyun yaşitlarını yakalaması %80 -90 oranlarında görülür. Büyümeyi yakalamayı etkileyen birçok faktör vardır. Genetik özellikler, erken ve geç neonatal morbiditeler, beslenme, sosyal çevre başlıca etkenlerdir. İntrauterin çevrede büyüme kısıtlılığının başladığı kritik dönemde, fetusun bu sürece adaptasyonu ile gen ekspresyonu, uzun dönemi etkileyecek şekilde programlanır ve gelişen insülin duyarlılığı postnatal dönemde de devam eder. Barker ve ark.'nın yaptığı çalışmalarla IUGR olmanın erişkin yaştaki etkileri fark edilmiş ve son yıllarda da konuyla ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Erişkin dönemde boy kısalığı dışında yüksek sistolik kan basıncı (4,5), ateroskleroza sekonder artmış kardiyovasküler mortalite (6), serebrovasküler hastalık, plazma kortizol seviyelerinde yükselme (7), glukoz intoleransı, hiperinsülinizm, tip 2 diyabet (8,9,10) metabolik sendrom, prematür pubarş ve overyen hiperandrojenizm (11) önemli sorunlar oluşturmaktadır. Ailelerin de bu bebeklerde karşılaşılabilecek sorunlar konusunda bilgilendirilmeleri ve izlem konusunda bilinçlendirilmeleri gerekmektedir. Yaşıtlarına göre küçük bu bebeklerin büyümeyi yakalaması için doğru tedavi ve beslenme şekillerinin uygulanmasıyla, sağlıklı bir erişkin olma yolundaki basamaklar aşılacaktır.

Bu çalışmadaki amaç;

1. Hastanemizde doğan ve riskli yenidoğan polikliniğinde düzenli izlemleri yapılan SGA bebeklerin düzeltilmiş 6 ay, 1 ve 2 yaşlarında somatik büyüme özelliklerinin (boy, tartı ve baş çevresi) incelenmesi
2. İlk 2 yaşta büyümeyi yakalamada etkili olan prenatal, erken ve geç neonatal morbiditeler ile maternal faktörlerin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FETAL BÜYÜMEDE ROL ALAN FAKTÖRLER

Sağlıklı bir gebeliğin süresi, annenin son adet tarihinden itibaren 40 haftadır ve 37-42 hafta arasında da değişebilir. Döllenmeden sonra 8. gestasyon haftasına kadar embriyogenez, daha sonrada organogenez evrelerinden geçen sağlıklı fetusun dokuları farklılaşarak büyüme ve olgunlaşmasını tamamlar. İlk 16 haftada hücresele hiperplazi, 16-32 hafta arasında hem hücresele hiperplazi hem de hipertrofi, 32 haftadan sonra sadece hücresele hipertrofi görülür.

Fetusun büyümesinde fetusun genetik yapısı, besin ve oksijenin sağlanabilmesi, annenin beslenme durumu, annenin hastalıkları, büyüme faktörleri, maternal, plasental ve fetal kökenli hormonların dengesi önemlidir. Fetal büyümede en önemli faktör beslenmedir. Fetal oksijen tüketiminde, glukoz %50, aminoasitler %25, laktat %20, serbest yağ asitleri %5-10 oranında kullanılırlar. Maternal açlık başladığında önce annede, sonra fetusta keton cisimleri artar. Ketonlar hem enerji üretiminde yakıt olarak, hem de aminoasitlerin, protein ve lipidlerin öncüsü olarak fetus büyümesinde rol alırlar. Serbest yağ asitlerinden, özellikle esansiyel yağ asitlerinin, plasentaya geçmekle birlikte enerji üretiminde rolleri sınırlıdır. Çünkü bunlar öncelikle vücut yapısına katılırlar ya da yağ dokusu gibi depo dokularda birikirler (12).

Mikrobesin öğelerinin alımıyla glukoz desteği yeterli seviyede devam ettiği sürece, protein yapılarında yıkım olmaz. Yeterli beslenemeyen fetusta aminoasit ve laktat oksidasyonu artar ve glukoz yıkımı azalırsa fetus büyümesi durur.

Enerji üretimi ve büyüme için gereken besin öğelerinin fetusa transportu plasenta aracılığıyla olur. Konsantrasyon farkı sayesinde yardımcı proteinler ile yağ ve glukoz geçişi sürdürülür, aktif transport ile de aminoasit geçişi yapılarak fetüsün beslenmesi sağlanır.

Sinsityotrofoblast membrandaki damarlarda, plasentadan fetusa aminoasit transportunu sağlayan birçok mekanizma gösterilmiştir. Aminoasitler anneden fetusa aktif transport ile geçtiğinden annedeki aminoasit seviyeleri, fetustakinden daha düşüktür. IUGR olan gebelerde, sağlıklı bebek annelerine göre kan aminoasitleri daha yüksek bulunmuştur; çünkü fetusa yeterli aminoasit geçişi olmamıştır (13).

Gebelikte nitrik oksit ve poliaminler plasental ve fetal büyümede, embriyogenez ve anjiyogenez safhalarında düzenleyici rolü oluşturmaktadırlar. Bu iki yapının esas yapıtaşı önemli bir aminoasit olan arjinindir. Maternal arjinin eksikliği fetal ve perinatal sorunlara;

hatta ölüme sebep olabilmektedir. Arjinin desteği verilen IUGR sıçanlarda yapılan çalışmada fetal büyümenin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (14).

Plasentadan salınan HPL ile bebeğe yeterince glukoz gitmesini sağlamak amacıyla insülinin kan şekerini düşürücü etkisi baskılanır. Üçüncü trimester boyunca, maternal insülin direnci fetusa daha fazla yakıt geçmesine katkıda bulunur. Hipoinsülinemi nedeni ile maternal insüline bağımlı dokular tarafından glukoz alımı azalması sonucu, maternal glukoz tüketimi hafifletilmiş, sonuç olarak da fetusa glukoz geçişi sürdürülmüş olur. HPL'nin lipolitik aktivitesi vardır ve aynı zamanda maternal glukoz oksidasyonunu doğrudan kısıtlar. HPL sekresyonunda artış ve maternal yağ depolarının hızlandırılmış mobilizasyonu ile bu durum daha kolay olur. Ayrıca, maternal açlık döneminde mobilize olan alternatif substratlar ve keton cisimleri de, plasentaya geçerek fetal büyüme ve gelişmeye katkıda bulunurlar (12).

İntrauterin dönemde, büyüme hormonundan bağımsız olarak çeşitli parakrin ve endokrin büyüme faktörleri, fetüsün büyümesinde rol alır:

Parakrin faktörler:

- IGF-I
- IGF-II
- IGFBP-1,- 2, -3
- FGF
- TGF
- EGF

Endokrin faktörler

- İnsülin
- Leptin

IGF-1 ve II, IGFBP-1,2,3: IGF'ler fetal büyümeyi düzenleyen ana parakrin hormonlardır. İlk trimesterde IGF-2 esas düzenleyiciyken, 2. trimesterden sonra IGF-1 büyümeden sorumlu olur (15). IGF ve IGF bağlayıcı globulin arasındaki dengeye bağlı olarak hücrel büyüme gerçekleşir. IGFBP-3, predominant bağlayıcı proteindir. Gebeliğin süresi arttıkça bu faktörlerin seviyeleri de giderek artar. Yetersiz beslenen fetusun IGF-1 seviyeleri düşer ve kortizol artışı olur. IUGR ve şiddetli preeklampatik annelerin fetuslarında IGF seviyeleri düşük, IGFBP-1 seviyeleri yüksek saptanmıştır. Kısa süreli maternal beslenmenin kesildiği koyun fetuslarında yapılan çalışmada IGF-1 seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir ve glukoz infüzyonu ardından da yükseldiği gösterilmiştir (16).

IGF ve IGF-BP' de oluşan mutasyonlar, IUGR ve uzun yıllar sonra insülin direnci ile metabolik sendroma sebep olurlar (17). IUGR olan fetusun programlandığı ve ileri yaşlardaki hastalıklara zemin hazırlandığı öne sürülmüştür. Bu programlama, hücreler arası ilişkilerin değişmesi, fetal anjiyogenez ve innervasyondaki değişiklikler, hücre sayısının azalması, bazı hücre tiplerinin klonal seçilmesi, metabolik farklılaşmalar ve hepatositlerdeki çekirdek kromozomlarında poliploidizasyon (ekstra kromozomların oluşması) ile gen ekspresyonunu değiştirmenin metabolizmayı etkilemesi görülür. Bu değişiklikler, fetus için intrauterin dönemde faydalı olabilmekle beraber, metabolizmayı değiştirdiği için sonuçta, erişkin dönemde zararlı etkileri ortaya çıkar. Dikkatli bir fetal ve yenidoğan bakımı uygulandığında SGA bebeklerde akut komplikasyonlar ve uzun dönemdeki sekeller anlamlı derecede azalabilir (18).

IGF sisteminde 'genomic imprinting' yani bir gene ait iki alelden (maternal ve paternal) birinin inaktifleştirilmesi sonucu hastalıklar ortaya çıkabilir. Paternal genom o anda annedeki tüm kaynakları kullanmayı hedefler ve Beckwith-Wiedemann sendromunda olduğu gibi LGA doğum ve hemihipertrofi görülür. Maternal genom aktif ise diğer doğacak çocuklar düşünülerek kısıtlayıcı bir dağıtım sistemi kullanılır. Silver Russell sendromunda görülen boy kısalığının nedeni de budur (19).

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Embriyonik gelişim, anjiyogenez, nörogenez, akson gelişimi gibi görevleri olan yapısal, hormonal ve düzenleyici etkileri olan önemli bir büyüme faktörüdür.

Transforme edici büyüme faktörü (TGF): Hücresel büyüme ve gelişmeyi çok yönlü kontrol eden hücre dışı büyüme faktörlerinin büyük bir grubunu oluşturur. Hücre proliferasyonu, farklılaşması, motilitesi, adezyonu ve ölümü gibi hücresel süreçleri düzenleme yeteneğine sahiptir. TGF ile ilgili faktörler, organizmanın tüm dokularının gelişiminde, homeostazisinde ve onarımında çok önemli rol oynarlar.

Epidermal büyüme faktörü (EGF): Mitozu, ektodermal ve endodermal yapıların gelişimini düzenler. Fetusta EGF RNA yoktur, fakat bir miktar EGF reseptörleri vardır. EGF reseptör fosforilasyonunun, sigara içen ve IUGR bebek doğuran kadınların plasentasında azaldığı saptanmıştır (20).

İnsülin: Protein sentezini, yağ doku gelişimini ve fetal dokulardan büyüme faktörleri salınmasını sağlar. IUGR olan bebeklerde insülin duyarlılığı ardından insülin direnci gelişerek hücre içine glukoz taşıyıcıların fonksiyonları bozulur. Kas dokusu gibi glukoz ihtiyacı olan dokulara glukoz girişi bozulduğundan dokularda kayıp başlar. Pankreatik doku da glukoz

dengeini sağlamak için daha fazla insülin salgılayarak giderek beta hücre rezervini azaltır. İnsülin direnci, normal serum insülin düzeylerinde periferik glukoz kullanımının, hepatik glukoz yapımının bozulması ve karaciğerden kana çok düşük dansiteli lipoprotein çıkışının artması olarak tanımlanmaktadır (21). Doğumdan sonraki dönemde de insülin direnci devam eder ve özellikle tip 2 diyabet riski SGA doğanlarda artmış olur.

Leptin: Esas olarak yağlı dokudan salınan bir proteindir. Besin alımını ve enerji harcanmasını santral sinir sistemi üzerinde etki göstererek düzenlemektedir. İntrauterin dönemde plasentadan da salınmaya başlar. Maternal serum leptin düzeyleri IUGR görülen fetusların annelerinde yüksek, fetuslarda yağlı doku az olduğundan düşük seviyede saptanmıştır.

Büyüme faktörlerinin dışında glukokortikoidler de, fetal büyümede önemlidir ve enzimatik yolların olgunlaşmasını sağlar. Glikojen depolanması, glukoneogenez, yağ asidi oksidasyonu, sürfaktan yapımı ve salınımı, alveol yapısının olgunlaşması, gastrointestinal sistemin ve sindirim enzimlerinin olgunlaşması, adrenal fonksiyonlar ve hemoglobin sentezinde önemli etkileri bulunmaktadır.

Fetoplasental 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz tip 2 enzimi, maternal glukokortikoidlerin yüksek seviyede fetusa geçmesinde bariyer görevi görür ve aktif kortizolü inaktif kortizona çevirir. Maternal beslenme bozulduğunda bu enzim 'down regülasyon' ile azalarak fetusta büyümei engelleyen kortizol öncülerini arttırarak IUGR nedeni olur (22,23). Fetusta glukokortikoid hormonlarının dengesinin bozulmasının uzun dönemde görülen hipertansiyon ve insülin direncine de sebep olduğu düşünülmektedir.

2.3. GESTASYON HAFTASINA GÖRE KÜÇÜK DOĞAN BEBEĞİN TANIMI VE ÖZELLİKLERİ

Sağlıklı bir gebeliğin süresi, annenin son adet tarihinden itibaren 40 haftadır ve 37-42 hafta arasında da değişebilir. Gestasyon süresi 37 gestasyon haftasından büyük olanlar term, 37 GH'dan önce doğanlar preterm olarak tanımlanır. Doğum ağırlığına göre yapılan sınıflamaya göre ise sağlıklı term bebeklerin, doğum ağırlıkları 2500g ile 4500g (3. ve 97 persantil) arasında değişebilir. Doğum ağırlığı 2500 gr altında doğanlara düşük doğum ağırlıklı (DDA), 1500 gr altında doğanlara çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), 1000gr altında doğanlara da aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek (ADDA) denilmektedir.

Fetusların boy, tartı ve baş çevresi ile büyüme özelliklerini gösteren en yaygın kullanılan intrauterin büyüme eğrisi Lubchenco ve ark.'nın 1963 yılında yayınladıkları eğrilerdir. Günümüzde de bu eğrilere göre sınıflandırmalar yapılmaktadır; fakat son yıllarda değişen bilgilerle, Fenton tarafından güncellenerek yenilenen Babson ve Benda eğrilerinin daha sağlıklı sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Diğer intrauterin eğrilerden farklı olarak 26. gestasyon haftasından başlayıp, term gestasyondan sonra da devam eden bu eğriler ilk olarak 1976'da oluşturulmuştur. İntrauterin ve postterm büyüme ile ilgili 1980 ile 2002 arasında yayınlanmış verilerle güncellenen ve 2003 yılında yayınlanan yeni şeklinde ise bu eğriler 22. gestasyon haftasından başlamakta ve 40. haftadan 50. haftaya kadar devam etmektedir. Bu eğri, bir meta-analiz olmasının getirdiği sınırlamalara karşın preterm bebeklerin terme ulaşana kadar büyümelerinin izlenmesinde yararlı görünmektedir (24).

Yenidoğanlar intrauterin büyüme özelliklerine göre intrauterin büyüme eğrileriyle değerlendirildiğinde üçe ayrılırlar (25,26) :

1) Gebelik yaşına göre küçük (Small for Gestational Age- SGA):

- a) Simetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı, boy ve baş çevresi 10. persantilin (-2SS) altında olan bebeklerdir.
- b) Asimetrik SGA: Gebelik yaşına göre ağırlığı 10. persantilin altında olup, boy ve baş çevresi normal sınırlarda olan bebeklerdir.

2) Gebelik yaşına uygun (Appropriate for Gestational Age- AGA):

Doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre 10. ile 90. persantilin arasında olan bebeklerdir.

3) Gebelik yaşına göre büyük (Large for Gestational Age-LGA):

Doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre 90. persantilin üzerinde olan bebeklerdir.

Gestasyon haftasına göre belirlenmiş toplum referans verilerinde yenidoğanın doğum ağırlığı, -2 SS altında ve ya 10. persantil altında kaldığında, SGA olarak tanımlanır (27).

SGA bebek tanımında doğum ağırlığına göre risk belirlenirken, gestasyon haftasına göre doğum ağırlığı 3.persantil altında kalan bebeklerde yüksek morbidite ve mortalite riski bulunmaktadır (28); fakat yapılan araştırmalar 3. ve 10. persantil arasında kalan grubun da risk altında olduğunu ve takip edilmesi gereken bebekler olduğunu göstermiştir. Çünkü bu bebeklerde antenatal ve postnatal sorunlar görüldüğünden tanısı ve bakımı önemlidir.

SGA bebek tanımında 10. persantili gösteren ilk yayınlar 1967 yılında Lubchenco (29) ve 1969'da Usher (30) tarafından yapılmıştır ve 2000'li yıllarda tanımlama ile ilgili araştırmalar devam etmiştir (29-36); 3. ve 5. persantili sınır kabul eden (37,38,39) tanımlamalar da mevcuttur.

Seeds, fetal mortalitenin (5.persantil 5.6, 5-10 persantil arası 2.8, 10-15 p. arası 1.9 kat) 15. persantile kadar artmış riskte devam ettiğini bulmuştur ve bu nedenle SGA bebek tanımında sınırın 15. persantil olması gerektiğini öne sürmüştür (40).

Amerika'da 1996-2000 yılları arasında doğan yaklaşık 18 milyon bebeğin alındığı bir çalışma ile 10. persantilin, morbidite ve mortalite riskini göstermede tüm gestasyon haftalarında (25-42) aynı derecede (2,5-3 kat) olmasıyla en doğru sınıflama olduğu kabul görmüştür (41).

Gardosi, SGA bebek tanımında maternal boy, kilo, kaçınıcı doğum olduğu, etnik köken ve cinsiyetinde normal varyasyonları tanımlamada önemli olduğunu göstermiştir (42).

SGA bebekler doğumdaki boy, ağırlık ve baş çevresi özelliklerine göre ikiye ayrılır. SGA bebeklerin, yaklaşık %20 sini oluşturan simetrik tip SGA' da fetal gelişim ve kromozom anomalileri, doğumsal sendromlar ya da fetal infeksiyon, maternal malnütrisyon, sigara gibi nedenlerden dolayı ilk trimesterden itibaren büyüme etkilendiğinden ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı küçük olur. Deri altı yağ dokusu ve deri bütünlüğü normal görünür (43).

Fetal beslenmesi son dönemlerde geri kalan asimetrik tip SGA bebeklerin ise derialtı yağ dokusu ve kas kitlesinin azalmasıyla deri kıvrım kalınlığı azalır. Deri, kuru ve parşömen kağıdı görünümündedir. Yanakta ve gluteal bölgede yağ yastıkçıkları küçülmüştür. Bebeğin, karaciğerine göre beyninin daha iyi kanlanmasıyla, fetusun karın çevresi küçük kalır, karın çökük görünümde olur ve göbek kordonu inceler. Saç kalitesi bozuktur. Saçlar marasmik çocukları gibi ince, kırılımandır. El ve ayaklar vücudun diğer bölümlerine oranla büyüktür ve tırnaklar uzundur (43). Yumuşak doku kaybı, azalmış deri kıvrım kalınlığı, azalmış meme dokusu ve uyluk çevresi yakın zamandaki kayıpları gösterir (44). Kranial sütürler ve fontanellerin geniş olması, femur boyu ve baş topuk mesafesinin kısa kalması, dizlerde epifiz gecikmesi uzun dönemdeki etkilenmeyi gösterir (45,46).

İntrauterin büyüme kısıtlılığının tanımı

Gebelikte son adet tarihi ile hesaplanan gestasyon haftası tarihi dışında, gebeliğin takibinde ultrasonografi ile özel biyometrik ölçümler yapılarak tahmini hafta belirlenir. Fetusun baş çevresi, biparietal çapı, karın çevresi ve femur boyu ölçümleriyle tahmini fetal ağırlık hesaplanır (47). Fetusun persantilleri, ultrasonografik veriler altında gestasyon

haftasına göre düzenlenmiş intrauterin büyüme eğrilerine (48) göre 3. persantil altında belirlenirse ve en az iki kontrolde haftasına göre geri tespit edilirse; bu duruma intrauterin büyüme kısıtlılığı (IUGR) denir.

SGA ve IUGR tanımları çoğu zaman eşanlamda kullanılmaktadır; ancak IUGR olan bebeklerin tümü SGA olmadığı gibi, SGA bebekler de IUGR'a neden olan olumsuz faktörlerle hiç karşılaşmamış olabilir. Doğum ağırlığı; annenin boyu ve ağırlığı, etnik köken, doğum sırası, cinsiyet gibi çeşitli etmenlerden etkilenir. Bu nedenle doğum ağırlığı 10. persantil altında olan bazı bebeklerin büyümesi aslında genetik potansiyeline göre uygun olabilir. Bebeğin ailesel yapısı nedeni ile SGA doğması hatalı olarak IUGR olarak yorumlanabilir.

Gebelikte IUGR olarak izlenen, fakat doğumdaki ağırlığına göre AGA olan bebekler olabilir. Marconi ve ark. yaptığı çalışmada ciddi büyüme kısıtlılığının olduğu 53 gebelikten doğan bebeklerin %47'si AGA-IUGR, %53'ü SGA-IUGR olarak tespit edilmiştir (49). Zaw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 34 GH altındaki 1267 gebelikten intrauterin büyüme eğrilerine göre %23.3'ü IUGR tanısıyla izlenmiştir ve doğan bebeklerin doğum ağırlığına göre yapılan sınıflamasında SGA bebek oranı %11.6 olarak saptanmıştır (50). Bu sonuçlar IUGR tanısının her zaman gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığına neden olmadığını göstermektedir. Diğer yandan term SGA bebeklerin retrospektif incelendiği bir çalışmada 158 bebeğin sadece %30'unda antenatal IUGR tanısı konmuştur. Bu durum, çoğu term SGA bebeğin yan etkiler açısından yüksek risk taşımadığını, sadece yapısal özelliği nedeniyle SGA doğduğunu göstermektedir (51).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı incelenirken, nonstres test veya biyofizik profil gibi diğer fetal değerlendirme teknikleri ile birlikte Doppler velosimetresinin de kullanılması 2000 yılında 'American College of Obstetricians and Gynecologists' tarafından önerilmiştir (52). Doppler ultrason, uteroplasental dolaşım boyunca kan akımını noninvaziv olarak saptama imkanı sağlar ve özellikle IUGR tanısında fetoplental vasküler yatağın direncini gösterdiğinden çok önemlidir. IUGR saptanan durumlarda umbilikal arter akımında 3 majör patoloji tanımlanmıştır:

- Yüksek direnç
- Diyastol sonu akım kaybı
- Ters diyastolik akım

Umbilikal arter diyastol sonu akımı azaldığında fetal villöz vaskülaritenin %30'unun hasarlandığı tespit edilmiştir. Umbilikal arter diyastolik akım kaybı ve ters akım saptanması durumunda, villöz vasküler yatağın %60-70'inin hasarlandığı düşünülmektedir (53,54).

Rutin gebelik kontrollerinde fetusun değerlendirilmesinde bakılan diğer bir parametre orta serebral arter akımıdır. Orta serebral arter, serebral kan akımının %80'inden fazlasını taşır ve görüntülenmesi kolaydır. IUGR olan bebeklerde serebral vasküler yapıların vazodilatasyonu ile fetüsün beynine oksijen ve besin taşınması diğer organlara göre daha yüksek miktarda devam eder. Kan akımındaki bu artış orta serebral arterin Doppler ultrason ile incelenmesiyle saptanabilir. Bu etkiye “beyin koruyucu etki” denir ve serebral vasküler direnç azalması hipoksiye verilen bir cevaptır.

IUGR bebeklerde beyin koruyucu etki olmasıyla prenatal ve postnatal beyin gelişiminde önemli olan nörotropin ailesini oluşturan molekül seviyelerinin azalmadığı, sağlıklı kontrol grupla karşılaştırılarak gösterilmiştir (55).

Uterin arterler sırasıyla arkuat ve radyal arterlere dallandıktan sonra spiral arterlerle plasentaya ulaşırlar. Yaklaşık 100-150 spiral arter plasental yatağı besler. Uterin arter Doppler ultrasonografi taraması sekonder trofoblastik invazyonun tamamlandığı 20-24. gestasyonel haftalar arasında yapılır. Bu dönemde anormal akım paterni gösteren gebelerde preeklampsi, IUGR, intrauterin ölüm ve ablasyo plasenta açısından risk artmıştır. Uterin arter akımlarında tanımlanan yüksek ortalama direnç (her 2 uterin arter ortalaması), tek veya çift taraflı diyastol sonu çentik patolojik göstergelerdir.

Intrauterin büyüme kısıtlılığını düşündüren diğer bulgular plasental yaşlanma, HPL ve östriol azalması, alfa fetoprotein artışıdır (56).

IUGR olan fetuslarda femur boyu/karın çevresi oranı ve baş çevresi/karın çevresi oranlarında artış görülür ve açıklanamayan oligohidramniyos tespit edilebilir (57). Oligohidramniyosun, hipoksi ve azalmış renal kan akımının neden olduğu azalmış fetal idrar üretimi nedeniyle oluştuğu düşünülür (52).

Gebelik takiplerinde IUGR saptandığında fetüsün ve annenin sağlıklı bir şekilde yaşatılabilirliği amaçlanır. Takiplerde 2-3 hafta süreyle büyümenin duraklaması bebeğin ciddi tehlike altında olduğunu gösterir ve fetal distress durumunda gebeliğin sonlandırılmasının bebek için yaşam şansını yükselteceği sonucuna varılırsa sezaryen ile doğuma karar verilir.

Intrauterin büyüme özellikle son trimesterde etkilenirse, boy büyümesi normalken tartı 10. persantil altında kalarak asimetri oluşabilir. Anormal büyümeyi tanımlamada persantil eğrileri ve SS dışında kullanılan diğer bir parametre, bir vücut kitle indeksi olan ponderal indekstir:

$$PI = \text{ağırlık (g)} / \text{boy (cm}^3) \times 100$$

Cins, etnik köken ve doğum sırasından etkilenmeksizin vücut kitle indeksi, boya göre ağırlığı değerlendirerek büyümenin orantılı olup, olmadığını belirler. Simetrik tip SGA bebeklerde PI normaldir, asimetrik tip SGA bebeklerde azalmış olarak bulunur (43).

2.3. SGA DOĞUMUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, 1998 yılında yayınlanan verilerine göre yılda yaklaşık 30 milyon bebek SGA olarak dünyaya gelmektedir. (23.8%) Yaklaşık 20.5 milyon bebeğin doğum ağırlığı 2500 gr altındadır ve tüm doğumların %16.4'ünü oluşturmaktadır. Yılda 13.7 milyon bebek term SGA olarak doğmaktayken, bu gelişmekte olan ülkelerdeki tüm doğumların %11'ini teşkil etmektedir. Gelişmiş ülkelere göre SGA oranları gelişmekte olan ülkelere 6 kat fazladır. SGA bebeklerin yaklaşık %75'i Asya'da, özellikle güney ve orta Asya'da doğmaktadır. Bu bölgelerde esas sebebi düşük sosyoekonomik seviye ve beslenme yetersizlikleri oluşturmaktadır. Örneğin Pakistan'da SGA oranı 2000 yılında %16 saptanmıştır (2). Gelişmiş ülkelerdeki oranlar ise daha düşüktür; İngiltere'de %7, Meksika'da %6.7 olarak bulunmuştur (58,59).

Türkiye'de Kavuncuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2004 yılında doğan 20,870 canlı bebeğin %6.3'ü SGA bulunmuştur. Term SGA bebek oranı %3.8, preterm SGA bebek oranı %2.5 saptanmıştır (60).

Türkiye'de SGA doğan bebeklerin sayısı net olarak bilinmemektedir; fakat Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları 2008 verilerinde 2500 gr altında doğum ağırlığı olanlar %10.6 olarak saptanmıştır (3). Düşük doğum ağırlığı oranı toplumlara göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde ortalama %5, gelişmekte olan ülkelere %5-30 arasında değişmektedir (61). McCormick ve ark. Amerika'da DDA oranını %7-10, Danimarka'da %5, Geary ve ark. İrlanda'da DDA oranını %5-6 olarak bildirmişlerdir (62,63).

DSÖ verilerine göre 2005 yılında tüm canlı doğumların %9.6'sı preterm doğarken, bunların çoğu Asya (%54) ve Afrika'da (%31) görülmektedir. Avrupa ve kuzey Amerika'daki gelişmiş ülkelere ise dünyadaki preterm doğumların %7.4'ü gerçekleşmektedir (64). Amerika'da 40 bölgenin alındığı geniş çaplı bir araştırmada preterm doğum oranı %11, DDA bebek %8.1 saptanmıştır (65).

2.4. SGA DOĞUMA NEDEN OLAN FAKTÖRLER

2.4.1. MATERNAL FAKTÖRLER

- a) Dengesiz beslenme, düşük sosyoekonomik durum, kısa boy (<150cm) ve düşük ağırlık (<50kg) , SGA bebek doğurma öyküsü
- b) İleri anne yaşı(>35 yaş) ve genç anne (≤18 yaş)
- c) Kronik hastalıklar
- d) Gebelikte sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı
- e) Gebelikte ilaç kullanımı
- f) Gebelikte infeksiyon
- g) Gestasyonel hipertansiyon ve preeklampsi

a) Annenin beslenmesi, sosyal çevresi ve genetik özellikleri

Dengeli beslenmeyen, düşük sosyoekonomik çevrede gebeliğini geçirenler ve genel sağlık durumu kötü olan annelerin, SGA bebek doğurma oranları sıktır (66).

Bebeğin doğum ağırlığında genetik faktörler ve çevresel ilişkilerin etkilerini görmek için Brooks ve arkadaşları, 62 vakalılık bir çalışmada taşıyıcı anne ve ovum vericilerinin bebek ağırlığına etkisini karşılaştırmışlar ve intrauterin çevreyi oluşturan taşıyıcı annenin, doğum ağırlığında etkili olduğunu göstermişlerdir (67). Gebe kalmadan önce kilosu çok az olan (<50kg) ve kısa boylu (<150cm) olan annelerden SGA bebekler daha sık doğar. Vücut kitle indeksi normal (BMI=19.8-26.0) olan gebelerin, gebelikte almaları gereken kilo 11.5-16 kg arası olarak kaynaklarda bildirilmektedir (68).

Yapılan bir araştırmada, İsveç’ te doğan bebeklerde, doğum boyu ve kilosu < -2 SS olanların oranı %3.8, Hong-kong’da %11.9 bulunmuştur. Bu çalışmada sarı ırkın doğum boyu ve kilosunun, beyaz ırka göre daha düşük saptanması, etnik kökenin doğum ağırlığında önemli olduğunu göstermektedir (69).

Bir Cochrane metaanalizinde, dengeli ve yeterli protein enerji alımıyla annenin gebelikteki kilo alımı ve doğum ağırlığı arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (70).

Mitchell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; gelişmiş ülkelerde maternal beslenmenin SGA bebek doğurma için risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Çalışma grubundaki 844 vaka(SGA) ile kontrol grubundaki 870 vaka (AGA) arasında, karbonhidrattan ve meyveden zengin beslenme, folat ve vitamin desteği alımı AGA grupta daha sık saptanmıştır. Süt ürünleri, et ve balık, karbonhidrattan zengin besin alımı ve folat desteğinin

SGA bebek oranlarını azalttığı anlamlı bulunmuştur. Gebeliğin son ayında, ağızdan demir replasmanının SGA sıklığını azalttığı da gösterilmiştir (71).

Uzun süreli maternal açlık, demir (Fe) ve çinko (Zn) yetersizliği ile SGA doğum arasında da ilişki olduğu düşünülmektedir (72,73). Çinko, plasentada etkili bir vazodilatatördür ve prostaglandin sentezinde rol alır. Gebe sıçanlarda demir eksikliğinin plasental sitokin salınımı ve fetal gelişim üzerine olan etkilerinin incelendiği çalışmada fetuslar daha küçük ve plasental ağırlık oranları daha yüksek bulunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmada gebelikte düşük protein diyeti alan sıçanlarda, annede malnütrisyon ve üreme kapasitesi etkilenmeksizin yavrularında organ büyüklüğünde azalma ve büyüme geriliği saptanmıştır (74).

Daha önceki gebeliklerinde düşük doğum ağırlıklı bebek doğurmuş olan anneler, annenin kendisinin SGA olarak doğmuş olması IUGR açısından yüksek risk taşırlar (52,75,76). İsveç'te yapılan bir çalışma annenin SGA doğmasının SGA bebek doğurma riskini %50 arttırdığını ve kardeşlerde preterm doğum öyküsü olmasının preterm doğum riskini %80 arttırdığını göstermiştir (77). Bir başka çalışmada 39,615 gebelik takip edilmiş ve idiopatik IUGR'm görüldüğü gebelerde önceki gebeliğinde DDA görülmesinin sık olduğu gösterilmiştir (78). Ayrıca maternal yağ ve paritenin yenidoğanlarda kilo artışı üzerinde etkili olabileceği saptanmıştır (76).

Önceki gebeliğinde DDA olan bebek doğurmuş olmanın, SGA doğum riskini 2.5 kat arttırdığı, eğer doğum öncesi 50 kg altında ve sigara içimi birlikteyse riskin 6 kat arttığı gösterilmiştir (76).

b) Anne yaşı

Adölesan gebeliklerde (18 yaş ve altı), henüz olgunluğunu tamamlamamış üreme organları nedeniyle besin öğeleri anne ve fetus arasında yarışa girer. Düşük doğum ağırlığı, çok düşük doğum ağırlığı, erken preterm eylem, anemi, IUGR artmaktadır. Adölesan anne olanların (15-18) oranları Türkiye'de %5.9, Amerika'da 2004 verilerinde %4.1 dir (3,65).

İleri yaştaki gebeliklerde (>35 yaş) ise DDA olan bebek, SGA bebek, ikiz gebelik, kromozom anomalisi olan bebek ve perinatal mortalitede artış vardır (79).

Araştırmacılar, anne yaşı ve preterm doğum arasındaki ilişkinin 20-24 yaşlarda en az olduğunu açıklamışlardır (80,81,82).

SGA bebek doğurma riskinin 30 yaş üstünde arttığı da gösterilmiştir (76).

c)Annenin Kronik Hastalıkları

Annede kronik hipertansiyon, diyabetes mellitus, renal hastalıklar, orak hücreli anemi, kronik akciğer hastalığı, kollajen doku hastalıkları , siyanotik kalp hastalıkları, antifosfolipid antikor sendromu, gebelikte gelişen gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel diyabet IUGR'a neden olur.

Maternal hipoksemi sebeplerinden anemi, hemoglobinopati, yüksek irtifada yaşama da IUGR riskini arttırır (43).

Otoimmün hastalıklardan en sık IUGR sebebi olduğu bilinen SLE'dir. İmmün kompleks depolanmasına ya da iskemiye sekonder plasental hasara bağlı IUGR gelişebilir. Plasental vasküler yatakta damarlarda nekrotizan vaskülit görülebilir. SLE'ye bağlı aktif renal tutulumu olan gebelerde %50 fetal ölüm ve preterm doğum bildirilirken, %17 oranında da IUGR bildirilmektedir (83).

d) Gebelikte sigara , alkol ve uyuşturucu kullanımı

Gebelikte sigara kullanımı, alkol ve madde bağımlılığı IUGR açısından çok önemli risk faktörleridir. Gebelik döneminde sigara içen annelerin bebeklerinde spontan düşükler, erken doğum, SGA, ventriküler septal defekt (VSD) ve orofasiyal yarıklar gibi doğumsal anomaliler, infantil kolik ve ilk yedi yılda astım riski artmaktadır (84). Sigara dumanı sonucu oluşan kronik hipoksinin, kemik matriks sentezini ve plasental sentezi baskıladığı, sıçan fetuslarında yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (85,86). Anne günde 15 sigaradan fazla tüketiyorsa, erişilen doğum ağırlığı olması gerekenden 300 gr daha az olur. Ayrıca sigara dumanına maruz kalan sıçan fetuslarının kalp, akciğer ve karaciğer dokusunda, oksidatif stres artışını gösteren 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) yüksek bulunmuştur (87). Maternal sigara içimi, erkek fetuslarda %8,2 kilo azlığına ve %12 daha az subskapular yağ birikimine neden olabilmektedir (88). Sigaranın vazodilatör aminleri azaltarak dokularda hipoksiye ve beslenme azlığına sekonder değişiklikler yaptığı ve organ disfonksiyonlarına yol açtığı bilinmektedir (89,90).

Gebelikte sigara içiciliğinin SGA bebek doğurma riskini 4 kat arttırdığı gösterilmiştir (76). Rasmussen ve Irgens, 215,598 gebeliğin izlendiği bir çalışmada sigara içiminin %9 oranında preterm SGA, %12 oranında term SGA doğuma neden olduğunu saptamıştır (91). Gebelikte sigara içimi kesilirse, SGA bebeklerin %12 oranında azalacağı gösterilmiştir (92).

Gebelikte alkol alımı ile doza bağımlı bir ilişki vardır ve artmış risk fetal anomali riskinin artmasına bağlıdır. Etanol hücre replikasyonu ve büyümesini etkiler. Alkol

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

e)Gebelikte ilaç kullanımı

Toksik madde ve ilaç kullanımı anti metabolitler, warfarin (93), fenitoin, amfetamin, propranolol (94), steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar prenatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (95).

f) Gebelikte infeksiyon

Sistemik infeksiyonlar ve idrar yolu infeksiyonu katabolik bir süreç yarattığından, SGA ve preterm doğuma neden olabilir. Gebelikte annenin geçirdiği TORCH-S infeksiyonları da fetusta büyüme kısıtlılığına sebep olur. Hücrel hiperplazi döneminde büyüme kısıtlaması yaptığından düşük doğum ağırlığına sebep olurlar.

g) Gebelikte hipertansiyon ve preeklampsi

Renovasküler hastalık, kronik hipertansif hastalık ve preeklampside uteroplental kan akımı azalır. Gebelikte hipertansiyonun, %22 oranında SGA preterm doğuma ve %2.5 oranında SGA term doğuma sebep olduğu saptanmıştır (92). Gebelikte hipertansiyon, IUGR nedenlerinin en önemlilerinden birisidir. Gebeliğin neden olduğu hipertansiyon, proteinürisiz hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi olarak üçe ayrılır. Gebelikten öncede mevcut olan kronik hipertansiyon, önemli bir büyüme kısıtlılığı nedenidir. Gebelikte akut hipertansiyon ile süperimpoze olmuş kronik hipertansiyon anedeki mevcut hipertansiyonun kötüleşmesidir. Süperimpoze preeklampsi ve eklampsi olarak ikiye ayrılır.

Preeklampsi, gebeliğin 20.haftasından sonra proteinüri ile beraber hipertansiyonun görülmesi durumudur. Trofoblastik hastalık ve çoğul gebelik durumunda 20. haftadan önce ortaya çıkabilir. Preeklampsi etiyopatogenezinde erken gebelik döneminde meydana gelen trofoblastik invazyonun bozulmuş olması, yine beslenmeden sorumlu arteriyollerin intima bölgelerinin kalınlaşması, fibrinoid dejenerasyon göstermesi sonucunda fetusa giden kan miktarında azalma olması olarak düşünülmektedir (96). Bu klinik durum genelde asimetrik bir IUGR nedenidir. Spiral arteriollerin trofoblastlarca invazyonu sonucu damar duvarında müküler ve elastik komponent kaybı olur ve bu da düşük direnç, düşük basınç ve yüksek akıma neden olur. Preeklampside, spiral arterlerde meydana gelen fizyolojik değişiklikler, bu arterlerin desidual bölümleri için geçerlidir. Miyometriyal segmentler anatomik olarak sağlam

kalır ve dilate olmazlar. Spiral arterlere adrenerjik sinir iletimi sağlam kalır. Plasental yataktaki spiral arterlerin 1/3'ten 1/2' sine kadar olan kısmı, trofoblastın invazyonu sonrası tamamen endovasküler alandan kaçarlar. Böylece, spiral arterlerdeki fizyolojik değişmelerle birlikte uteroplasental arter sayısı azalır.

Preeklampsinin fetusa etkilerinin incelendiği bir araştırmada; diyastolik kan basıncının >95 mmHg olması sonucu, fetal mortalitenin 4 kat arttığı saptanmıştır. Hipertansiyonun belirgin proteinüri ile birlikte olması durumunda ise bu oran 7 kat artmaktadır. IUGR, şiddetli preeklampside sık rastlanan bir komplikasyon olup, bir çalışmada hastaların % 56'sında olduğu gözlenmiştir. Şiddetli preeklampside, doğumun bir an önce yaptırılma zorunluluğu % 40'lık bir prematürite oranı yaratmaktadır. Yine şiddetli preeklampsili annelerde sık rastlanan ablasyo plasenta da perinatal mortalite oranını artıran nedenlerden biridir. Ayrıca kullanılan antihipertansifler, perfüzyon basıncında aşırı düşme sonucu fetusu yetersiz kanlanma riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır. Böylece preeklampsinin kendisi kadar preeklampsisi için uygulanan değişik tedavi şekilleri de IUGR nedeni olur (97).

Kanada'da 87,798 gebeliğin takip edildiği bir çalışmada diyabet, çoğul gebelik, kronik hipertansiyon ve sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmediğinde; gestasyonel hipertansiyonun %5.1, preeklampsinin %7.4 SGA doğuma neden olduğu görülmüştür (98).

İlk gebelikte preeklampsisi görüldükten sonra, ikinci gebelikte de olma ihtimalinin 12 kat artması, bunun maternal genlerle ilişkisi olduğunu düşündürmektedir (99).

2.4.2. PLASENTAL FAKTÖRLER

a)Uteroplasental yetmezlik

İlk trimesterde uygunsuz / yetersiz trofoblastik invazyon ve plasentasyon.

Plasental yatağa anneden yetersiz kan akışı

b)Fetoplasental yetersizlik

Plasental hemanjiomlar, hematom ve trombüsler

Plasenta previa, ablasyo plasenta

Tek umbilikal arter

Umbilikal vende tromboz

Plasenta dekolmanı ve enfarktüsü

İşlevsel villus kitlesini azaltan lezyonlar

Plasentanın fonksiyonunu engellemeyen anomaliler

Kronik villitis

2.4.3. FETAL FAKTÖRLER

a)Yapısal(ailesel)

b)Kromozom anomalileri, otozomal monozomi, trizomi 8, 13, 18 ve 21, delesyon

c)Sendromlar

d)Konjenital infeksiyonlar (bakteriyel, viral, paraziter)

e)Sistemik hastalıklar ve metabolik bozukluklar

f)İskelet displazileri

g)Çoğul gebelik

a)Yapısal(ailesel) büyüme geriliği: Genetik faktörlerden ırk, etnik yapı, anne ve babanın boyları büyümeye etki eden en başta gelen etkendir. Zenci ırkta doğum ağırlığı beyazlardan daha düşüktür (100,101). Sarı ırka ait bebekler, beyaz ırka göre daha küçük doğarlar (102,103). Genetik etmenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyümeyi etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler. Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ayrılmaz bir ilişki içerisinde.

Kız cinsiyetin fetal büyüme için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (104,105). Kramer, kız cinsiyetin SGA riskini %20 arttırdığını bildirmiştir (106). Son yıllarda yapılan bir

çalışmada gebelikte sigara içen annelerin bebeklerinde kız olmanın IUGR derecesini ağırlaştırdığı saptanmıştır (104).

Amerika’da 1991-1996 arasında doğan 27,229 yenidoğanın alındığı çalışmada, kız olmanın ve Latin Amerika ve beyaz ırka göre karşılaştırınca zenci ırka ait olmanın daha düşük ağırlıkta doğmaya neden olduğu saptanmıştır. Bu popülasyonda SGA oranı %8.3 bulunmuştur (107).

İkiz çalışmaları, doğum ağırlığına genetik faktörlerin etkisini %40, gestasyon haftasına göre olan doğum ağırlığına da %50 bulmuşlardır (108).

Norveç’ te 2007 yılında yapılan bir çalışma ile maternal ve fetal genetik faktörlerin %22 ve %31 oranlarında doğum ağırlığını etkilediği gösterilmiştir (109). İsveç’te yapılan diğer bir çalışmada, SGA doğumun %37 fetal faktörler ile, %9 maternal faktörlerle ile ilişkisi bulunmuştur (110).

b) Kromozom anomalileri: Otozomal monozomi, trizomi (trizomi 8, 13, 21, 16), delesyonlar, aberran genomik imprinting, uniparental disomi, epimutasyonlar da SGA sıklığını arttıran sebeplerdir (52). Örneğin Silver- Russell sendromunda 7. kromozomdaki maternal ‘imprinting’ genleri nedeniyle şiddetli IUGR ve postnatal büyümede gerilik görülür.

Trizomi 16 ise; spontan abortuslarda en sık görülen trizomidir ve her zaman değilse de genelde, nonmozaik durumlarda fetus için ölümcüldür. Plasentadaki trizomi 16 lekeleri (plasentaya sınırlanmış mozaizm) ile daha önceden açıklanamamış bir çok fetal büyüme kısıtlılığı vakasının sebebi açıklanmıştır. Bu gebeliklerde, kromozom anomalisi plasentaya sınırlanmıştır (52).

c)Sendromlar: Seckel sendromu, Turner sendromu, VATER sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Prader Willi Sendromu, anensefali, Aarskog-Scott sendromu, Bloom sendromu, Dubowitz sendromu, Ellis van Creveld sendromu, Meckel Gruber sendromu, Moebius sendromu, Potter sendromu, Progeria, Robert sendromu, Robinow sendromu, Russel-Silver sendromu, Smith Lemli Opitz sendromu, Williams sendromu tanılı bebekler düşük ağırlık ve boyda doğabilirler (111).

d) Konjenital enfeksiyonlar: Rubella ve sitomegalovirus enfeksiyonu en önde gelen IUGR nedenleridir. Konjenital sifilis, sıtma, Chagas hastalığı ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar da IUGR nedeni olur. Konjenital rubella enfeksiyonu olan fetusların, % 60’ ında SGA doğum tespit edilmektedir. Listeriosis, tüberküloz ve sifilisin de fetal büyüme kısıtlılığına neden

olduğu bildirilmiştir. Paradoksik bir şekilde sifilis vakalarında ödem ve perivasküler enflamasyondan dolayı plasenta hemen daima ağırlık ve boyut olarak artmıştır. Toksoplazma, fetal büyümenin tehlikeye girdiği en sık görülen protozoa infeksiyonudur, asemptomatik olgular olmasına rağmen, ağır seyreden göz bulgularının eşlik ettiği hastalar da vardır (112).

e) Sistemik hastalıklar ve metabolik bozukluklar: Kardiyovasküler, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemi hastalıkları, doğumsal metabolik hastalıklar, pankreatik agenezi, konjenital lipodistrofi gibi hastalıklarda IUGR görülür. İnsülin ve IGF-1 eksikliği de IUGR nedenlerinden biridir (95).

f) İskelet displazileri: Osteogenesis imperfekta, akondroplazi, hipofosfataziya gibi genetik kaynaklı hastalıklarda, uterin kan akımının düşük bulunması ile intrauterin büyüme kısıtlılığı açıklanabilir (95).

g) Çoğul gebelik: Gebelikte fetus sayısı arttıkça ortalama gestasyon yaşı azalmaktadır ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğum için risk faktörü olmaktadır. Uterustaki volüm artışı ve artış hızı erken doğuma sebep olmaktadır. İntrauterin büyüme kısıtlılığının mekanizması halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada ikiz doğumlarda IUGR oranı % 25 olarak gösterilmiştir (113).

İkizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS) görülen gebeliklerde de verici bebekte anemi, oligohidramniyos, intrauterin büyüme kısıtlılığı görülür.

Gao ve ark. nın aralık 2003 ve 2009 yılları arasında 336 çift ikiz ile yaptığı bir çalışmada; monokoryonik, monozigotik gebeliklerde, preeklampitik gebe ikizlerinde IUGR gelişme riski artmış bulunmuştur. Tüm grupta IUGR insidansı %23.2 saptanmış, asimetric tip IUGR olan ikizlerde perinatal ölüm daha sık görülmüş ve simetric tip IUGR olanlarda neonatal beyin kanamasına daha sık rastlanmıştır (114).

İntrauterin büyüme kısıtlılığında %50 hastada etiyoloji saptanamamakta, idiyopatik olarak değerlendirilmektedir. Bu hastalarda plasental düzeyde etkilenmeler gösterilmiş; fakat sebep bulunamamıştır (115).

2.5 SGA BEBEKLERDE NEONATAL SORUNLAR

İntrauterin büyüme kısıtlılığında, damar yatağından beslenme yetersizliği sonucu akut ve kronik hipoksi gelişir. Doku asidozuna yol açan hipoperfüzyondan hemen hemen tüm organlar etkilenebilir, ancak beyin, miyokard, böbrekler ve bağırsaklar en duyarlıdır. IUGR bebeklerde, kronik hipoksiye sekonder miyokardiyal glikojen depoları azaldığından kardiyorespiratuvar uyum zor olur ve asfiksiden etkilenme daha da artar.

SGA bebeklerde kronik hipoksiden doku ve organ düzeyinde etkilenmeler görülür:

2.5.1. NÖROLOJİK DEĞİŞİKLİKLER ve İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA

Kronik hipoksi ve asfiksidede kardiyak debideki düşme kan akımının yeniden düzenlenmesi ile vital organlara (beyin, kalp, adrenaller) olan kan akımındaki artma ile kompanse edilir. Her ne kadar beyin kan akımı %100 artsa da, bu akım da bölgesel değişiklikler gösterir, yani beyin içinde farklı bir akım dağılımı olur. Sonuçta beyin kan akımı beyin sapı, serebellum, bazal gangliyonlar gibi daha primitif, yaşamsal bölümlere kayar.

SGA bebeklerde kronik hipoksi, perinatal asfiksi, persistan pulmoner hipertansiyon, mekonyum aspirasyonu, hipoglisemi, polisitemi gibi nedenler varlığında intraventriküler kanama ve nörolojik hasar riski artar. Gestasyon yaşı 24-34 hafta arası olan pretermelerde gelişimsel matürasyon eksikliği nedeniyle germinal matriksten kanama sıklığı artmaktadır. Gestasyon yaşı ≥ 35 hafta olan SGA bebeklerde germinal matriks küçüldüğünden, term bebeklerde ise kaybolduğundan, nörolojik etkilenme subkortikal lökomalazi şeklinde olabilir (116). Germinal matriks kanaması, genellikle postnatal ilk 3-4 günde ortaya çıkar. Germinal matriks kanaması doğum ağırlığı ve gestasyon haftası ile ters orantılıdır. Doğum ağırlığı 500-750 gr arası doğanlarda sıklık %60-70' leri bulabilmektedir.

GM-İVK radyolojik olarak dört evrede sınıflandırılır: (117)

Evre I: Germinal matriks kanaması çok az, intraventriküler kanama var veya yok (parasagittal kesitte ventriküler alanın %10'u kadar).

Evre II: İnaventriküler kanama (parasagittal kesitte ventriküler alanın %10-50'si kadardır.)

Evre III: İnaventriküler kanama parasagittal kesitte ventriküler alanın %50'sinden fazladır, genellikle lateral ventriküller genişlemiştir.

Evre IV: Parankim içine kanama, parankimde hemorajik infarkt

Evre I ve II'de kanama genellikle rezorbe olur ve hipoksi, menenjit, tekrarlayan apne, konvülsiyon gibi başka risk faktörleri yoksa prognoz iyidir. Ölüm ya da sekel olasılığı Evre

III ve IV kadar yüksek değildir. Kanama evresi ileri ise ölüm riski %81, yaşayanlarda motor sekel riski %100, bilişsel sekel riski %85' dir (118).

Genellikle GM-İVK ile birlikte görülen periventriküler lökomalazi insidansı çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde %3.2 olup, periventriküler lökomalazi GM-İVK ile birlikte ise nörolojik sekel riski çok yüksektir (118). Spastik palsi tiplerinden, en sık spastik dipleji görülmektedir.

Periventriküler lökomalazi, hipoksik iskemik ve metabolik etkilenmeler sonucu beynin ak maddesinde iskemik alanlar ve kistik kaviterler oluşmasıyla sonuçlanır. Genellikle bilateraldir ve ventriküllerden glial doku tabakasıyla ayrılır. Periventriküler lökomalazide lezyonlar en çok frontal boynuzların ön bölümlerinde, yan ventriküllerin dış köşelerinde ve oksipital boynuzların yan yüzlerine komşu ak maddeyi tutar. Motor fonksiyon kaybına ek olarak görme ve işitme kusuru da olabilmektedir (119).

Kronik hipokside klinik ve radyolojik etkilenme görülmesi de hücre düzeyinde etkilenmeler olabilir. IUGR'da fetal büyüme faktörü olan IGF-1 azaldığından nöron sayısı, nöron olgunlaşması, oligodendrositlerin sayısı azalır ve nöronal olgunlaşma, miyelinizasyon azalır, beynin gri korteksinde ve intrakraniyal hacimde azalmalar görülür. SGA bebekler büyümeyi yakalasalarda da, 4 ve 7 yaşında kranial görüntülemeleri yapıldığında serebral ve serebellar ak ve gri madde volümlerinin, prefrontal korteks kalınlığının azaldığı tespit edilmiştir (120).

Hipoksinin geç dönem kalıcı etkileri; mikrosefali, spastik parezi, nöbetler, nöromotor gelişim sorunları, mental retardasyon, şaşılık, düşük okul başarısı gibi sorunlardır. Uzun dönemde IQ seviyeleri normal olmasına karşın kognitif fonksiyonlarda etkilenmeler, dikkat eksikliği, öğrenme güçlüğü, ince motor hareketlerde koordinasyon bozukluğu da olabilir (121,122).

IUGR'ın başlama zamanı ile (27 haftadan önce veya 34 haftadan sonra) okul performansının derecesi arasında anlamlı bir ilişki (yazma, okuma, çizme yeteneği, yaratıcı ve hayal etme yeteneği ve sorumluluk kapasitesi) olduğu da çalışmalarda gösterilmiştir (123).

Dikkat eksikliği, konuşma bozukluğu, davranış bozukluğu, işitme sorunları, minor nörolojik sorunlar, sosyal ve motor gelişimsel gecikmeler gibi nörolojik sorunlar ortaya çıkabilir. SGA ve sağlıklı bebeklerin karşılaştırıldığı bir çalışmada SGA olanlarda yaratıcı zeka ve dil yeteneğinin daha az olması, frontol lob fonksiyonlarında etkilenme ve öğrenme güçlüğüne bağlı düşük akademik başarı görülmüştür (124).

2.5.2. SOLUNUM SORUNLARI

Akciğerlerin immatüritesi ve sürfaktan eksikliği sonucu doğumdan hemen sonra oluşan solunum yetersizliği tablosu RDS'dir. SGA bebeklerde perinatal asfiksi sonucu gelişen hipoksi ile alveol epitel zararı artarak RDS gelişimi kolaylaşır. RDS akciğerlerde diffüz atelektazi, ödem, epitel hasarı, nekroz ve hiyalen membran oluşumuna neden olur. Klinik olarak, ilk 4-6 saatte ortaya çıkan ve 24 saatten uzun süren taşipne, inlemeli solunum, çekilmeler (interkostal, supra sternal) ve siyanoz gelişmesi olarak sıralanır. Akciğer grafisinde yaygın ince granüler görünüm ve hava bronkogramı vardır. Tedavi hipoksi, hiperkapni, asidoz, hipotermi gibi sürfaktan konsantrasyonunu daha da azaltacak durumları önlemek, böbrek fonksiyonlarını normal düzeyde tutmak ile spesifik bir tedavi şekli olan sürfaktanın yerine konmasıdır (125). SGA bebeklerde RDS ve BPD riskinin artmış olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (126,127,128).

Preterm (<32hf) olan 183 SGA ve 1182 AGA bebeğin incelendiği bir çalışmada, neonatal mortalite ve bronkopulmoner displazi SGA grupta artmış sıklıkta bulunmuştur (%23, % 11 ve % 28, %14) (128).

Pretermliğe bağlı solunum sorunları dışında diğer bir risk faktörü de, >34 hf doğan SGA bebeklerde fetal hipoksi nedeniyle bağırsakta spazm gelişmesi ve mekonyumun amniyotik sıvıya geçmesidir. Doğumdaki asfiksi ardından üst hava yollarındaki mekonyum, derin nefesle akciğerlere iner ve mekonyum aspirasyon sendromuna sebep olabilir.

Bebeğin postnatal uyumunda sistemik arteryel dirençin artmasına rağmen hipoksi nedeniyle fonksiyonel vazokonstriksiyon görüldüğünden, sağ-sol şantlar ve duktus seviyesindeki şant devam eder, pulmoner basınç sistemik basınca eş veya daha yüksek olur; bu durumda persistan pulmoner hipertansiyon görülür ve hipoksemi mevcuttur. SGA bebekler kronik hipokside olmaları nedeniyle primer pulmoner hipertansiyon için artmış risk gösterirler. Yeterli solunum ve kardiyovasküler desteğin verilmesine rağmen bebekte hipoksi devam eder. Ventilasyon ve oksijen tedavisine alınan cevap, prognozu belirler. FiO2 ihtiyacının %100 olmasına rağmen PaO2 <50 mm/Hg olması yüksek mortalite riskinin olduğunu gösterir (125).

2.5.3. HİPOTERMİ

SGA bebeklerde azalmış deri altı yağ dokusu, azalmış yağ depoları, ketojenik glukoneogenetik yanıtın yetersiz olması sonucu gelişen hipoglisemi, hipotermi riskini arttırmaktadır. Yüzey alanı/vücut ağırlığı oranının fazla olması ve ısı üretiminin yetersiz

olması hipotermiyi arttırır. Hipotermik yenidoğanda enerji depolarında hızlı bir azalmayla hipoglisemi riski de artar. Rektal ısı 32°C altında olan vakalarda, hipoglisemi daha sıktır. (40) Optimal çevre ısı sağlanarak bebeğin ısı 36.5-37°C de dengelenmelidir. Spontan soluyan bebeklerde ortam nem oranı %40-60, entübe olarak izlenen bebeklerde de ortamın nem oranı %100 tutulmalıdır.

2.5.4.METABOLİK SORUNLAR

Yetersiz depolar ve kronik hipoksi nedeniyle SGA bebeklerde hipoglisemi, hiperglisemi, hipokalsemi gibi sorunlarla sık karşılaşılır.

Glikojenoliz için gereken karaciğer glikojen depolarının ve yağ depolarının az olması, beynin göreceli büyük olmasına bağlı olarak glukoz kullanım hızının artması, hiperinsulinizm ve glukoneojenik, glikojenolitik enzim sistemlerinin olgunlaşmaması nedeniyle hipoglisemi riski yüksektir. Glukoneojenik ön maddelerin (alanin) düzeyleri yükselmiştir ve hız kısıtlayıcı basamaktaki enzim fosfoenolpiruvat karboksikinaz aktivitesi azalmıştır. Yenidoğan beyni keton cisimlerini normalden 5 kat fazla okside edebilecek seviyededir, ancak SGA bebeklerde ketogenez bozuktur ve 47 mg/dl altındaki kan şekeri değerleri mutlaka tedavi edilmelidir. Ciddi hipoglisemide beynin özellikle yüzeysel kortikal bölgelerinde selektif nöronal nekroz olduğu bildirilmiştir (129).

Yoğun bakım ünitelerinde izlenen preterm ve SGA bebeklerde azalmış insülin salgısı, artmış glukagon, adrenalin gibi hormonlar ve intravenöz yüksek glukoz perfüzyon hızı nedeniyle hiperglisemi de görülebilmektedir (130).

SGA bebeklerde azalmış plasental kan akımına bağlı kalsiyum ve demir depoları yetersizdir. Perinatal asfiksi nedeni ile oluşan hücre hasarı sonucu salgılanan fosfata, gelişen asidoza ve bunun düzeltilmesinde kullanılan bikarbonata bağlı da hipokalsemi gelişebilir (125).

Utero-plasental kan akımında bozulma ile birlikte 1,25 OH vitamin D'nin fetal-plasental üretimi azalmıştır. Kemik mineral içeriği ve osteoblastik aktiviteyi gösteren serum osteokalsin seviyeleri de IUGR'de düşüktür (26).

2.5.5. NEKROTİZAN ENTEROKOLİT

İntrauterin hipoksiden en çok etkilenen organlardan biri de bağırsaklardır. Fetal hipoksi ve beyni korumak için artmış mezenterik vasküler direnç, doğum öncesinde intestinal mukozal hasar yapar. Doppler ultrasonografide umbilikal arter diyastol sonu akım kaybı ya da ters akım varlığının saptanması, superior mezenterik arter kan akımında azalma ve mezenterik alanda iskemi başladığının göstergesidir (131). Gastrointestinal mukoza iskemisi, mamayla enteral beslenme ve sekonder bakteriyel invazyon sonucunda NEK geliştiği kabul edilmektedir. Mamaların bakteriyel çoğalmada bir besiyeri gibi rol oynadığı ve NEK oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir (132).

Preterm SGA bebeklerde gestasyon haftası azaldıkça immatürasyon nedeniyle NEK riski artmaktadır. Perinatal asfiksi, umbilikal kateterizasyon, hipotermi, şok, hipertonic beslenme, formül sülle beslenme, besin miktarının hızla arttırılması, patent duktus arteriyozus kolaylaştırıcı faktörlerdir. Ayrıca term SGA bebeklerde de kronik hipoksi, polisitemi, hiperviskozite, umbilikal kateter kullanımı, umbilikal ven yoluyla kan değişimi, siyanotik kalp hastalığı gibi spesifik risk faktörleri NEK gelişimini kolaylaştırır (133).

Son yıllarda serbest oksijen radikallerinin, Tümör nekroz faktör ve IL-6'nın mukozal hasarı artırdığı gösterilmiştir. PAF (platelet aktive edici faktör) ile tromboksan A2 intestinal iskemi ve NEK için potansiyel riskler olarak bulunmuştur.

Asetil hidrolaz, NEK gelişiminde önemlidir, PAF'ın yarı ömrünü kısaltır. NEK'li bebeklerde asetil hidrolaz düzeyi yenidoğan bebeklerinkinden çok daha düşüktür. Piyasadaki mamaların aksine, anne sütünde PAF – asetil hidrolaz enzimi vardır.

Nekrotizan enterokolitte klinik gastrointestinal bulgular ve sepsis gelişimi şeklindedir. Gastrointestinal sistem semptomları; abdominal distansiyon (% 70 – 98), beslenme sonrası yüksek gastrik rezidü (%70), kusma (%70), diyare (%4 – 26), rektal kanama (% 79 – 86) şeklindedir. % 25 – 63 olguda dışkıda kanama belirgindir. En sık terminal ileum, çekum, çıkan kolon tutulur. Olguların % 44'ünde hem kalın hem de ince barsaklarda tutulum vardır. Sepsis kliniğindeki hastaların kan kültürlerinde en çok E.coli, Klebsiella, enterobakter ve koagülaz negatif stafilokoklara rastlanır. Bell ve arkadaşları, NEK'li hastaların klinik evrelemesi için bir sistem oluşturmuşlardır (134). Daha sonra Walsh ve Kliegman tarafından radyolojik bulgular da eklenerek bu evrelendirme sistemi modifiye edilmiştir (135). Klinik ve radyolojik bulgular sınıflandırılarak evreleme yapılmıştır (tablo 2.1):

Tablo 2.1: NEK tanısında ‘Modifiye Bell’ klinik evreleme ölçütleri

Evre	Sınıflama	Klinik bulgular	Radyolojik bulgular
Evre 1	Kuşkulu NEK	Batın distansiyonu Kusma, gastrik rezidü, Kanlı dışkı Apne, ısı düzensizliği, letarji	İleus Barsaklarda dilatasyon
Evre 2	Kesin NEK	Evre1’e ek olarak batında hassasiyet Metabolik asidoz Trombositopeni	Pnömatosis intestinalis ve/veya portal vende gaz
Evre 3	İlerlemiş NEK	Evre 2’ye ek hipotansiyon Ağır asidoz Yaygın damar içi pıhtılaşma Nötropeni	Evre 2’deki bulgulara ek olarak pnömoperitoneum

NEK, pretermelerde en sık ilk 10 günde görülür. Tedavisinde beslenme kesilir, nazogastrik dekompresyona alınır, agresif sıvı tedavisi uygulanır. Metabolik asidoz, elektrolit dengesizliği, hipotansiyon, anemi, trombositopeni, nötropeni düzeltilir. Kesin NEK ise 7-10 gün beslenme kesilir, şüpheli NEK’ de tanı dışlandığında 48- 72 saat sonra enteral beslenme denenenebilir. Gram pozitif, gram negatif ve perforasyon gerçekleşirse anaerob mikroorganizmalar için uygun antibiyotik kombinasyonu verilir (132).

2.5.6. SEPSİS-İMMUN YETERSİZLİK

IUGR olan bebeklerin malnütrisyon nedeniyle azalmış ve bozuk immunitelerinden dolayı infeksiyonlardan etkilenme olasılığı artmıştır. Yapılan çalışmalar IUGR olan bebeklerin, annelerinde kompleman ve immün kompleks seviyelerinin düşük olduğunu ve koruyucu immün mekanizmaların yetersiz olduğunu göstermiştir. SGA ve preeklampatik anneden doğan bebeklerde de nötropeni riski artarak, infeksiyonlara eğilimi artmıştır (136).

IgG, IgA, C3, periferik T lenfosit sayısı düşüktür. Fagositik indeks, lizozim ve fitohemaglutinine yanıt azalmıştır. Konjenital rubella infeksiyonu nedeniyle SGA doğan bebeklerde T ve B hücreleri de defektli olabilir (136).

Preterm ve SGA bebekler, erken başlangıçlı sepsis (<72 saat) ve hastane kaynaklı sepsis için risk altındadırlar. Erken başlangıçlı sepsiste, ilk gün solunum sıkıntısı lökositoz,

CRP yüksekliği, n6tropeni, trombositopeni g6r6lebilir. Geç başlangıçlı sepsis için risk fakt6rleri ise invaziv girişimler, kateterler, mekanik ventilasyon, bozulmuş deri b6t6nl6đ6, enteral beslenmenin geç başlanması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmasıdır. Kesin tanı pozitif kan k6lt6r6d6r. Kan k6lt6rleri pozitifliği, teknik şartların yeterli olmamasından 6t6r6 sık olmasa da aksi kanıtlanamayanlar, klinik sepsis olarak değerlendirilir (137).

2.5.7. HEMATOLOJİK SORUNLAR

SGA bebeklerde, kronik hipoksi sonucu vask6ler endotelyal b6y6me fakt6r6 ve eritropoetin artışı ile birlikte polisitemi ve hiperviskozite gelişir. Eritrosit k6tlesi artarak ven6z hematokritin %65 6zerinde olması polisitemidir. Akut intrapartum hipokside artan plasental transf6zyon, eritrosit kitle artışıdan sorumludur.

SGA bebeklerde polisitemi insidansı, %24.3 ile %40 arasında bildirilmiştir (138,139). Hiperviskozitede, b6lgesel etkiler doku hipoksisi, asidoz, hipoglisemi ve mikrotromb6slerdir.

Hiperviskozite klinik bulguları;

1. Santral sinir sistemi: Bilinç değişiklikleri (letarji, hiperirritabilite), proksimal kas hipotonisi, vazomotor instabilite, kusma, konvulsiyon, tromboz, infarkt
2. Kardiyopulmoner sistem: Siyanoz, respiratuvar distres, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon

Ekokardiyografi ile pulmoner vask6ler direncin arttığı ve kardiyak debinin azaldığı ve bu bulguların parsiyel kan değerimi ile d6zeldiği g6sterilmiştir. Pulmoner kan akımının bozulmasıyla ventilasyon perf6zyon dengesi bozulup hipoksi yapabilir.

3. Gastrointestinal sistem: Beslenme g6l6kleri ve NEK

Doğum tartısı 2000 gramın 6zerindeki bebeklerde NEK g6r6ld6đ6nde, %58 oranında polisitemi ile birlikte olduğu g6sterilmiştir (140).

4. Genito6riner sistem: Olig6ri, akut b6brek yetmezliği, renal ven trombozu, priapizm, testik6ler infarkt

5. Metabolik: Hipoglisemi , hipokalsemi , hipomagnezemi

6. Hematolojik: Trombositopeni , tromboza eğilim (141)

Fakt6r 5, 7 seviyeleri d6şer, uzamış trombin ve parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) nedeniyle fibrin yıkım 6r6nleri artar, fibrinojen t6ketimi artar, antitrombin 3 seviyeleri d6şer,

tromboza eğilim ve pulmoner hemoraji olur; hatta ani bebek ölümleri görülmektedir. INR değeri 1.8 üzerindeyse yenidoğan bebeğe taze donmuş plazma verilmelidir.

SGA bebeklerde trombositopeninin etiyojisi açık olmamakla birlikte; Doppler akım hızında şiddetli bozulma saptanan vakalarda trombositopeninin daha sık olmasını açıklayan bulgular mevcuttur. Umbilikal arter diyastol sonu akımında azalma, akımın kaybolması ya da ters akım ortaya çıkması vasküler yatakta tromboz eğilimiyle tersiyer villöz damarların kaybına sebep olur. Şiddetli Doppler akım bozukluğu saptanan olgularda, plasental yatakta direnç artışına bağlı olarak kan akımının yavaşlaması, platelet aktivasyonu ve anormal vasküler endotel tromboza eğilim yaratmaktadır. Plasental tromboza bağlı tüketimin hematolojik indeksleri düşürmesine bağlı trombosit ölçümlerinde düşüklük olabilir (142).

2.5.8. PREMATÜRE RETİNOPATİSİ

Prematüre retinopatisi, prematüre bebeğin immatür retinal kan damarlarının anormal proliferasyonu ile giden ciddi bir göz hastalığıdır. Prematüre retinopatisi etiyojisinde en çok suçlanan etken oksijendir. Bunun haricinde aşırı preterm olma, apne, sepsis, hiper-hipokapni, vitamin E eksikliği, GM-İVK, anemi, kan değişimi, hipoksi, asidoz, maternal komplikasyonların ROP riskini artırdığı bildirilmiştir (143). Retinopati derecesi doğum ağırlığı ve gestasyon yaşıyla ters orantılıdır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve IGF-1 düzeylerinin doğumu izleyen erken dönemde azalmış olması, daha sonra da kontrolsüz olarak artması etken olarak gösterilmiştir (144)

Uluslararası ROP sınıflamasına göre aktif ROP evrelendirilmesi (145) aşağıdaki gibidir :

1. Evre I: Avasküler ve neovasküler zonlar arasında demarkasyon hattının belirmesi
2. Evre II: Demarkasyon hattının vitreus içine doğru hafif bir kabarıklık göstermesi, arteriovenöz şant oluşumu
3. Evre III: Kabartıyla birlikte ekstraretinal fibrovasküler proliferasyon
4. Evre IV: Neovaskülarizasyonun vitreus içine ilerlemesi, fibrozis ve skar oluşumu
5. Artı hastalık: Kabartının arkasındaki damarlarda kıvrılma ve dilatasyon

Evre I ve II'de %80 oranında spontan gerileme olur. Evre III'de gerileme olabilir veya Evre IV-V'e ilerleyebilir. Prematüre retinopatisi komplikasyonları:

1. Strabismus
2. Amliyopi
3. Miyopi
4. Kapalı açılı glokom

5. Fitizis bulbi

6. Körlük

Tedavide Evre 3 ve üzeri ise lazer fotokoagülasyon, kriyoterapi ve cerrahi yapılmaktadır. SGA bebeklerde ROP riskinin artmış olduğu düşünülmektedir (146).

2.6. SGA BEBEKLERDE BÜYÜMEYİ YAKALAMA

Büyüme yakalama, büyüme hızının kronolojik yaş ve cinsiyete göre olan hızdan daha fazla olmasıyla, gestasyon haftasına göre küçük doğanların ağırlığının 10. persantile (-1.28 SS) ulaşmasıdır (147,148). Bazı kaynaklarda -2 SS' yı geçmesi olarak da tanımlanmıştır (149,150). Boyda büyüme yakalama tartıya göre daha geç olduğundan değişir ve 20. aydan 20 yaşa kadar uzayabilir (151, 152).

Büyümede aile boyu kısaysa, hedef boy da önemli olduğundan her çocuk 10. persantile ulaşmadan da genetik potansiyeline ulaşabilir (147,153).

IUGR olan bebeğin büyüme izlemindeki önemli noktalardan ilki büyüme hızı, ikincisi ise tartı ve boyun simetrik olarak artıp artmadığıdır. Erken dönemde tartı artışının <20 g/gün, boy uzamasının <0.5 cm/hf, baş çevresi artışının <0.5 cm/hf olması, daha sonraki dönemde ise büyüme hızının kabul edilebilir sınırlarda olmaması, boya göre tartının çok düşük olması önemli bir sorundur (154).

Büyüme yakalarken genellikle önce baş çevresi, ardından ağırlığı ve en son da boya yaşlarını yakalar. Özellikle asimetrik tip IUGR olan bebeklerde son trimesterde büyüme kısıtlandığından, beynin göreceli kanlanmasının artmasıyla baş çevresinin etkilenmesi daha az olur ve büyüme evresinde de hızlıca baş çevresi 10.persantile ulaşır. Doğumda gebelik yaşına göre, ağırlığı ve baş çevresi küçük olan bebeklerin sadece doğum ağırlığı düşük olan bebeklere göre yaşlarını yakalama olasılığı daha azdır.

SGA bebeklerin çoğu ilk 2 yılda büyüme yakalar (69,155-159). Yaklaşık %10-15'lik grup ise büyüme yakalayamaz (160,161).

Büyüme yakalayamayanlarda IGF gen delesyonları olduğu saptanmıştır(230). İntrauterin dönemde başlayan parsiyel IGF-1 direncinin de postnatal büyüme engellediği ve kısa boya neden olduğu görülmüştür (163-168).

SGA doğan bebekler genellikle ilk 2 yılda, özellikle ilk 6 ayda büyüme yakalarlar. SGA doğan 65 bebek (doğum ağırlığı < 3 persantil), 71 kontrol bebek ile 4. ayda

karşılaştırıldığında, dördüncü ayda SGA doğan bebeklerin ağırlığının %63'ünün 3 persantilin üstünde, % 43'ünün de 10 persantilin üzerinde olduğu görülmüştür (169).

İsveç ve Norveç 'te SGA bebeklerle yapılan araştırmada, büyümeyi yakalasalara da yaşitlarından ağırlık, boy ve baş çevresi ölçümlerinde geri kaldıkları gösterilmiştir (170).

SGA, AGA ve LGA bebeklerin karşılaştırıldığı diğere bir çalışmada 0-4 yaş arası büyüme takiplerinde SGA bebekler ilk 6 ayda büyümeyi yakalamalarına rağmen 6 aydan sonraki zamanda AGA bebeklerle karşılaştırınca yaklaşık -0.75 SS ağırlıkta geride kalmışlardır. Doğum ağırlığı azaldıkça, boy ve baş çevresi büyümesinin de daha az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada SGA bebeklerin %64'ünün 2500 gr'dan ağır term bebekler olduğu görülmüş. Term SGA olmalarına rağmen 2-4 yaş arası boy ve ağırlığın ortalama 25. persantilde devam ettiği görülmüş ve 4 yaşında da ortalamaya göre 3cm kısa, 2 kg hafif oldukları saptanmıştır (171). Low ve ark. da SGA bebeklerin kontrol grup AGA bebelere göre 5 yaşında 2.3 kg hafif, 3.6 cm kısa olduğunu bulmuştur (172).

Preterm, 1500 gr dan küçük 195 bebek 3 ayrı grup (AGA-IUGR, SGA VE AGA) olarak karşılaştırılmış. Term olduklarında SGA grubun vücut yağ doku oranının en az olduğu ve 0-3 ay arası izlemde en çok SGA grubun yağlı doku birikiminin olduğu ve 3. ayda hepsinin eşit olduğu gösterilmiştir (173). Term SGA ve preterm SGA bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmada düzeltilmiş yaş 40 GH ve termlerde 3. günde yağlı doku oranı ölçülmüş ve pretermlerde SGA bebelerde yüksek (%14.3 ve %5.8) saptanmıştır (174).

Preterm SGA bebelerin doğumdaki düşük yağ dokusu oranlarının, doğumdan sonraki yüksek enerji alımlarıyla artarak yaşitlarını yakaladığı gösterilmiştir.

'National Institute of Child Health and Human Development' (NICHD) raporlarına göre 2000-2001 yıllarında ÇDDA bebelerde (<1500gr) doğumda SGA oranı %17, düzeltilmiş yaş 36. haftada ise % 89 'dur. Hastaneden taburcu olacağı zaman bebelere intrauterin büyüme hızını yakalayamadıklarından çoğu doğum kilosuna zor ulaşır. Düşük doğum ağırlığı olan bebelere, ortalama 2. ve 6. haftalarda erken büyüme hızlanması, 7. ve 21.haftalar arasında da geç büyüme hızlanması gösterirler (175).

ÇDDA ve IUGR bebelere yapılan diğere bir çalışmada ağırlık SS değerleri doğumda, 40.hafta ve 8 yaşta -0.7, -1.8, ve -0.5; ve boy SS değerleri -1.2, -2.6, ve -0.5. bulunmuştur. Boy ve tartımın düzeltilmiş 40.haftada belirgin gerilediği; fakat 8 yaşta doğuma göre daha iyi olduğu ve yaşitların boy ve kiloda yakalanmış olduğu görülmüştür (149).

Büyümeyi yakalamada etkili faktörler

a) Genetik yapı, anne ve baba boyu

Her çocuğun genetik yapısına bağlı bir büyüme paterni vardır. Anne ve babanın genleri büyüme potansiyeli ve büyüme hızında ayrı ayrı etkilidirler. Genetik katkının önemi bazı ailelerde artmış SGA prevalansı ile desteklenmektedir. SGA doğan bazı bebeklerde IGF-I tek gen mutasyonu saptanmıştır (176). Yapısal boy kısalığının olduğu ailelerde büyüme yaşlarına göre her zaman geri olabilir. Genetik bir hastalık ya da sendrom varlığı da boy ve kilo artışında çok önemlidir.

SGA doğan çocuklarda büyüme yakalamanın özellikleri, hem doğum boyu hem de ailenin boyu ile ilişkilidir. Term sağlıklı 108 SGA bebeğin kontrol grupla karşılaştırıldığı bir çalışmada 0, 6. ay, 2, 8 ve 18 yaşta takip edilen kız ve erkek olgularda benzer büyüme paterni saptanmıştır. İlk 6 ay esnasında büyüme üzerinde doğum boyu etkisi belirgin, 6 ay-2 yıl arasında doğum boyu ve hedef boy etkili bulunmuştur. İki-sekiz yıl arasında doğum ölçülerinin etkisi kaybolarak, hedef boyun etkisinin dominant olduğu saptanmıştır. Puberte esnasında büyüme yakalama az bulunmuştur. Doğumdan 18 yaşına kadar olan büyüme özelliklerinin yaklaşık yarısı doğumdaki boy ve hedef boy ile açıklanmaktadır (177).

SGA doğan çocukların (n:2139) incelendiği bir çalışmada final boyunu etkileyen önemli faktörler araştırılmış ve SGA bebeklerde anne boyu, baba boyundan daha fazla etkili bulunmuştur. Kısa boylu annesi olan SGA bebeklerde, annesi normal boylu olan SGA bebeklere göre 5.4 kat fazla kısa boylu olma riski saptanmıştır. Aile boyu özellikle annenin boyunun, doğum boyu, doğum ağırlığı ve cinsiyetten daha önemli olduğu bildirilmiştir. SGA bebeklerin kardeşleri, SGA olmayan kardeşlerinden anlamlı olarak daha zayıf ve kısa kalmışlardır (178).

Anne boyunun babaya nazaran doğum boyu ve büyüme üzerinde daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (179,180,181).

b) Doğum haftası ve doğum ağırlığı

Prematüre SGA bebeklerin büyüme yakalaması, term bebeklere göre daha çok morbidite yaşamaları, yeterli beslenmenin tam sağlanamaması ve beslenme zorlukları nedeniyle geç olabilir (68,182). Özellikle 32 haftadan küçük preterm bebekler, postnatal beslenme zorlukları ve morbiditelerinin artmış olması nedeniyle yaşlarından daha küçük kalabilirler.

Doğum ağırlığı ve doğum boyu 3. persantilin altında ve -2SS altındaysa büyüme yakalama oranları azalabilir (151). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 519 SGA bebeğin

büyüme eğrileri izlenmiş ve term SGA bebeklerde fiziksel büyüme üstüne en etkili olan faktörün SGA'nın derecesi olduğu belirtilmiştir. Yaşamın ilk ayında çoğu bebekte büyüme yakalaması olmasına rağmen ağır SGA olan (doğum ağırlığı<2.5 persantil) bebeklerin % 26'sının 24. ayda hala 2.5 persantilin altında olduğu tespit edilmiştir (183). Doğum ağırlığı azaldıkça erken çocukluk çağında bu bebeklerin yaşıtlarına göre daha kısa ve ince olduğu görülmüştür (184).

c) Erken ve geç neonatal morbiditeler

IUGR bebeğin erken ve geç neonatal komplikasyonlar nedeniyle büyümesi aksadığından büyümeyi yakalaması gecikir ve büyümeyi yakalayabildiği zaman genetik büyüme potansiyeline ulaşır (161,185).

Yenidoğan dönemine ait morbiditelerden BPD, intraventriküler kanama, konvulziyon, nekrotizan enterokolit gibi durumları geçirip geçirmediği ve bu hastalıkların derecesi büyüme açısından çok önemlidir.

Hafif ve ağır solunum sıkıntılı RDS' li bebeklerin büyümesini değerlendiren bir çalışmada bu iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamış ve büyüme sorunlarının RDS' nin kendisinden ziyade prematüreliliğin derecesi ve ileri dönemde gelişen BPD ve GM-İVK komplikasyonlarına bağlı olduğu bulunmuştur (186).

BPD gelişen bebeklerde artmış metabolik hıza bağlı besin ihtiyacı daha fazladır; yüksek protein ve kalori desteği hedeflendiği gibi verilemediğinde ve kronik akciğer hastalığı olan bebekler diğer bebeklere göre daha sık infeksiyon geçirdiğinde büyümeleri gecikebilir.

NEK gelişen olgularla yapılan bir çalışmada, NEK tanısı almayan olgularla aralarında somatik büyüme açısından bir fark bulunmamıştır, fakat nöromotor gelişimleri geri olarak tespit edilmiştir (187).

NEK'li olgularda yapılan bir başka çalışmada ise hem somatik hem de nörolojik gelişimleri yönünden gerilik gösterdikleri saptanmıştır (128,188). Özellikle 1000gr altında doğan evre 3-4 NEK görülen bebeklerde operasyon geçiren bebeklerde büyüme ve nörolojik gelişim belirgin geri kalmıştır (189).

İVK, eğer ağır nörolojik sekele yol açıyorsa bu bebeklerde artmış beslenme sorunları ve infeksiyon riski nedeniyle de büyümeleri geri kalabilir. Fakat hafif nörolojik sekeli olan bebeklerin büyümelerinin belirgin etkilenmediği, özellikle kognitif fonksiyonlarının etkilendiği saptanmıştır (152).

d) Beslenme

Anne sütünün SGA doğan bebeklerde sindirim sisteminde daha iyi tolere edildiği, bağışıklığı daha güçlü sağladığı, daha iyi psikomotor gelişime sebep olduğu, NEK 'e karşı koruduğu bilinmektedir. Fakat preterm, özellikle ÇDDA bebeklerde sadece anne sütü ile 15g/kg/gün büyüme hızına ulaşamayabilmektedir. Sonuçta negatif nitrojen dengesi, osteopeni riskinde artış, geç hiponatremiye neden olur.

Düşük doğum ağırlığıyla doğan bebeklerde yoğun bakım yatış sürecinde uygulanan tedavi ve beslenme şekilleri, kaçınıcı günde tam enteral beslenmeye geçildiği, kaç gün süreyle TPN aldığı, protein, karbonhidrat, yağ, vitamin, kalori dengesinin nasıl düzenlendiği, sıvı replasmanının ne oranlarla verildiği, ortalama 100ml/kg/gün enteral beslenmeye geçildiğinde başlanan anne sütü güçlendiricilerinin etkisi gibi beslenmeyle ilgili etkenler erken büyüme hızlanmasına sebep olduğundan önemlidir. Taburcu olduktan sonra anne sütü ne kadar aldığı, ek gıdaya ne zaman başlandığı, uygun enerji ve protein içeren besin alıp almadığı oldukça önemlidir. SGA bebeklerin beslenmesiyle ilgili araştırmalar kısıtlıdır, daha çok DDA ve preterm olan bebeklerle ilgili çalışmalar yoğunluktadır.

Gazi Üniversitesi'nde yapılan bir araştırmada anne sütüyle beslenen 304 AGA, 85 LGA, 18 SGA bebeğin büyümesi incelenmiştir. SGA bebekler ortalama 2. ayda büyümeyi yakalamış. 4 aydan sonra anne sütü alımı süresinin uzunluğunun, VKİ değerlerinde etkisi olmadığı 3 grupta da saptanmıştır (190).

Anne sütü ve formüla alan bebeklerin karşılaştırıldığı çalışmada büyüme hızı formüla alanlarda 3-6. ay ve 6-9. ay arasındaki dönemlerde, anne sütüyle beslenen bebeklere göre daha iyi bulunmuştur. Ancak formüla alan bebeklerin anne sütü alanlara göre 3 ve 6. Ay arasında yağlı dokusunun daha fazla arttığı saptanmıştır (191).

Gestasyon yaşı 32 hafta' dan küçük, preterm 84 SGA bebekte taburculuk sonrası term bebek formülası ve zenginleştirilmiş formüla verilmesi karşılaştırılmış ve zenginleştirilmiş formülanın büyüme paternine belirgin etkisi gösterilememiş ve ağırlıkta erken büyümeyi yakalamanın boyun 10. persantili yakalamasıyla doğrudan bağlantısı da saptanamamıştır. İlk 6 ayda boy yakalamasını yapan olmamıştır. Çalışmanın sonucunda term olana kadar yağlı doku birikimi arttığı ve term olduktan sonra yağ dışı doku birikiminin artışının başladığı düşünülmüştür (173).

Preterm, özellikle ÇDDA olanlar hastaneden taburcu oldukları sırada enerji, protein, mineraller ve diğer besin öğeleri bakımından eksikleri olabilir. Sağlıklı AGA term bebeklere göre kilogram başına besin gereksinimleri daha yüksektir. Bu nedenle tek başına anne

sütünden veya standart term bebek mamalarından daha yüksek enerji, protein, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri, mineraller, elektrolitler ve eser elementler içeren beslenme şekillerinin büyüme, gelişme ve kemik mineralizasyonu üzerine etkilerini inceleyen çalışmalar yapılmıştır

Pretermelerin taburculuk sonrası zenginleştirilmiş mama ya da standart term mamayla beslenmesi ile ilgili Cochrane'de 7 çalışmanın analizi yapılmıştır; sonuçlarında bebeğin büyümesi üzerine zenginleştirilmiş mamanın kesin bir üstünlüğü saptanamamıştır (193).

Anne sütü zenginleştiricilerinin eklenmesi ile prematüre bebeğin hem anne sütünün immünolojik ve diğer özelliklerinden yararlanması sağlanmakta hem de prematüre bebeğin büyümesi için gereken protein, kalsiyum, fosfor gibi önemli besin ve minerallerin daha yüksek dozda verilmesi sağlanmaktadır. Takipte kalsiyum, fosfor, alkalin fosfat ve BUN düzeyine göre bebeğin beslenmesi yeniden düzenlenmelidir. Daha sonraki izlemde ilk üç ayda ağırlık artışı 25-30 gr/gün arasında, boy artışı haftada 0.7-1 cm olmalıdır. 3 – 12 ay arasında ağırlık artışı günde 10-15 gr, boy artışı haftada 0.4-0.6 cm arasında olmalıdır. Anne sütü güçlendiricileri enteral beslenme 100ml/kg/gün olduğunda başlanabilir ve bebek 2 kg olana kadar desteğe devam edilebilir.

Anne sütü alamayan bebeklerdeki mamalar ise 110kkal/kg/gün enerji içerecek şekilde 135ml/kg/gün sıvıda toplam 4g/kg/gün protein olarak önerilmektedir. Pretermelerde önerilen protein alımı 1000g altında ise 4.0–4.5 g/kg/gün, 1000-1800gr arası doğdu ise 3.5–4.0 g/kg/gündür. Büyüme paterni iyi ise protein ihtiyacı hastaneden taburcu olduktan sonra azalır. Enerji alımına göre protein oranları ise 1000g altında 3.6 –4.1 g/100 kkal ve 1000-1800gr arasında 3.2–3.6 g/100 kkaldir. Dengeli ve yeterli büyüme için gereken yağ ihtiyacı 4.8 – 6.6 g/kg/gün ve ya 4.4– 6.0 g/100 kkal olarak önerilmektedir. Yağ ve kalsiyumun iyi emilimi için yeterli orta zincirli yağ asidi (MCT: octanoik and dekanıik asit) içeren preterm formülleri kullanılmalıdır. Karbonhidratlar ise toplam kalorinin %48'i olmalı ve 12.0g/100kkal içermelidir. 120 - 140 mg/kg/gün kalsiyum, 60- 90 mg/kg/gün fosfor ve 800 - 1000 IU/gün vitamin D ilk bir ayda önerilmektedir. Demir, vitamin B12, folik asit ve vitamin C de beyin gelişimi için çok değerlidir. Önerilen dozlar şunlardır: B12 vitamini için 0.1–0.77 µg/kg/gün, folik asit için 35 –100 µg/kg/gün ve C vitamini için 11–46 mg/kg/gün dür (192).

Preterm bebekler önerilen şekilde protein, karbonhidrat, yağ, kalori, vitamin ve eser element ihtiyaçlarını yeterli alırsa, erken ve yoğun parenteral beslenme başlanırsa, erken büyüme hızlanmasını gerçekleştirir ve yeterli kilo alabilirler. Özellikle AGA bebeklere göre SGA doğanlara daha yüksek miktarlarda yağ içeren diyet verilmesi gerektiği de gösterilmiştir (194).

Preterm, ÇDDA, simetrik SGA 46 bebek, AGA preterm ÇDDA 62 bebek, 73 term bebekle karşılaştırıldığında, SGA pretermilerin 27'sinin (%59'u) 12 ayda baş çevresinin 10. persantili yakaladığı bulunmuştur. Baş çevresi küçük kalan 19 bebeğe göre, büyümeyi yakalayan bebeklerde anlamlı olarak daha yüksek postnatal enerji alımı olduğu görülmüştür. Ortalama enerji alımının anlamlı olarak 18. ay ve 6 yaşta gelişim ve zeka ile korele olduğu saptanmıştır. Erişkin yaşa eriştiklerinde büyümeyi yakalayan grubun baş çevresinin, AGA preterm ve term bebeklerden farklı olmadığı, büyümeyi yakalayamayan grubun ise erişkin döneminde de baş çevresinin küçük olduğu görülmüştür (195). Ancak Morley ve arkadaşlarının çalışmasında SGA olan bebeklerde zenginleştirilmiş formula ile beslenmenin lineer büyümeyi arttırmasına rağmen, nörolojik gelişim üzerinde önemli bir fayda sağlamadığı tespit edilmiş ve anne sütü ile beslenmenin SGA bebeklerin nörolojik gelişiminde oldukça faydalı olduğu görülmüştür (196).

Georgieff ve arkadaşları prematüre AGA ve SGA bebeklerde, postnatal erken dönem kalori alımı yetersizliğini (<85 kcal/kg/gün) düşük baş çevresi gelişimi ve 1 yaştaki düşük nörogelişimsel skor ile doğrudan ilişkilendirmişlerdir (197).

e) Sosyoekonomik seviye ve anne eğitimi:

Sosyo ekonomik seviyenin düşük olmasına bağlı büyümenin geciktiği, tamamlayıcı beslenme başladığı dönemde beslenme kalitesinin düşük olması ve düşük anne eğitim seviyesinin büyümeyi geciktirmede risk faktörü olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (198,199).

Örneğin zenci ırkta, sosyal ortam nedeniyle beslenme yetersizliğinin artışına bağlı olarak SGA doğumlar ve büyümeyi yakalamada gecikme daha sık görülür.

2.7. SGA BEBEKLERDE UZUN DÖNEMDEKİ SORUNLAR

2.7.1. BOY KISALIĞI

SGA doğan çocukların % 85-90'ının büyümeyi yakaladığı ve % 10-15'inin büyümeyi yakalamadığı göz önüne alınırsa, kısa boylu SGA oranı toplumda 2-3/1.000 civarındadır. Klinik çalışmalar SGA olan bebeklerin yaklaşık % 15-20'sinin 4 yaşında kısa boylu olduğunu ve % 8'inin de 18 yaşında kısa boylu olduğunu göstermiştir. Büyümeyi yakalayamayan bebeklerin %50'si erişkin yaşta kısa kalır. Karlberg ve Albertson-Wikland (68), term SGA bebekleri (n:3656) 18 yaşına kadar izlemişler ve 18 yaşında total kısa popülasyonun %

22'sinin doğumda kısa, %14'nün doğumda zayıf olduğunu saptamışlardır. Bebeklerin % 86'sı 6-12. ayda, % 88'i 2 yaşında büyümeyi yakalamışlardır. Büyümeyi yakalayamayanların % 50'si kısa kalmış ve gestasyon yaşına göre kısa olanlarda 18 yaşında kısa olma riski, SGA olmayanlardan 7 kat fazla bulunmuştur.

Büyümeyi yakalama periyodunun uzunluğu ve ergenlikteki büyüme hızlanmasının zamanı da nihai boya ulaşırken önemli faktörlerdir. Eğer büyümeyi yakalama ergenlikteki hızlanma periyoduna denk geliyorsa, hızlı kemik matürasyonu olur ve nihai boy, hedef boydan kısa kalabilir. Ergenliğin başlangıcı göreceli olarak geç olur ve kemik matürasyonu uzun bir süreye yayılırsa da gerçek hedef boya ulaşma şansı artar (200).

SGA doğan çocuklarda büyüme hormonu tedavisi

SGA doğan kısa boylu çocuklar, 3-4 yaşlarına geldiğinde halen boy yakalamasını yapamadıysa büyüme hormonu tedavisi açısından değerlendirilmelidir. SGA doğum, BH eksikliğini dışlamaz. BH eksikliği için klinik şüphe ve biyokimyasal kanıt varsa BH uyarı testleri yapılarak tedaviye karar verilir (201). Tedavi öncesi açlık glukozu, kan lipid değerleri, insülin, IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri, kan basıncı ölçülmelidir. Büyümede yakalama yapamayanların, çocukluk çağındaki büyüme eğrileri düşük persantillerde devam eder. Ergenlik biraz erken ve hızlıdır. Pubertal büyüme azdır ve nihai boy ~ 7 cm (1 SS) veya hedef boya göre ~ 4 cm geridir. Kısa erişkinlerin % 20'si SGA doğuma bağlıdır (151,161).

BH tedavisinin etkinliği: SGA doğan çocuklarda BH tedavi endikasyonu boyun -2.5 SS altında olması, büyüme hız SS'sı 0'ın altında olmasıdır. En erken 4 yaşta başlanması uygundur. Bu konuda yayınlanan bir meta analizde nihai boyun 1.0-1.4 SS arttığı gösterilmiştir (202). Bir diğer metaanalizde BH tedavisi ile boyda 1.9 SS- 2.2 SS artış saptanmıştır . Tedaviye geç ve peripubertal yaşlarda başlanırsa kazanç 0.6 SS gibi düşük olabilir (203). Genelde BH tedavisi ile 1 cm/tedavi yılı gibi bir kazanç beklenebilir. Başlangıçta hedef boydan fark ne kadar fazla ise, yaş küçükse, tedavi süresi uzunsa ve BH reseptöründe ekson 3 kaybı varsa tedaviye yanıt daha iyi bulunmuştur.

BH tedavisi almamış SGA doğanlarda insülin direnci riski fazladır, ancak çocukluk çağında tip 2 DM riski yoktur. BH tedavisi sırasında hiperinsülinemi gelişmekte, ancak tedavi kesilince geçmektedir (204). Farmako-epidemiyolojik çalışmalarda bu açıdan yan etki bildirilmemiştir (205). Ancak, tedavi öncesinde ve sırasında kan şekeri ve insülin düzeyleri

bakılmalı ve izlenmelidir (206). İnsülin direnci dışında SGA doğan erişkinlerde metabolik sendromun diğer bulguları da sıktır. Ancak, BH tedavisinin uzun dönemde bu yan etkileri arttırıp arttırmadığı konusunda bilgi yoktur. SGA doğan çocuklar BH tedavisine parsiyel direnç gösterebilirler ve bu da yüksek dozun verilmesini gerektirebilir. Erişkin boyun kazanılmasında yüksek BH dozunun, daha düşük dozlardan daha etkili olup olmadığının belirlenmesi için erişkin boyu verilerine ihtiyaç vardır (201).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile BH eksikliği olmayan SGA bebeklerde prepubertal yıllarda yapılan büyüme hormonu tedavisinde, tedavinin ilk bir yılında yüksek büyüme hızlanması görülmesine BH reseptöründeki ekson 3 eksikliğinin sebep olduğu düşünülmüştür. Bu durum BH reseptörlerindeki polimorfizmin de tedavide etkili olduğunu göstermektedir (207).

2.7.2.İNSÜLİN DİRENCİ VE METABOLİK SENDROM

SGAbebeklerin büyüme yakalaması esnasında vücut yağ miktarı, az olan kas kitlesine göre orantısız olarak hızla artar ve büyüme yakalamasına yüksek insülin seviyeleri ile insülin duyarlılığından insülin direncine geçiş eşlik eder, tip 2 diyabet gelişimi ve metabolik sendrom sıklığı da artar (8,9,10). Metabolik sendrom, daha doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında; santral obesite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım gibi alerjik sorunlar, hipertansiyon, aterojenik dislipidemi (trigliserid yüksekliği + yüksek dansiteli lipoprotein düşüklüğü), erken ateroskleroz, fokal segmental glomeruloskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir.

Verkauskiene ve ark. yaptığı çalışmada, gestasyon haftasına göre düşük ağırlıkta seyreden IUGR bebeklerin izlendiği 248 gebeliğin, doğar doğmaz bakılan kord kanlarında insülin, IGF-1 ve IGFBP-3 seviyeleri çalışılmıştır. Kord IGF-I ve IGFBP-3 seviyeleri büyüme geriliği olan SGA ve AGA grupta belirgin düşük saptanmıştır. Kord insülin konsantrasyonu belirgin düşük, kord kortizol seviyesi de belirgin yüksek ölçülmüştür. Sonuç olarak doğum ağırlığının büyüme hızlanması ve kord IGF-I konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir (208).

Soto ve ark., 85 SGA ve 23 AGA bebekle yaptıkları çalışmada bebeklerin 1 yaşındaki değerlendirmelerinde, ağırlığı 10. persantili aşarak büyümeyi yakalayanların, boy yakalaması yapan ve AGA olan gruplarla karşılaştırıldığında açlık insülin seviyeleri ve kan trigliseritlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (209). SGA doğan bebeklerle yapılan

diğer bir çalışmada, postnatal 3. ayda değerlendirildiklerinde büyüme yakalaması yapamayan grupta insülin seviyeleri ve HOMA-IR değerinin diğer gruba göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (210).

Toumba M ve arkadaşları, 104 preterm SGA ve çok düşük doğum ağırlıklı doğan çocukları 3 ve 8.9 yaşları arasında kontrol grup ile karşılaştırmışlardır. Sonucunda büyüme paterni açısından, daha zayıf ve kısa oldukları görülmüştür. Term SGA %99.6, preterm SGA çocuklar %88.2 oranında büyüme yakalaması yapmışlardır. Doğum sonrası dönemde term ve preterm SGA larda IGF-1 ve IGF- BP3 seviyeleri belirgin düşük, özellikle 6. aydan sonra büyüme yakalaması yapanlarda çok düşük görülmüştür. ÇDDA olan çocuklar, kontrol grupla karşılaştırıldığında HOMA değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır (211).

Büyümeyi yakalarken erken kilo artışı olanlarda, özellikle ilk bir ayda büyümeyi yakalayanlarda yüksek insülin direnci ve açlık insülin sekresyonunda belirgin artış olduğu gösterilmiştir (212,213).

Hızlı büyümeyi yakalamamanın yan etkilerinin gösterildiği birçok hayvan modeli çalışması da vardır (214,215).

Darendeliler ve ark. yaptığı çalışmada, preterm doğan AGA ve SGA bebekler zamanında doğan term bebeklerle ortalama 4 yaşında karşılaştırıldıklarında; preterm bebeklerden hedef boyuna uygun büyüme yakalaması yapan ve normal VKİ olanlarda insülin direnci gelişmediği saptanmıştır. Term SGA bebeklerin açlık insülin seviyeleri, preterm AGA ve SGA gruba göre anlamlı yüksek saptanmıştır (216).

Hiperlipidemi

SGA doğan bebeklerde doğumda, 5 yaş ve 12 yaşında serum lipid konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada kolesterol düzeyi yüksek olan bebeklerin boyda yakalamayı yetersiz olarak yaptıkları ve boyda yakalamayı zayıf yapan SGA bebeklerin hiperkolesterolemi açısından en yüksek riske sahip oldukları bildirilmiştir. Boyda zayıf büyüme gösteren SGA doğan çocuklarda, boyda iyi büyüme gösteren çocuklara göre 12 yaşta yüksek total kolesterol seviyesi riskinin 14 kat arttığı gösterilmiştir (18). IUGR olmanın uzun dönem yan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 2 ve 8 yaşında SGA kız çocukları AGA doğanlar ile karşılaştırmıştır. Büyümeyi yakalamayı tamamladıktan sonra puberte öncesi, SGA doğan kızlarda sadece santral adipoz doku, hiperinsülinemi, hipoadiponektinemi değil, ayrıca hiperleptinemi, dislipidemi, düşük seks hücresi bağlayan globulin ve yüksek DHEA-S seviyeleri ve kemik yaşında ilerleme görülmüştür (217).

Düşük doğum ağırlığı ve düşük ponderal indeks ile doğanların ileriki yıllarda artmış insülin direnci, diyabet riski olduğu Raghupathy P ve arkadaşlarının Hindistanda 2218 genç erişkini incelediği bir çalışmada gösterilmiştir (218).

Ponderal indeksi düşük olan kişilerde 65 yaşına kadar metabolik sendrom gelişme riski 10 kat daha fazla bulunmuştur (18).

Barker ve Osmond fetal hayatta kötü beslenmenin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini ilk olarak tanımlamışlardır. Çalışmalarında İngiltere'deki populasyonun doğum ağırlıkları ile iskemik kalp hastalığından ölüm oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve düşük doğum ağırlığı olan bireylerde mortalitenin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. İskemik kalp hastalığı için yüksek kan basıncının majör risk faktörü olduğu ve doğum ağırlığı küçüldükçe hipertansiyon riskinin de arttığını belirtmişlerdir. Farklı toplumlardaki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir (219).

2.7.3 SGA BEBEKLERİN UZUN DÖNEMDEKİ DİĞER SORUNLARI

Intrauterin dönemde anne yetersiz beslenirse fetusa protein geçişi azalarak fetusta nefron sayısı azalır. Göreceli nefro başına düşen glomerüler filtrasyon hızı artarak, ilerleyen dönemde alıcı böbrek hasarı ve hipertansiyon yapabilir (220,221).

Gebe farelerde izokalorik, proteinden kısıtlı beslenme düşük doğum ağırlıklı, azalmış beta hücre kitleli, azalmış pankreas ada vaskülarizasyonlu ve bozulmuş insülin cevablı bir bebeğe neden olmaktadır. Bu hasar geri dönüşümsüzdür, doğumdan sonra normal diyet erişkinlerin uygun insülin cevabına sahip olmasını sağlamaz. Bu yüzden kalıcı endokrin fonksiyonlarda bozulma, fetusun beslenme yetersizliği sonuçlarından biridir (222).

SGA bebeklerden özellikle ilk aylarda büyümeyi yakalayan kızlarda ergenlikte erken pübarş v menarşın olduğu görülmüştür (223). SGA bebeklerin erişkin döneminde, endokrin organlarında (meme, testis, over, prostat) kanser sıklığında artış görülmüştür (224).

SGA bebeklerde hormonal değişiklikler ile tiroid hormon fonksiyonlarında azalma ve büyüme hormonu seviyesinde azalma görülebilir (224). ST4 ve ST3, tirotropin seviyeleri, tiroid reseptör oluşumu azalmıştır (225,226).

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 2006-31 Aralık 2008 tarihleri arasında doğmuş, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı II. ve III. Düzey Yenidoğan Ünitelerinde izlenmiş ve taburculuk sonrasında düzenli olarak poliklinik kontrolleri yapılmış olan 101 SGA bebek çalışmaya alındı. Gestasyon yaşı, son adet tarihi ve Ballard skorlamasına göre belirlendi. Doğum ağırlığı, Lubchenco eğrilerine göre 10. persantil altında kalan SGA bebeklerin, büyümeyi yakalaması ve morbiditeleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınan 101 bebeğin dosyalarından ebeveyn bilgileri (anne yaşı, eğitimi ve mesleği, akraba evliliği), antenatal maternal hastalık öyküsü, ilaç kullanımı, sigara kullanımı, gestasyonel diyabet, preeklampsi, oligohidramnios, antenatal vitamin kullanımı, SGA bebek doğurma, tekrarlayan düşük, ölü doğum öyküsü, gebeliğe ait bilgiler (çoğul gebelik, yardımcı üreme tekniği kullanımı, erken membran rüptürü, plasenta anomalisi), doğum bilgileri (doğum şekli, gestasyon yaşı, doğum tartısı, doğum boyu, doğum baş çevresi, APGAR skoru), neonatal dönem bilgileri (TTN, RDS, BPD, NEK, sepsis, mekonyumlu doğum, hiperbilirubinemi, intraventriküler kanama, anemi, nefrokalsinoz, polisitemi, hipoglisemi, hiperglisemi, konjenital kalp hastalığı, persistan pulmoner hipertansiyon, göz bulguları ve retinopati takibi, nörolojik sekel, yenidoğan konvülziyonu, metabolik hastalık şüphesi, hipotiroidi, hipokortizolemi, işitme bozukluğu, kromozomal sendrom, kronik hastalık varlığı), beslenme öyküsü (anne sütü, formüla, anne sütü güçlendiricisi), büyüme izlemi (düzeltilmiş 6.ay, 1.yaş ve 2. yaş boy, kilo, baş çevresi), kaç yaşında büyümeyi yakalama yaptığı, simetrik ya da asimetrik tip SGA varlığı oluşturulmuş formlara aktarıldı. Düzeltilmiş yaştaki boy ve kilo ölçümlerinin, Türk çocukları için oluşturulmuş değerler ile standart sapma skorları (SDS) hesaplandı.

Hastalar gestasyon haftalarına göre ; <32 hafta, 32 0/7-33 6/7 hafta, 34 0/7-36 6/7 hf arası, \geq 37 hf olmak üzere gruplara ayrıldı.

Büyümeyi yakalama zamanı \leq 6 ay, 7-12 ay, 13-18 ay, 19-24 ay olarak sınıflandırıldı.

Büyümeyi yakalayan ve yakalamayan grupların özellikleri karşılaştırıldı.

SGA bebekler taburculuk sonrasında, Çocuk Nörolojisi Polikliniği ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Polikliniğinden izlendiler. Kognitif, dil ya da motor alanda gelişim geriliği olanlar, dosyalardan edinilen fizik muayene bilgileri ve yapılmış Denver testi sonuçlarıyla değerlendirildi. Belirgin nörolojik sekeli olanların bilgileri formlara aktarıldı.

Olguların ebeveynlerine, poliklinik ve hastane yatış dosyalarından elde edilen telefon numaraları aracılığı ile ulaşıldı. Hastaların ebeveynlerinin boyları ölçülerek hedef boyları hesaplandı.

Anne mesleği çalışmayan (ev kadını) ve çalışan (işçi/memur, yüksek okul mezunu çalışan) olmasına göre gruplandırıldı. Annenin eğitim düzeyi ve mesleğinin büyüme özelliklerine etkisi incelendi. Aile bireylerinin eğitimi, mesleği ve yıllık gelirinden oluşan sosyoekonomik durum skorlaması ailelerden alınan yetersiz bilgiler nedeniyle yapılamadı.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Kikare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.2 ETİK KURUL ONAYI

Bu tez çalışması, İTF etik kurulu tarafından 22.07.2011 tarihinde alınan kararlar ile etik açıdan uygun görüldü ve onaylandı.(dosya no:2011/814-573)

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde; 2006, 2007, 2008 yıllarında sırasıyla 1525, 2053, 2396; toplamda 5974 canlı bebek doğmuştu. Çalışmamızda doğum ağırlığı gestasyon haftasına göre düşük olan bebeklerden, postnatal morbiditeleri nedeniyle yenidoğan ünitesinde izlenmiş ve taburculuktan sonra da riskli yenidoğan polikliniğinden takip edilmiş 101 bebek değerlendirildi; 7 bebek sendrom, kromozomal hastalık ya da kronik hastalık nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 94 bebeğin 48'i kız (%51.1), 46'sı erkekti (%48.9). Gestasyon yaşı ortalama 32.8 ± 3.2 (medyan:33.5, aralık: 24.8-38.5) haftaydı. Olguların 86'sı (%91.5) sezaryen ile, 8'i (%8.5) normal spontan doğum ile doğmuştu; 65'i simetrik SGA (%69.1), 29'u asimetrik SGA (%30.9) idi. Çalışmadaki olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1'de, demografik özellikleri Tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.1. : Olguların tanımlayıcı özellikleri

	Sayı (%)
Kız / Erkek	48 (51.1) / 46 (48.9)
Simetrik / Asimetrik	65 (69.1) / 29 (30.9)
Term	11 (11.8)
Preterm	83 (88.2)
<32 hf *	35 (37.2) *
32 0/7- 33 6/7 hf *	16 (17) *
34 0/7- 36 6/7 hf *	32 (34) *

* Preterm bebeklerin yüzdesi, tüm gruptaki olgu sayısına göre belirlendi.

Tablo 4.2: Tüm grubun demografik veriler tablosu

Anne ve babaya ait bilgiler	Ortalama ± SS (aralık-medyan)
Anne yaşı (yıl)	29.2 ± 6.4 (15-49, medyan:29)
Anne boyu (cm)	161.0 ± 6.5 (145-177, medyan:160)
Baba boyu (cm)	173.1 ± 7.5 (160-191, medyan:171.5)
Natal bilgiler	
Doğum haftası	32.8 ± 3.2 (24.8-38.5, medyan:33.5)
Doğum ağırlığı (gr)	1235 ± 430 (496-2400, medyan:1182)
Doğum boyu (cm)	38 ± 3.8 (28-47, medyan:38)
Doğum baş çevresi (cm)	28 ± 3.0 (21-36, medyan:28)
Maternal risk faktörleri	N (%)
≤18 yaş	4 (4.3)
>35 yaş	22 (23.4)
Preeklampsi	42 (44.7)
Gestasyonel hipertansiyon	5 (5.3)
Kronik hastalık*	17 (18.1)
Gestasyonel DM	5 (5.3)
Uteroplental yetersizlik**	24 (25.5)
Sigara kullanımı	4 (4.3)
Gebelikte ilaç kullanımı ***	10 (10.6)
Çoğul gebelik	21 (22.3)
SGA bebek doğurma öyküsü	32 (34)
Postnatal morbiditeler	N (%)
TTN	33 (35.1)
RDS	20 (21.2)
BPD	8 (8.5)
Sepsis****	49 (52.1)
NEK Evre 3-4	5 (5.3)
İVK Evre 3-4	8 (8.5)
ROP	12 (12.8)
Endokrin bozukluk *****	21 (22.3)
Nefrokalsinozis	16 (17)

*Kronik hastalıklar:

- Romatizmal hastalık (n:5): Romatoid artrit (n:2), skleroderma (n:1) ve FMF (Familial Meditteranean Fever-Ailevi Akdeniz Ateşi) (n:2)
- Kronik böbrek yetersizliği (n:2)
- Kalp hastalığı (n:3): Nonobstruktif kardiyomiyopati (n:1), Wolf Parkinson White (WPW) (n:1)
- Diyabetes mellitus (n:2)
- Hipertiroidi, disritmi ve kronik hipertansiyon (n:1)
- Gestasyonel psödötümör serebri (n:1)
- Anemi (n:4)

** Antenatal Doppler ultrasonografi bulgularına göre plasental yetersizlik

*** Antihipertansifler, antienflamatuvarlar, steroid ve diazomid.

**** Hemokültür pozitif kesin sepsis n:9, diğerleri klinik sepsis/ sepsis şüphesi n:40.

***** Olguların %22.3'ünde saptanan endokrin bozukluk (Hipotiroidi: %17 ve hipokortizolemi: %5.3), SGA olmalarından çok preterm olmalarına bağlı görülen hipotalamo- hipofizer aksın immatürasyonuna, preterm hipotiroidisine bağlıydı. Olgular erken tanı ile düzenli tedavilerini almışlardı ve taburculuktan sonra Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı polikliniğinden izlenmişlerdi.

Erken neonatal morbiditeler

SGA bebeklerin postnatal erken dönemde yaşadıkları morbiditelerden büyümeyi negatif yönde etkileyebilecek BPD, evre 3-4 NEK, evre 3-4 İVK gibi majör morbiditelerle ilgili istatistik değerlendirme yapıldı. Diğer morbiditelerin tek başına direk büyüme üzerine etkileri olmadığından, sadece sayısal oranları Tablo 4.3'te gösterildi. Kan değişimine sebep olacak kadar yüksek bilirubinli bebek olmadığından ya da parsiyel kan değişimi yapılan polisitemik bebekler olmadığından bu tür morbiditelerin istatistiksel değerlendirmesi yapılmadı. Hipoglisemi görülen 33 bebekten sadece 3'ünde kalıcı hipoglisemi gözlemlendi ve Çocuk Endokrinolojisi Polikliniği'nden izlemine devam edildi.

Tablo 4.3: SGA bebeklerdeki postnatal morbiditelerin oranları

Morbiditeler	N (%)
Hiperbilirubinemi	82(87.2)
Anemi	39(41.4)
Polisitemi	3(3.1)
Hipoglisemi, hiperglisemi	33/2 (35.1/ 2.1)
NEK evre1-2	16(17)
IVK evre1-2	16(17)
Yenidoğan konvülziyonu	6 (6.3)
Kalp hastalığı	15(15.9)
Metabolik hastalık şüphesi	5 (5.3)
Majör nörolojik sekel	13(13.8)
Mekonyumlu doğum	5(5.3)

Çalışmadaki olgular doğumdaki gestasyon haftalarına göre 4 gruba ayrıldı:

- Grup 1:<32hf,
- Grup 2: 32 0/7- 33 6/7 hf,
- Grup 3: 34 0/7- 36 6/7 hf,
- Grup 4: \geq 37 hf oluştu.

Gestasyon haftasına göre olguların antropometrik ölçümleri Tablo 4.4’de, erken neonatal morbiditeleri Tablo 4.5’de görülmektedir.

Tablo 4.4: Gestasyon haftasına göre olguların doğumdaki antropometrik ölçümleri

	Tüm grup (24 ^{6/7} - 38 ^{4/7})	Grup1 <32	Grup2 32 ^{0/7} - 33 ^{6/7}	Grup3 34 ^{0/7} - 36 ^{6/7}	Grup4 ≥37
N (%)	94 (100)	35 (37.2)	16 (17)	32 (34)	11 (11.8)
Ağırlık (gr) *	1235 ± 430 (496-2400)	836 ± 185 (496-1170)	1198 ± 128 (1020- 1400)	1414 ± 238 (800-1900)	2058 ± 300 (1330-2400)
Boy (cm)*	38.0 ± 3.8 (28-47)	34.4 ±3.0 (28-40)	38.0 ± 1.7 (34-41)	39.7 ± 3.0 (32-45)	43.3 ± 2.2 (39-47)
Baş çv. (cm)*	27.8 ± 3 (21.5-36)	25.1 ± 2.2 (21.5-30)	28.0 ± 1.3 (26-31)	29.3 ± 2.0 (26-36)	31.5 ± 1.6 (28.5-34)

*Ortalama ± SS (aralık)

Tablo 4.5: Olguların, erken neonatal morbiditelerinin gestasyon haftası gruplarına göre dağılımı

	Gestasyon haftasına göre gruplar					
	Tüm grup N:94 (%)	Grup1 N:35 (%)	Grup2 N:16 (%)	Grup3 N:32 (%)	Grup4 N:11 (%)	P
TTN	33 (35.1)	10 (28.5)	10 (62.5)	10 (31.2)	3 (27.2)	0.092
RDS	20 (21.2)	18 (51.4)	0 (0)	2 (6.2)	0(0)	0.000
BPD	8 (8.5)	8 (22.8)	0(0)	0(0)	0(0)	0.002
Kesin sepsis / sepsis şüphesi	9/40 (9.5/42.5)	9/ 21 (25.7/60)	0/ 7 (0/43.7)	0/ 10 (0/31.2)	0/2 (0/18)	0.003
NEK Evre 3-4	5 (5.3)	1 (2.8)	0(0)	3(9.3)	1 (9)	0.780
İVK Evre 3-4	8(8.5)	5 (14.2)	0(0)	3 (9.3)	0(0)	0.154
ROP	12 (12.7)	10(28.5)	1 (6.2)	1 (3.1)	0(0)	0.005
Endokrin bozukluk	21 (22.3)	18(51.4)	0(0)	3 (9.3)	0(0)	0.000
Nefrokalsinozis	16 (17)	9 (25.7)	3 (18.7)	3 (9.3)	1(9)	0.293

Olguların büyüme özellikleri

Tüm gruptaki 94 bebekten, 76'sı tartıda, 81'i boyda büyüme ilk 2 yaşta yakalamıştı. Tartıda büyüme yakalama, ortalama 6.5 ± 6.7 ayda (medyan:3.ay) , boyda büyüme yakalama 6.5 ± 6.3 ayda (medyan:3. ay) olmuştu.

Tablo 4.6: Boy ve tartı özelliklerine göre ilk 2 yaşta büyüme yakalama

	Büyüme yakalayan n(%)	Büyüme yakalama zamanı Ort \pm SS (medyan)
Tartı	76 (80.9)	6.5 ± 6.7 ay (medyan:3)
Boy	81 (86.1)	6.5 ± 6.3 ay (medyan:3)

İki yaşında boy ve tartısı, 75.persantil üzerinde olan 8 bebek vardı.

Baş çevreleri ölçümlerine göre büyüme yakalama sonuçları, Tablo 4.7'de gösterilmektedir.

Tablo 4.7: Baş çevresinde ilk 2 yaşta büyüme yakalama sonuçları

	Baş çevresinde büyüme yakalama		
	Var	Yok (<10p.)	
	n (%)	3-10p	<3p.
6.ay	58 (61.7)	22 (23.4)	14 (14.8)
1 yaş	60 (63.8)	21(22.3)	13 (13.8)
2 yaş	68 (72.3)	16 (17)	10 (10.6)

İlk 2 yaşında, olguların %72.3'ü baş çevresinde büyüme yakalamıştı. İlk 2 yaşında büyüme yakalayamayan 18 bebeğin, 10'unun baş çevresi 3. persantil altında, 8'inin baş çevresi 3-10 persantil arasında kalmıştı.

İlk 6 ayda tartıda büyüme yakalayan 56 bebeğin hepsi, baş çevresinde de büyüme yakalamıştı. İlk 12 ayda tartıda büyüme yakalayan 64 bebekten, 60'ının baş çevresi 10. persantili yakalamıştı.

Tartı ve boy büyümeleri ortalama aynı zamanda gerçekleştiğinden, bundan sonraki bulgu ve istatistikler tartıda büyüme yapan bebeklerin sonuçlarına göre gerçekleştirildi.

Tablo 4.8: İlk 2 yaşta tartıda büyüme yakalayan grubun, büyüme yakalama zamanına göre gruplandırılması

Büyüme yakalama zamanı	N (%)
≤6 ay	56 (73.6)
7-12 ay	8(10.5)
13-18 ay	4 (5.3)
19-24 ay	8 (10.5)
Toplam	76 (%100)

Tablo 4.9: İlk 2 yaşta büyüme yakalayan ve yakalayamayan olguların tanımlayıcı özellikleri

	Büyüme yakalama		P
	Var (n:76)	Yok (n:18)	
Doğum haftası	33.1 ± 3.2	32.0 ± 3.3	0.160
Doğum ağırlığı (gr)	1289 ± 444	1007 ± 276	0.018
Doğum boyu (cm)	38.3 ± 4	36.3 ± 3.3	0.044
Doğum baş çevresi (cm)	28 ± 3.0	26.7 ± 2.5	0.102
Anne boyu (cm)	162.4 ± 7.6	159.4± 4.7	0.139
Baba boyu (cm)	175.6± 8.8	169± 6.4	0.080
Cinsiyet	n (%)	n (%)	0.532
	Kız n:48	8 (16.7)	
	Erkek n:46	10 (21.7)	

Kız bebeklerde, büyüme yakalama 5.3 ± 5.5 (medyan:3) ayda, erkek bebeklerde, 7.7 ± 7.8 (medyan:5) ayda olmuştu ve erkeklerin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kızlardan daha geç büyüme yakaladığı saptandı (p:0.079).

Preterm ve term bebeklerin büyüme yakalama özellikleri, Tablo 4.10 ve 4.11’de görülmektedir.

Tablo 4.10: Preterm ve term bebeklerde ilk 2 yaşta büyüme yakalamanın karşılaştırılması

	preterm (n:83) n (%)	term (n:11) n (%)	P
Büyüme yakalama	65 (78.3)	11 (100)	0.116
BY yaşı (ay)	7.0± 7.1 medyan:4	3.5 ± 3.0 medyan:3	0.150
1-12 ay	53 (81.5)	11 (100)	0.351
13-24 ay	12 (18.5)	0 (0)	

Tablo 4.11: Gestasyon haftasına göre preterm bebeklerin büyüme yakalama zamanı

		Büyüme yakalama zamanı (ay) n (%)				P
		≤6	7–12	13–18	19–24	
GH	<32hf (n:35)	15 (42.8)	4 (11.4)	3 (8.5)	3 (8.5)	0.506
	32-33 ^{6/7} hf (n:16)	10 (62.5)	2 (12.5)	0 (0)	2 (12.5)	
	34-37hf (n:32)	21 (65.6)	1 (3.1)	1 (3.1)	3 (9.3)	
Toplam		46	7	4	8	

Tablo 4.12: Simetrik ve asimetrik SGA bebeklerin büyüme yakalama oranları ve zamanının karşılaştırılması

	simetrik SGA (n:65) ort ± SS / n (%)	Asimetrik SGA (n:29) ort ± SS / n (%)	p
Büyüme yakalama			
var	53 (81.5)	23 (79.3)	0.800
yok	12 (18.5)	6 (20.7)	
BY yaşı (ay)	7.6 ± 7.4 (medyan:5)	4.0 ± 4.0 (medyan:3)	0.037
BY yaşı			0.156
1-12 ay	43 (81.1)	22 (95.6)	
13-24ay	10 (18.8)	1 (4.4)	

Olguların büyüme yakalamasını etkileyebilecek erken neonatal morbiditeleri, Tablo 4.13'de gösterildi.

Tablo 4.13: Erken neonatal morbiditelerin, ilk 2 yaşta büyüme yakalama (BY) üzerine etkisi

	BY var n:76(%)	BY yok n:18 (%)	P
RDS (n:20)	15 (19.7)	5(27.7)	0.420
BPD (n:8)	5 (6.5)	3(16.6)	0.168
NEK evre 3-4 (n:5)	4 (5.2)	1(5.5)	*
İVK evre 3-4 (n:8)	7 (9.2)	1(5.5)	0.211
Endokrin bozukluk (n:21)	18(23.6)	3(16.6)	0.862
Sepsis (n:49)	36(47.3)	13(72.2)	0.058
ROP (n:12)	8(10.5)	4(22.2)	0.181

* Hasta sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.14: Gestasyon haftası gruplarına göre 6ay, 1 ve 2 yaşındaki tartı ve boy SDS skorları

Tartı	Gestasyon yaşına göre gruplar				P	Tüm grup
	Grup1 N:35	Grup2 N:16	Grup3 N:32	Grup4 N:11		
6.ay tartı*	-2.0 ± 1.2 (-4.63/+0.08)	-1.76 ± 1.2 (-3.75/+1.0)	-1.6 ± 1.0 (-3.57/+1.0)	-1.3 ± 1.61 (-4.08/+0.60)	0.512	-1.75 ± 1.21
1yaş tartı*	-1.6 ± 1.1 (-4.69/+0.67)	-1,31 ± 1.2 (-3.50/+0.67)	-1.3 ± 1.19 (-4.11/+1.29)	-1.12 ± 1.68 (-2.39/+0.92)	0.537	-1.42 ± 1.36
2yaş tartı*	-1.3 ± 1.2 (-3.42/+1.38)	-1,08 ± 0.8 (-2.90/+0.52)	-1.3± 1.18 (-4.30/+1.30)	-0.96± 1.3 (-2.79/+0.44)	0.151	-1.23 ± 1.18
	Gestasyon yaşına göre gruplar					
Boy	Grup1	Grup2	Grup3	Grup4	P	Tüm grup
6.ay boy*	-1.86 ± 1.0 (-3.19/-1.13)	-1.72 ± 1.1 (-4.0/+0.93)	-1.74 ± 1.0 (-4.07/+0.56)	-1.33 ± 1.26 (-4.07/+0.33)	0.685	-1.73 ± 1.0
1 yaş boy*	-1.60 ± 1.1 (-3.8/-0.03)	-1.34 ± 0.82 (-4.02/+0.60)	-1.36 ± 1.0 (-3.1/+0.63)	-1.17 ± 1.21 (-3.84/+0.63)	0.507	-1.42 ± 1.0
2 yaş boy*	-1.12 ± 1.0 (-1.95/+1.07)	-1.12 ± 0.98 (-2.80/+0.50)	-1.14 ± 1.0 (-3.17/+1.78)	-0.85 ± 1.34 (-3.4/+0.8)	0.732	-1.09 ± 1.1

* Ortalama ± SS(aralık)

Anneye ait özellikler

Anne yaşı ortalaması 29.3 ± 6.3 yaş (15-49) idi. Büyüme yakalama zamanına göre yapılmış korelasyonda anne yaşı ile büyüme yakalama arasında ($r:0,082$, $p:0,487$) anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4.15: Anne yaşı, mesleği ve eğitiminin büyüme yakalamaya etkisi

		BY var (%)	BY yok (%)	
Anne yaşı (ort.)		29.1 ± 6.4	29.9 ± 6.9	0.479
Anne mesleği	Çalışan n:36	29 (80.5)	7 (19.4)	0.739
	Çalışmayan n:58	48 (82.7)	10 (17.2)	
Anne eğitimi	İlkokul n:43	36 (83.7)	7(16.3)	0.650
	Orta-lise n:32	26 (81.2)	6(18.8)	
	Yüksek n:19	14(73.6)	5(26.4)	

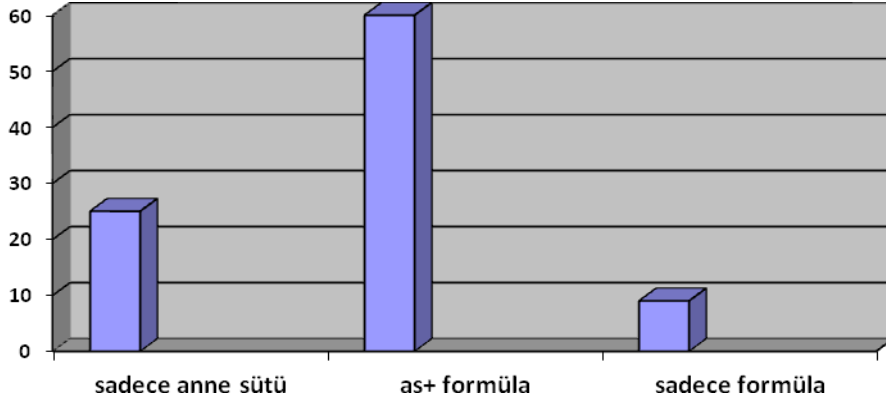
Anne baba arasında akraba evliliği olması (n:14), annenin kronik hastalıkları (n:17), gebelikte sigara içicisi olması (n:5), gebelikte preeklampsi (n:42) geçirmesinin büyüme yakalama ile anlamlı ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$).

Beslenme özellikleri

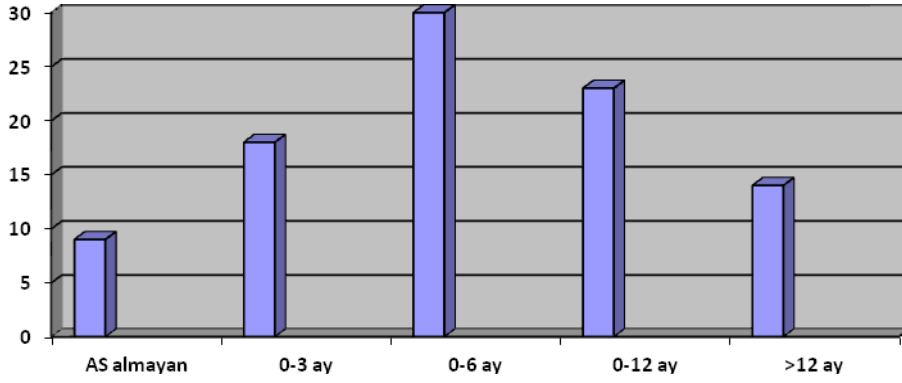
Olguların taburcu olduktan sonraki beslenme özellikleri kaydedildi. İlk 6 ayda anne sütü ya da formüle ile beslenme özellikleri şekil 4.1’de, anne sütü alma süreleri şekil 4.2’de gösterildi.

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinden taburcu olduktan sonra anne sütü güçlendiricisi alan sadece 4 bebek vardı.

Beslenme özelliklerinin büyüme yakalamaya ve zamanına etkisi tablo 4.15 ve 4.16’da gösterildi.



Şekil 4.1: Olguların formüla ve anne sütü alımlarına göre ilk 6 aydaki beslenme özellikleri



Şekil 4.2: Olguların anne sütü alma süreleri

Tablo4.16: Beslenme şekline göre büyümeyi yakalamamanın karşılaştırılması

		Büyümeyi yakalama		P
		Var n (%)	Yok n(%)	
Beslenme	sadece anne sütü (n:25)	19 (76)	6 (24)	0.560
	AS ve formüla (n:60)	51 (85)	9 (15)	
	Sadece formüla (n:9)	6 (66.6)	3 (33.4)	
Toplam	n:94	76	18	

Tablo 4.17: Büyüme yakalama zamanına göre olguların beslenme özellikleri

	Beslenme şekli			Toplam
	Formüla+ AS	Sadece anne sütü	Sadece formüla	
BY zamanı ≤6	34 (66.6)	17 (89.4)	5 (83.3)	56
7-12	7 (13.8)	0(0)	1(16.7)	8
13-18	3(5.9)	1(5.3)	0(0)	4
19-24	7(13.7)	1(5.3)	0(0)	8
Toplam	51	19	6	76

Tablo 4.18: Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerle, diğer bebeklerin büyüme yakalama zamanının karşılaştırılması

	Beslenme	BY zamanı Ort± SS	P
Tartıda BY	Sadece AS (n:19)	6.3± 7.8	0.946
	Formüla ve AS+ Formüla (n:57)	6.4± 6.4	
Boyda BY	Sadece AS (n:19)	3.0± 1.6	0.016
	Formüla ve AS+ Formüla(n:57)	6.4± 5.6	

Bir yaşa kadar sadece anne sütü alan grupta, büyüme yakalama ortalama 2.9 ayda olmuştu. Sadece formüla ile beslenenlerle, en az 6 ay anne sütü alan grup karşılaştırıldığında 2 yaş boy, kilo ve baş çevresi ölçümleri benzerdi, 6. ay boy ve tartı SDS skorlarında tartıda istatistiksel olarak çok anlamlı olmasa da fark saptanmıştı.

ÇOKLU REGRESYON ANALİZİ

SGA doğan bebeklerde büyüme gecikmesine sebep olabilecek etiyolojik faktörler tekli değişken analiz ile değerlendirildi. (Preterm olması, <32 hf doğması, morbiditeler: RDS, BPD, NEK evre 3-4, İVK evre 3-4, ROP, sepsis, endokrin bozukluk)

Büyüme 6 ay öncesinde yakalayanlar ile yakalayamayanların karşılaştırıldığı tek değişkenli analizlerde büyüme anlamlı etkisi bulunan preterm olmak multivariate lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; preterm olanlarda term olanlara göre büyümenin 6 ay sonrasına gecikmesi 6.91 kat fazla, büyüme yakalamanın 1 yaş sonrasına gecikmesi preterm olanlarda term olanlara göre 4.79 kat fazla saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.19 ve Tablo 4.20).

Tablo 4.19: Büyüme 6 aydan sonraya gecikmesi üzerine risk faktörlerinin etkisi

	OR*	%95 GA**	P
term ↑	1.00		
preterm	6.91	0.84-56.92	0.073

↑: referans grup *Odd's ratio: olasılık oranı ** GA: güven aralığı

Büyüme 1 yaş öncesinde yakalayanlar ile yakalayamayanların karşılaştırıldığı tek değişkenli analizlerde büyüme anlamlı etkisi bulunan preterm, endokrin bozukluk ve ROP varlığı multivariate lojistik regresyon analizi ile incelendiğinde; büyüme yakalamanın 1 yaş sonrasına gecikmesi endokrin bozukluğu olanlarda olmayanlara göre 2.38 kat fazla, ROP olanlarda ROP olmayanlara göre 2.52 kat fazla idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.19).

Tablo 4.20: Büyüme 1 yaş sonrasına gecikmesi üzerine risk faktörlerinin etkisi

	OR*	%95 GA**	P
term ↑	1.00		
preterm	4.79	0.58 - 39.82	0.147
endokrin bozukluk yok ↑	1.00		
endokrin bozukluk var	2.38	0.77 - 7.37	0.133
ROP yok ↑	1.00		
ROP var	2.52	0.69 - 9.21	0.162

↑: referans grup *Odd's ratio: olasılık oranı ** GA: güven aralığı

KORELASYONLAR

Çalışma grubunun sayısal verilerinin birbiriyle bağlantısı, Tablo 4.21 ve Tablo 4.22’de gösterilmektedir.

Tablo 4.21: Tüm çalışma grubunun genetik boyunun, büyümeye etkisi

		anne boy	baba boy	hedef boy
6.ay tartı SDS	R	0.141	-0.019	-0.164
	P	0.313	0.894	0.242
6.ay boy SDS	R	0.378	0.261	0.031
	P	0.006**	0.065	0.830
1 yaş tartı SDS	R	0.207	0.260	0.003
	P	0.138	0.060	0.982
1 yaş boy SDS	R	0.284	0.303	0.078
	P	0.044*	0.031*	0.588
2 yaş tartı SDS	R	0.241	0.139	-0.046
	P	0.082	0.321	0.741
2 yaş boy SDS	R	0.189	0.228	0.172
	P	0.184	0.107	0.229

Bu tablo ile tüm çalışma grubunun verileri ele alındığında anne boyunun 6. ay ve 1. yıl boy SDS skoru ile pozitif korele olduğu, baba boyunun da 1. yıl boy SDS skoru ile pozitif korele olduğu görüldü (Tablo 4.21).

0.25-0.50 zayıf-orta derecede ilişki

0.50-0.75 iyi derecede ilişki

0.75-1.00 çok iyi derecede ilişki

Tablo 4.22: Doğum haftası, tartı, boy ve baş çevresinin büyüme etkisi

		Büyüme yakalama zamanı	2 yaş tartı SDS	2 yaş boy SDS	2 yaş baş çevresi (cm)
Doğum haftası	R	-0.226(*)	0.095	0.043	0.190
	P	0.047	0.380	0.693	0.084
Doğum tartısı	R	-0.386(*)	0.157	0.104	0.191
	P	0.000	0.118	0.308	0.060
Doğum boyu	R	-0.487(*)	0.183	0.218(*)	0.247(*)
	P	0.000	0.068	0.030	0.014
Doğum başçevresi	R	-0.340(*)	0.165	0.083	0.208(*)
	P	0.002	0.103	0.417	0.042

Bu tablo ile doğum boyunun iki yaştaki boy ve baş çevresi ile pozitif olarak korele olduğu ($r:0,218$, $p:0,030$; $r:0,247$, $p:0,014$), ayrıca doğum baş çevresinin 2 yaş baş çevresi ile pozitif olarak korele olduğu ($r:0,208$, $p:0,042$) görülüyordu. Doğum haftası azaldıkça da büyüme yakalama zamanının geciktiği saptandı ($r:-0,226$).

5. TARTIŞMA

İntrauterin ortamda genetik yapı, maternal ve plasental faktörler gibi birçok nedenle büyüme kısıtlılığı yaşayan fetusun, doğum sonrası erken neonatal dönemde ve erişkin yaşamında önemli sorunları olmaktadır. Ayrıca intrauterin büyüme kısıtlılığı, prematürelikten sonra en önemli perinatal ve neonatal ölüm nedenidir. Kronik hipoksi, perinatal asfiksi, solunum sorunları, konjenital anomaliler IUGR olan bebeklerde mortaliteyi arttıran en önemli sebeplerdir (50,227). Term SGA bebeklerde, 50. persantil ile karşılaştırınca perinatal mortalite riski 5-30 kat artmaktadır (228).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre preterm bebek oranı %9.6, SGA bebek oranı %23.8'dir. Özellikle de gelişmekte olan ülkelerde, yüksek oranlarda görülen SGA bebekler önemli bir sağlık sorunudur. Hipoperfüzyonun neden olduğu doku ve organ düzeyindeki etkilenmelerle nörogelişimsel prognoz etkilenebilir, gelişen neonatal morbiditelerin etkisiyle de büyüme gecikebilir. İntrauterin dönemde başlayan ve doğum sonrasında devam eden insülin duyarlılığı nedeniyle erişkin dönemde yüksek sistolik kan basıncı (4,5), ateroskleroza sekonder artmış kardiyovasküler mortalite (6), serebrovasküler hastalık, plazma kortizol seviyelerinde yükselme (7), glukoz intoleransı, hiperinsülinizm, tip 2 diyabet (8, 9, 10) metabolik sendrom, prematür pubarş ve overyen hiperandrojenizm (11) gibi önemli sorunlar görülebilir.

Cochrane veri tabanındaki bir değerlendirmede, Doppler ultrasonografinin kullanımıyla, IUGR ve yüksek riskli gebeliklerin erken tanınabildiği, perinatal mortalitenin %29 oranında azaldığı, antepartum ve intrapartum ölü doğumların da %20 oranında gerilediği bildirilmiştir (229,230).

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Neonatoloji Bilim Dalı bünyesinde 2006- 2008 yılları arasında doğan ve gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığı olan 94 yenidoğan bebeğin, poliklinik dosyalarından ve hastane verilerinden yararlanılarak 2 yıllık büyüme özellikleri takip edildi. SGA bebeklerin, düzeltilmiş 2 yaştaki somatik büyüme özelliklerine etki eden prenatal, natal ve postnatal risk faktörleri incelendi.

Çalışmamızda, neonatal sorunları nedeniyle yatırılarak tedavi görmüş bebekler izlendiğinden, term SGA bebek sayısı (n:11, %11.8) düşük, preterm bebek sayısı yüksek (n:83, %88.2) oranlardaydı. Tüm bebeklerin %37.3'ü aşırı preterm, %17'si erken preterm, %34'ü geç preterm bebeklerden oluşmaktaydı.

Genetik ve etnik sebepler nedeniyle yapısal küçük doğan SGA bebeklerin, tüm SGA bebeklerin %30'nu oluşturduğu bilinmektedir. Yapısal küçük doğan simetrik SGA bebekler dışında, SGA bebeklerin çoğu plasental yetersizliğe bağlı son trimesterde etkilenen asimetrik tip SGA bebeklerdir. Amerika'da yapılan geniş çaplı bir çalışmada, yenidoğan 16,517,781 bebeğin %10.5'i SGA; bu bebeklerin %8.4'ü term SGA, %1.2'si preterm SGA, %0.9'u postterm SGA bebeklerden oluşmaktaydı (163). Bu sonuçlar SGA bebeklerin çoğunun term olduğunu göstermektedir.

Literatürde cinsiyet farklılığının SGA doğmaya belirgin etkisi saptanmasa da (163,195), bazı yayınlarda kızların erkeklerden daha küçük doğduğu ve kız cinsiyetin IUGR için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (241). Bizim çalışmamızda kız (n:48) ve erkek (n:46) olgu sayıları benzerdi. Cinsiyetin IUGR'a sebep olmada anlamlı etkisi saptanmadı.

Almanya'da, 2000 gr altında doğan SGA bebeklerde sezaryen ile doğum %75, AGA bebeklerde %54 oranında saptanmıştır (152). Kore'de, preterm bebeklerde 2008 yılında sezaryen ile doğum oranı AGA grupta %76, doğum ağırlığı 3-10 persantil arasında kalan grupta % 84, doğum ağırlığı <3.persantil olan grupta % 98 oranında saptanmıştır (232).

Bizim çalışmamızda sezaryen ile doğanlar %91.5, normal spontan doğum ile doğanlar % 8.5 oranındaydı. Diğer çalışmalara göre artmış sezaryen oranı, çoğunun fetal distress nedeniyle acil sezaryena alınmasıyla ilişkilidir.

Çeşitli çalışmalarda, intrauterin büyüme kısıtlılığının nedenlerinden plasental yetersizlik yaklaşık %40-60, fetal sebepler (konjenital anomali, sendrom vb.) %10, maternal ailesel sebeplere, etnik kökene bağlı küçük doğma %30 oranında bildirilmiştir (233,234).

Hastanemiz komplike obstetrik vakaların sevk edildiği üçüncü düzey bir merkez olduğundan ve kronik hastalıklar nedeniyle izlenen annelerin sayısı yüksek olduğundan IUGR etiyojileri genel topluma göre daha farklıydı. Preeklampsi %44.7, gestasyonel hipertansiyon %5.3, ileri anne yaşı %23.4, Doppler ile tespit edilmiş plasental yetersizlik %25.5, annede kronik hastalık %18.1, çoğul gebelik %22.3, SGA bebek doğurma öyküsü olan anne %34 oranlarındaydı.

Cosmi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 241 SGA bebek antenatal dönemden erken neonatal döneme kadar izlenmiştir. Antenatal dönemde umbilikal arterde ters diyastolik akım saptanması; İVK ve NEK ile ilişkili, duktus venozusta akımın kaybolması; RDS, İVK, NEK, PVL, fetal ve neonatal ölüm ile bağlantılı bulunmuştur (235). Dopplerde ağır plasental yetersizlik bulgularının saptanması, büyümeyi etkileyen morbiditelerin gelişebileceğini erken dönemde öngörmüştür.

Gebelikte gelişen hipertansif hastalıklar nedeniyle erken doğum ve SGA bebekler görülebilir. Avustralya’da 17, 855 hiç doğurmamış gebenin alındığı bir çalışmada, gestasyonel hipertansiyon %7.6, preeklampsi %2.9, SGA bebek %10.3 oranında saptanmıştır. SGA bebeklerin % 85’i 37 haftadan sonra doğmuştur. Preeklamptik anne bebeklerinin %62’si ve gestasyonel hipertansiyonlu anne bebeklerinin % 90’ı term SGA olarak doğmuştur (236). Türkiye’de yapılan bir çalışmada, IUGR saptanan gebeliklerde, %29 gestasyonel hipertansiyonun eşlik ettiği görülmüştür (237). Bizim çalışmamızda, annelerde preeklampsi dahil edildiğinde gebelikte gelişen hipertansif hastalık % 49.7 oranıyla oldukça yüksek bulunmuştu.

DSÖ verilerine göre; gelişmiş ülkelerdeki kadınların yaklaşık %20’si sigara içerken, gelişmekte olan ülkelerde kadınların yaklaşık %9’u sigara içmektedir. Sigara için annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı; doğumdan önceki yetersiz büyümeye, erken doğuma veya her ikisinin birlikteliğine bağlı olarak gelişebilir. Amerika’da yapılan bir çalışmada, SGA bebeklerin annelerinde gebelikte sigara içimi %19.7 oranında, SGA olmayan bebeklerin annelerinde %10.4 oranında saptanmıştı. SGA doğum sıklığı, 20 yaş altındaki gebelerde artmış bulunmuştu (%12.8’e karşı %18.7) (163). Türkiye’de yapılmış bir çalışmada, term SGA doğan bebeklerin annelerinde, gebelikte sigara içimi %7.7 oranında bulunmuştu (238). Gebelikte sigara kullanım oranı çalışmamızda %5.3 (n:5) olup, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında oldukça düşüktü.

Çoğul gebeliklerde IUGR %23-25 oranlarında görülür (114,239). İntrauterin büyüme kısıtlılığı ikizlerde %14-25, üçüz ve dördüzlerde %50-60 olarak artar. Yardımcı üreme tekniği uygulamalarındaki çoğul gebelik sıklığı %61.8’ dir (240).

Çalışma grubumuzda, kontrol grup olmadığından çoğul gebeliklerde IUGR riskinin artmış olduğu saptanamamıştır; fakat çalışmadaki bebeklerin %22.3’ünün ikiz eşi olması artmış sıklıkta olduğunu desteklemektedir. Bizim çalışmamızda 21 ikiz gebeliğin %31’nde preeklampsi görülmüştü. Literatürlerle uyumlu olarak çoğul gebeliklerde preeklampsi sıklığı artmış bulundu (114,239).

SGA kardeşi olan bebeklerin büyümesinin gecikmesi, yapısal olarak küçük doğmalarına bağlıdır. Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde 2007 yılında doğmuş SGA bebeklerle (n:101) yapılmış bir çalışmada, daha önce SGA bebek dünyaya getirme öyküsü annelerin %26.7’sinde saptanmıştır (242). Çalışmamızda, önceki gebeliklerinde SGA bebek doğurma hikayesi olan 32 anne (%34), erken doğum ya da ölü

doğum öyküsü olan 9 anne (%9.5) vardı. Türkiye’de yapılmış term SGA bebeklerin alındığı diğer bir çalışmada, SGA kardeşi olanlar %7.7, ölü doğum öyküsü %5.9 oranında saptanmıştır (238).

SGA doğuma neden olan genetik risk faktörlerinden biri de, annenin kısa boylu (<150cm) olmasıdır. Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde yapılmış çalışmada, SGA bebeklerin annelerinde boy ortalaması 161.7cm ölçülmüştü (242). Bizim çalışmamızda, anne boyu ortalaması 161.0 ± 6.5 (145-177, medyan:160) cm sonucuyla benzerdi ve bu sonuçlarla Türkiye kadın boy ortalamasına yakın olduğu görüldü. Kontrol sağlıklı grup olmadığından anne boyu ile SGA doğum ilişkisi tam değerlendirilemedi; fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da, büyümeyi yakalayamayan bebeklerin annelerinin daha kısa olduğu görüldü.

SGA pretermilerin bebeklerin, termlerden daha geç büyüme yakalaması yaptığı düşünülmektedir (68). Çalışmalar SGA term doğan bebeklerin ortalama %80’inin ilk 6 ayda büyümeyi yakaladığını göstermektedir (244-249). Tersine preterm ve termlerin benzer büyüme paterni gösterdiğini kanıtlayan çalışmalar da vardır (183,151).

İlk 2 yılda büyümeyi yakalama; Hokken ve ark’nın çalışmasında preterm SGA bebeklerde %82, term bebeklerde %87.5 oranında; Tenovya ve ark’nın çalışmasında, term bebeklerde (n:488) %74 oranında bulunmuştur (151,183). Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 96 preterm bebeğin (AGA ve SGA) %65’i 4 yaşında büyümeyi yakalamıştır (250).

Çalışmamızda ilk 2 yılda büyümeyi yakalayan bebek oranı (n:76) %80.2, büyümeyi yakalayamayan bebek oranı (n:18) %19.8’di. Term 11 bebeğin hepsi (%100) ilk 2 yılda büyümeyi yakalamış ve ortalama 3.5 ± 3 . ayda (medyan:3.ay) 10.persantile ulaşmışlardı. Preterm bebeklerin %78.3’ü, 7.0 ± 7.1 (medyan:4) ayda büyümeyi yakalamışlardı. Büyümeyi yakalama zamanının 1-24 ay gibi geniş dağılım aralığı sebebiyle, büyümeyi yakalama zamanını karşılaştırırken medyan değerler gözönüne alındı. Preterm olmak istatistiksel olarak (p:0.150) büyümeyi yakalamada kötü prognostik faktör olarak bulunmadı; fakat çoklu regresyon analizi ile büyümeyi 6 ay sonrasında yakalama pretermelerde term bebeklere göre 6.91 kat, 1 yaş sonrasında yakalama 4.79 kat fazla bulundu.

Preterm SGA bebekler, hem prematüreliliğin, hem de intrauterin büyüme geriliğinin sorunlarını yaşamaktadır (251). Prematüre SGA bebekler, erken neonatal dönem sorunları, hastanede uzun süre kalma gereksinimleri, enfeksiyonlara eğilimleri gibi nedenlerle term bebeklerden ayrılarak riskli yenidoğan grubunun önemli bölümünü oluştururlar. Bununla beraber bu bebeklerin gestasyon haftası ve doğum ağırlıkları düşükçe ileri dönemde

karşılaşacakları riskler de artmaktadır. Bu yüzden prematüre olmanın getirdiği risklere bağlı büyümeleri daha çok gecikebilir. Gelişmekte olan bir ülke olan ülkemizde de son 15-20 yılda modern yenidoğan yoğun bakım ünitelerinin ve neonatoloji uzmanlarının sayısının artmasına bağlı olarak ÇDDA bebeklerin sağkalım oranları artmaya başlamıştır. Pediatrik nörolog, pediatrik endokrinolog, gelişimsel pediatrist, fizyoterapist, pediatrik psikolog, konuşma terapisti, solunum fizyoterapisti ve deneyimli hemşire gibi çalışanlar ile sağlıklı bebekler yetiştirilebilmektedir.

Gutbrod ve ark. çalışmasında, doğum ağırlıkları eş olan SGA ve AGA bebekler takip edilmiştir. SGA bebeklerin, doğum ağırlığı ortalaması 1232gr, doğum baş çevresi 27.6cm, doğum boyu ortalaması 38.7cm, gestasyon haftası ortalaması 32.4hf saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki bebeklerle yaklaşık aynı boy, kilo, baş çevresi ortalamalarına sahip bu SGA bebekler, AGA bebeklerin persantillerini boy ve baş çevresinde 20.ayda, tartıda 5 yaşında yakalayabilmişlerdir (152).

Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmiş ve taburculuktan sonra riskli yenidoğan polikliniğinden düzenli takibe gelmiş, dolayısıyla düzenli kontrole getirilmeyen bebeklere göre daha özenli anne babalar tarafından büyütülmüş bebekler izlendiğinden, bu bebeklerin büyümeyi yakalamasının daha iyi olabileceği de çalışmanın kısıtlayıcı yönünü gösteriyordu. Bu çalışmadaki diğer kısıtlamalardan biri, arşiv verilerinin bilgisayar ortamında olmamasına bağlı 3 yıllık süreç içinde doğmuş tüm SGA bebeklerin bilgisine ve izlemine ulaşılabilmesidir. Uzun süreli izlem çalışmalarında daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için olgu sayısını arttırmak ve çok merkezli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışma, tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle genel Türkiye popülasyonunu yansıtmamaktadır. Ayrıca çok merkezli, ortak veritabanı oluşturularak yapılan çalışmalarla SGA bebeklerin sorunlarına daha kaliteli ve daha uygun yaklaşımlar yapılabilecektir.

Hokken ve ark, preterm 167 bebeğin %65'inin ilk 12 ayda büyümeyi yakaladığını göstermiştir (151). Çalışma grubumuzun olgu sayısı bu çalışmaya göre az olmasına rağmen, pretermelerde 1 yılda büyümeyi yakalayanlar %63.8 ile benzer oranlarda saptanmıştır.

McCowan ve ark, preterm bebeklerin (n:247) %82'sinin 6. ayda büyüme yakalaması yaptığını bulmuştur (245). Büyümeyi yakalayanlar ortalama 34 gestasyonel haftada, yakalayamayanlar ortalama. 30.8 gestasyonel haftada saptanmıştır. Bu çalışmada boyu 6. ayda yeterli olan grupta, gebelik haftasının daha ileri olması, doğum kilosunun daha fazla olması pozitif prediktif değere sahipken, antenatal steroid kullanımı, doğumda 32.gestasyon haftasının altında olma, yenidoğan döneminde hastaneye alınma, daha uzun süre hastanede

kalma ve kronik akciğer hastalığına sahip olmanın ise negatif prediktif değere sahip olduğu tespit edilmişti (245).

Çalışmamızda pretermilerin %55.4'ü, term bebeklerin %90'ı, ilk 6 ayda 10.persantile ulaşmıştı. Gestasyon haftası azaldıkça büyümeyi yakalama zamanının geciktiği, özellikle ilk 6 ayda büyümeyi yakalama oranlarına bakıldığında en iyi term ve geç preterm grupta (%90, %75) olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda büyümeyi yakalayanlar ortalama 33.1 ± 3.2 , yakalamayanlar 32.0 ± 3.3 gestasyon haftasında doğmuştu ($p:0.160$). Doğum ağırlığına bakıldığında büyümeyi yakalayanların, yakalayamayanlara göre belirgin farklı olduğu görüldü ($p:0.012$). Daha küçük gestasyon haftasında doğmaktan çok, küçük ağırlıkta doğmanın yani ağır SGA olmanın büyümede gecikmeye sebep olduğu görüldü.

Çok düşük doğum ağırlığında doğan bebekler, diğer pretermlere göre daha geç büyürler ve daha kısa kalabilirler. Brandt ve arkadaşları, SGA ve ÇDDA 46 preterm bebeği erişkin dönemine (22 yaş) kadar izlemişlerdir. SGA bebeklerin %54'ü (n:25) büyümeyi yakalayamamış, ancak bu bebeklerin %28'inin hedef boyunu yakaladığı görülmüştür (195).

Knops ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile 32 haftadan önce doğan SGA ve AGA bebekler (<32AGA 445, <32SGA 86bebek) karşılaştırılmıştır. AGA bebeklerin tamamının on yaşında büyümeyi yakaladığı, SGA bebeklerden özellikle ağır büyüme kısıtlılığı olanların (doğum ağırlığı <-3.5 SDS) geri kaldığı, <32 hafta doğan bebeklerin %55'inin büyümeyi yakalayabildiği gösterilmiştir (249). Bizim çalışmamızda, aşırı preterm 35 bebeğin %71.2'si büyümeyi yakalamıştır. Doğum haftasına göre ağırlığın, SDS skoru hesaplanmadığından büyüme kısıtlılığının derecesi ağır ve hafif olan SGA bebeklerin karşılaştırması yapılamamıştır. Çalışmamızda 6.ayda aşırı pretermiler daha zayıf ve kısa olsa da, 2 yaş boy ve tartı SDS skorlarına bakıldığında, pretermilerin üç grubunun da benzer boy ve tartıda olduğunu saptamıştık.

Simetrik tip SGA, tüm SGA bebekler içinde %20-25 oranlarında bulunmasına rağmen, çalışma grubumuzda simetrik tip SGA olan 69 bebek (%73) ve asimetrik tip SGA 25 (%27) bebek bulunmaktaydı. Preterm bebeklerin, ikiz gebeliğin, annede kronik hastalık olan bebek sayısının yüksek olmasıyla simetrik SGA bebek sayısının arttığı düşünüldü.

Simetrik SGA bebeklerin 1. ve ya 2. trimesterden itibaren büyümesi kısıtlandığından, daha geç büyüdüğü düşünülmektedir. Brandt ve arkadaşlarının çalışmalarında %80'i simetrik olan 51 SGA bebeğin %62'si büyümeyi yakalamıştır (195).

Villar, asimetrik SGA bebeklerde vücut ağırlığı için büyümenin ilk 3 ayda hızlandığını, 9 ayda AGA bebeklerin değerlerine ulaştığını bildirmiştir (158).

Bizim çalışmamızda, büyümeyi yakalama oranları simetrik ve asimetrik grupta benzer saptanmıştır. Tüm gruptaki 94 bebekten, simetrik SGA (n:69) bebeklerde büyümeyi yakalama oranı %84.6, asimetrik SGA (n:25) bebeklerde % 82.8 idi. Simetrik SGA bebekler ortalama 7.6 ± 7.4 (medyan:5) ayda, asimetrik SGA bebekler, 4.0 ± 4.0 (median 3. ay) ayda büyümeyi yakalamıştı (p:0.037).

Cinsiyet farklılığının SGA olmaya belirgin etkisi saptanmasa da, kızların erkeklerden daha hızlı büyümeyi yakaladığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 48 kız, 46 erkek vakanın büyümeyi yakalama oranları %83.3, %78.2'ydi (p:0.532). Bu konuyla ilgili yapılmış bir çalışmada, AGA ve SGA bebekler karşılaştırılmıştır. İlk 2 yaşta erkeklerde ağırlıkta %32'si, boyda %21'i -2SDS skorun altında kalmıştır (AGA grubun ağırlıkta %6'sı, boyda %4'ü). SGA kız bebekler, özellikle 8-20ay arasında iyi büyüme yakalamasıyla, AGA doğan yaşlıtlarını yakalamışlardır (149).

Bizim çalışmamızda da kız bebeklerde büyümeyi yakalama, ortalama 5.7 ± 5.8 (medyan: 3) ayda, erkek bebeklerde 7.8 ± 7.5 (medyan:5 ayda) olmuştu. Ayrıca erkeklerin %17.8'i, kızların %6.7'si büyümeyi yakalayamamıştı. İlk yılında büyümeyi yakalama, kızlarda %77, erkeklerde %65 oranında saptanmıştı. Cinsiyetin büyümeyi yakalamaya anlamlı etkisi saptanmadı (p:0.079).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada; 724 (423 preterm, 301 term) SGA bebek (<3p.) 2 yıl boyunca incelenmiştir. Diğer çalışmalarla benzer şekilde termlerde doğum ağırlığı pretermlerde doğum boyu büyüme yakalaması ile korele bulunmuştur (151). Bizim çalışma grubumuzun sonuçlarında, büyümeyi yakalama zamanı ile doğum haftası, tartısı, boyu, baş çevresi negatif olarak korele bulunmuştur (r:-0.260, r:-0.386, r:-0.487, r:0.340). Doğum boyunun iki yaştaki boya ve baş çevresi ile pozitif korele olduğu (r:0,218, p:0.030; r:0,247, p:0,014); ayrıca doğum baş çevresinin 2 yaş baş çevresi ile pozitif korele olduğu (r:0,208, p:0,042) saptanmıştır.

SGA, AGA ve LGA bebeklerin karşılaştırıldığı diğer bir çalışmada, 0-4 yaş arası büyüme takiplerinde SGA bebekler ilk 6 ayda büyümeyi yakalamalarına rağmen 6 aydan sonraki zamanda AGA bebeklerle karşılaştırınca yaklaşık -0.75 SS ağırlıkta geride kalmışlardır. Doğum ağırlığı azaldıkça, boy ve baş çevresi büyümesinin de daha az olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada SGA bebeklerin %64'ünün 2500 gr'dan ağır term bebekler olduğu görülmüştür. Term SGA olmalarına rağmen 2-4 yaş arası boy ve ağırlığın ortalama 25. persantilde devam ettiği görülmüş ve 4 yaşında da ortalamaya göre 3cm kısa, 2 kg hafif oldukları saptanmıştır (171).

Çalışma grubumuzda 2 yaş boy ve tartı değerlerine bakıldığında, 2. yaş tartı $-1,23 \pm 1,18$ SDS ($-4,3/+1,89$), 2 yaş boy $-1,08 \pm 1,1$ ($-3,39/+1,78$) SDS bulunmuştur ve 10-25 persantil arasına denk düşmektedir. İki yaşında büyümeyi yakalayanlardan sadece %24'ünün 50.persantil üzerine çıktığı görülmüştür. Büyümeyi yakalayanlarda 6. Ay boy -1.5 SDS, 2 yaş boy -0.84 SDS ölçülmüştür. Luo ve ark. yaptığı çalışmada 108 SGA bebeğin %12.5'u büyümeyi yakalayamamıştır (147). Tüm grubun doğum tartısı ortalaması -2.55 SDS iken, 2. yaşta -0.95 SDS skora ulaşmıştır. Büyümeyi yakalayanların 6. ay boyu -1.03 SDS, 2 yaş boyu -0.74 SDS değerleriyle bizim çalışmamızla benzerdir.

İsviçre'de yapılan bir çalışmada, SGA çocuklarda (n:2815) final boy, hedef boy ve ilk 6 aydaki büyüme hızlanması ile korele, doğumdaki boydan bağımsız bulunmuştur. Hedef boy çocukluk çağındaki büyümede pozitif korelasyon göstermiş, pubertede ise etkisi görülmemiştir. İki yaştaki boy -2 SDS altındaysa SGA ve SGA olmasa da bu hastaların yaklaşık %40 ı erişkin yaşta kısa kalmıştır. Doğumdaki VKİ değerinin büyümeyi yakalamaya etkisinin olmadığı; önemli olanın ilk 2 yaştaki büyüme ve doğum boyu olduğu gösterilmiştir (151).

Latal- Hajnal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ÇDDA bebeklerde doğumda SGA olmanın kötü nörolojik ve gelişimsel prognoz ile ilişkili bulunmadığı ancak, düzeltilmiş iki yaşında halen vücut ağırlığı açısından büyümeyi yakalayamamış SGA bebeklerin Bayley Bebek Gelişim Skalası'nda Psikomotor Gelişim İndeksi'nin (PDI) büyümeyi yakalayan SGA bebeklere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. AGA bebeklerde de aynı şekilde büyümeyi yakalayamayanlarda ortalama PDI ve MDI'nin diğerlerine göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu bebeklerde serebral palsinin de daha sık olduğu bulunmuştur (248).

McCowan ve ark, hedef boy persantilini yakalayan bebeklerin maternal faktörler yönünden anne yaşı, boyu, annelerin doğumdaki kilosu, evli olup olmamaları, annenin eğitimi, ilk gebeliği olması, hamilelik sürecinde hipertansiyonunun olması, sigara içmesi açısından; gelişimi normal ve geri olan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptamamıştır (245).

Bizim çalışmamızda da annenin kronik hastalığı ya da gebelikte hipertansif hastalığı olmasının, düşük eğitim seviyesinde olmasının, anne yaşının küçük olmasının, çalışmamasının (ev kadını) büyümeyi yakalama açısından etkisi saptanmamıştır.

Anne boyunun büyümeyi yakalamaya etkisi değerlendirildiğinde, anne boyunun 6ay, 1 yaş boy SDS skorları ile ($r:0.378,p:0.006$ ve $r:0.284, p: 0.044$), baba boyunun 1 yaştaki

boy SDS skoru ile pozitif korele olduğu görülmüştür ($r:0.303,p:0.031$). Doğum ağırlığı ve boyu da tartı yakalamasıyla korele olarak bulunmuştur.

Darendeliler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, boy yakalaması doğum boyu ve anne boyu ile korele; tartı yakalaması da anne kilosuna ve doğum kilosuyla korele bulunmuştur (250).

SGA bebeklerden 32 haftadan önce doğanlarda, immatürasyon derecesinin artmasına bağlı olarak BPD, RDS, İVK, endokrin bozukluk, ROP ve nefrokalsinozis anlamlı şekilde daha sık görülmüştür ($p:0.000$). Kontrol grup (AGA) olmadığından SGA olmanın bu morbiditeleri arttırdığına dair kanıtımız yoktur. Fakat literatüre bakıldığında SGA bebeklerde BPD'nin ve NEK'in daha sık görüldüğü gösterilmiştir.

Aşırı preterm bebek grubunda büyümeyi yakalama zamanı ilk 12 ayda %54.2, 13-24 ayda %17, >32 hafta grubunda ilk 12 ayda %73, 13-24 ayda %10.9 oranındaydı. Yapılan çoklu regresyon analizinde aşırı preterm olmak istatistiksel olarak tek başına büyümeyi geciktiren bir faktör olarak saptanmadı; fakat preterm olmanın getirdiği bir çok risk nedeniyle bu bebeklerin daha geç büyüdüğü ve %28.8'inin büyümeyi yakalayamadığı gösterildi.

Geç preterm bebekler de mortalite ve morbiditenin arttığı önemli bir gruptur. Geç preterm SGA bebeklerde konjenital anomalilerden ölüm sıklığı, term bebeklere göre daha sık görülmüştür (252,253). Geç preterm 343, 322 bebeğin alındığı çalışmada geç preterm SGA bebeklerde ilk bir ayda mortalite term AGA bebeklere göre 44 kat artmış, ilk bir yılda ölüm riski geç preterm SGA bebeklerde 22 kat artmış olarak saptanmıştır (254).

Geç pretermilerin artmış neonatal morbidite riskini gösteren birçok çalışma vardır (253,255,256). Bizim çalışmamızda da, geç preterm 35 bebekteki morbiditeler erken preterm ve term gruba göre daha sık saptanmıştır.

SGA bebeklerin erken neonatal dönemdeki sorunları; özellikle preterm olanlarda artmış morbidite riskleri büyümelerinde gecikmeye sebep olabilir. Bunların içinde en önemli ve en sık rastlanan solunum sorunlarıdır. RDS, mortalitesi oldukça yüksek bir hastalık olduğundan, bunu önlemeye yönelik çalışmalar artmaktadır. Antenatal steroid ve sürfaktan tedavilerinin etkin ve zamanında uygulanmasıyla hastalığın geç dönem sekelleri, son 20 yılda azaltılmaya başlanmıştır. Türk Neonatoloji Derneği çok merkezli çalışmasında 2007 yılında RDS mortalitesi %21.9 oranında saptanmıştır (257).

Türk Neonatoloji Derneği'nin 27 merkezi kapsayan çalışmasında, yenidoğan birimlerinde yatan tüm bebekler arasında RDS sıklığı %22.1 olarak bildirilmiştir (258-262). Bizim çalışmamızda da RDS oranı %21.3 ile bu sonuçlarla benzerdi.

SGA olmanın preterm bebeklerde RDS riskini arttırmadığı; fakat BPD riskini arttırdığı gösterilmiştir (127). Sharma ve ark. yaptığı çalışmada, preterm SGA bebeklerde AGA olanlara oranla BPD'nin belirgin arttığı, RDS oranının daha az olduğu görülmüştür (128). Preterm (<32hf) 183 SGA ve 1182 AGA bebeğin incelendiği diğer bir çalışmada da SGA bebeklerde (% 28) AGA gruba (%14) oranla BPD artmış bulunmuştur (126).

Gestasyon yaşı 32 hafta altında doğanlarda, BPD sıklığı Türk Neonatoloji Derneği 2007 verilerine göre ülkemizde %11.4 olarak saptanmıştır (263). Bizim çalışmamızda 32 hf altında doğan 35 bebeğin 8'inde (%22.8) BPD görülmüştür. Literatürle de uyumlu olarak SGA grup olmasına bağlı BPD'nin artmış olabileceği düşünülmüştür.

RDS gelişen bebeklerde, BPD gelişiminin büyümeyi engellediği saptandığından tedavisi ve takibi oldukça önemlidir (257). Hipoksemi atakları, sitokin salınımı, uzamış mekanik ventilasyon, sistemik steroid tedavisi, İVK riskinin artması, emme güçlükleri ve gastroözofageal reflü nedeniyle tam enteral beslenmeye geçişin zor olması, akciğer enfeksiyonuna daha sık yakalanmaları nedeniyle yetersiz beslenmeleri, oksijenizasyonlarının az olması nedeniyle metabolik ihtiyaçlarının artması büyümeyi geciktiren sebeplerdir (264).

Preterm bebeklerde erken dönem (ilk 2 ay) büyüme geriliği özellikle BPD gibi majör morbidite gelişen bebeklerde belirgin saptanmıştır (265). BPD gelişen bebeklerde ilk bir yılda büyüme yaşıtlarına göre geri olduğundan, yüksek protein ve enerji ihtiyacı gerektiği gösterilmiştir (266).

Hafif ve ağır solunum sıkıntılı RDS gelişen bebeklerin büyümesini değerlendiren bir çalışmada bu iki grup arasında herhangi bir fark bulunmamış ve büyüme sorunlarının RDS'nin kendisinden ziyade prematüreliliğin derecesi ve ileri dönemde gelişen BPD ve GM-İVK komplikasyonlarına bağlı olduğu bulunmuştur (186).

Deksametazon kullanan BPD'li olgularda yapılan bir çalışmada da özellikle kilo gelişimi olmak üzere büyüme ve gelişmede gerilik saptanmıştır (267).

Çalışmamızda BPD oranı 32 hf altında %54, 32-33 6/7 hf arası grupta %0, 34-37 hf arasında %8.6, term SGA grupta %0 oranlarında saptanmıştı. Büyümeyi ilk 2 yaşta yakalayan bebeklerde, RDS ya da BPD geçirmenin boy ve tartı büyümesine anlamlı negatif etkisi görülmedi. Preterm BPD gelişen SGA bebekler, ilk bir yaşta yaşıtlarından geri kalırlarken, 2 yaşta yaşıtlarını yakaladıkları görüldü. Hafif RDS olanlara oranla, BPD olanlarda 2 yaş boy değerlerine bakıldığında 1-2 cm daha kısa kaldıkları görüldü. RDS ve BPD gelişen bebeklerin büyümeyi yakalayamayan grupta daha yüksek oranlarda görülmesi(%17'e karşı %6.5), istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da klinik olarak büyümeyi yakalamayı geciktirdiği

görüldü. Yoğun bakımdaki izlemlerinde uygun tedavi ve beslenme şekilleri almış olmaları, ailelerin özenli tutumlarıyla preterm BPD bebeklerin yaşitlarını yakaladıkları düşünüldü.

Huysman ve ark, 29 preterm BPD gelişmiş bebeği 1 yaşa kadar incelemişlerdir ve bu bebekler yeterli seviyede (100-110 kkal/kg ve 2.2-2.4g/kg protein) enerji ve protein içeren diyet almışlardır. Bir yaş boy ve tartıları kızlarda 6. 7 kg, 71. 3 cm; erkeklerde 8.6 kg, 74 cm saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ortalama BPD olan 8 bebekte (ortalama 28 haftada doğan), kızlar 7.2 kg, 70 cm; erkekler 8.1 kg, 70.6 cm ölçülmüştü ve benzer sonuçlar elde edilmişti (269).

Literatürde sepsis ve NEK ile ilişkili enfeksiyon ve enflamasyonun büyüme geriliği ve olumsuz nörogelişimsel prognoza yol açtığına dair bilgiler vardır. Hem mikroorganizmaların doğrudan etkisi hem de proenflamatuvar sitokinlerle katabolizmaya girildiğinden ve ileri evre NEK geçirenlerde intestinal emilim bozulduğundan büyüme etkilenebilir. Proinflamatuvar sitokinlerle beyin hasarı oluşabilir (270).

ÇDDA bebeklerde enteral beslenmenin gecikmesi veya beslenmeye ara verilmesinin gastrointestinal motiliteyi ve hormonal sekresyonu inhibe ettiği, dolayısıyla gastrointestinal adaptasyonun bozulmasına yol açarak malabsorpsiyona yol açıp büyümeyi etkilediği düşünülmektedir. NEK'in yenidoğan tedavilerindeki gelişmeler sonucunda son yıllarda sıklığı ve mortalitesi %50'lerden %28-30'lara düşürülebilmektedir (146).

Dünyada, IUGR SGA bebeklerde yapılmış çalışmalarda SGA olmayan grupla karşılaştırıldığında NEK sıklığı artmış bulunmuştur (146,271). AGA gruba kıyasla SGA grupta, 24-28 hf arasında 2.5 kat (%20.5'a karşı % 8.1), 28-32 hf arasında 4 kat (%11.6'ya karşı % 2.8) , 32-37hf arasında 40 kat (%4.1'e karşı %0.1) arttığı saptanmıştır (272-276).

Ülkemizde NEK sıklığı, Turhan ve arkadaşlarının çalışmasında 1500 gr altında %5.4 bulunmuştur (277). Erdem ve arkadaşları, Hacettepe Üniversitesi'nde (<34 hf 62 bebekte) yaptığı çalışmada NEK sıklığını %9.7 bulmuşlardır (278). Uludağ üniversitesinde <34 hf 658 bebekte NEK sıklığı %7.5 (%72 evre1-2, %28 evre3) saptanmıştır. Evre 3-4 olanlarda %50 büyüme geriliği görülmüştür (279). Fakat bu çalışmalar hem AGA hem SGA olan bebeklerde yapılmıştır.

Ülkemizdeki çalışmalarda DDA olan bebeklerde NEK evre >2 sıklığı %3.2 ve 1000 gr altı bebeklerde tüm evrelerde NEK oranı %11.2 olarak bildirilmektedir (259-262). Çalışmamızda NEK sıklığı evre 1-2 %16, evre 3-4 %5.3 oranları ile Türkiye ortalamasına göre yüksek saptanmıştır.

NEK gelişen olgularla yapılan bir çalışmada, somatik büyüme açısından NEK olmayan grupla karşılaştırıldığında bir fark bulunmamıştır, fakat nöromotor gelişimleri geri

olarak tespit edilmiştir (187). Çalışmamızda evre 3-4 NEK geçiren 5 bebek vardı (%5) ve hepsi ilk 2 yılda büyümeyi yakalamıştı.

Preterm bebeklerde gestasyon haftası düştükçe sıklığı artan preterm hipotiroksinemisi, doğumla birlikte maternal tiroksin desteğinin kesilmesi, hipofiz hipotalamus- tiroid aksının immatürasyonu ve fetal dönemdeki tiroid hormonunun rT3'e dönüştürülmesi eğiliminin devamı sonucu gelişmektedir. Hipokortizolemi eklenen olgularda nörogelişimsel prognoz daha çok etkilendiği bulunmuştur. Hipotiroidinin nörogelişimsel yan etkilerinin olduğu bilinse de; zamanında tedavi alanlarda somatik büyüme potansiyeli üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı görülmüştür (281).

Geçici hipotiroksinemisi olan preterm yenidoğanlara postnatal tiroid hormon tedavisi ile ilgili Cochrane veri tabanında tedavi alan ve almayan iki grup arasında neonatal mortalite, kronik akciğer hastalığı, patent duktus arteriyozus, nekrotizan enterokolit, prematürite retinopatisi, somatik büyümede anlamlı fark saptanmamıştır. Doğum sonrası 3. haftadan itibaren iki grubun T4 düzeyleri farklı bulunmamıştır (281). Bizim çalışmamızda da hipotiroidisi olan 16 bebek (%17), aynı zamanda hem hipotiroidi, hem hipokortizolemisi olan 5 bebeğin (%5.3) 2 yaş boy, tartı ve baş çevresi değerlerinde anlamlı bir gerilik yoktu. Hipotiroidinin özellikle 32 hf altında doğan grupta görülmesinin, aşırı preterm olmaya bağlı immatürasyondan kaynaklandığı düşünüldü. Endokrin bozukluğun büyümeyi yakalayanların %24'ünde görülmesine rağmen, büyümeyi yakalayamayanların %16'sında görülmesi; uygun tiroid replasman tedavisi almış olmalarına bağlı büyümeyi daha iyi yakaladıklarını düşündürdü. Tiroid replasman tedavisinin ne zaman kesildiği, hastalığın preterm olmaya bağlı geçici hipotiroksinemide mi olduğu, dosya bilgi eksiklikleri nedeniyle öğrenilemedi. Fakat kliniğimizde yapılmış bir çalışmada, 2006-2009 yıllarında, 34 hafta altında doğan bebeklerin endokrin polikliniği dosyalarından bilgilerine ulaşılarak hastaların ortalama tedavi süresinin 1.5-2 yıl olduğu saptanmıştır, çoğunun da kalıcı olmadığı görülmüştür (282).

Preterm, 34 hf altında doğan bebeklerde SGA grupta ROP sıklığının arttığı gösterilmiştir (50). Theng ve ark, ROP oranını <34 hf doğanlarda %14.2 saptamışlardır. ROP saptanan bu grubun 3 yaşındaki muayenesinde, %25 miyopi görülmüş, kırma kusuru ve şaşılık daha sık rastlanmıştır (243). Nair ve ark., < 1500 gr ve <32 hf bebeklerin %25.4'ünde (59 bebeğin 15'inde) retinopati saptamış olup, bu bebeklerin sadece %40'ında ciddi retinopati saptamışlardır (283). ROP sıklığının, SGA bebeklerde AGA bebeklere kıyasla artmadığını gösteren çalışmalar da vardır (285).

Ülkemizde DDA bebeklerde ROP sıklığı %14.2-15.3 arasında bildirilirken, evre >2 ROP sıklığı %4.2 olarak bildirilmiştir (259-262). Bizim çalışma sonuçlarında, 94 bebeğin

12'sinde (<34hf) (%12.8) evre 3-4 ROP gelişmişti, <34 hf 51 bebeğin 12'sinde (%23.5) retinopati saptanmıştı. Retinopati gelişenlerden 3'ünün, 2 yaşında halen şaşılık nedeniyle tedavisi devam ediyordu. Çalışmamızda çoklu regresyon analizi ile büyümeyi 1 yaş sonrasında yakalayan grupta ROP sıklığının 2.52 kat fazla olması; tüm ROP gelişen bebeklerin 32 haftanın altında olmasına bağlı büyümelerinin gecikmesiyle ilişkiliydi.

Prematür bebeklerin nörogelişimsel anormallikleri açısından birinci sırada İVK; ikinci sırada IUGR'ı gösteren çalışmalar vardır (123). Çalışmamızda hastaların nörogelişimsel derecesini göstermekte en yaygın kullanılan Bayley MDI ve psikomotor gelişimini gösteren PDI skorları ölçülmediğinden nörogelişimsel etkilenme değerlendirilemedi. SGA bebeklerin 1 yaşında belirgin motor sekelleri olmasa da Bayley skorlamasında mental seviyeleri daha düşük skorlarda saptanmıştır (286,287,288,289).

Dünya'da SGA bebeklerin, AGA bebekler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, İVK sıklığının arttığı gösterilmiştir. 24-28 hf'da 1.6 kat (%32'ye karşı %19.6), 28-32 hf'da 2.3 kat (%14.8'e karşı %6.2), 32-37hf'da 2 kat (%2.1'e karşı %0) arttığı saptanmıştır (272-273,276). Bizim çalışmamızda, <32hf doğan grupta evre 3-4 İVK sıklığı %14.2 saptanmıştır.

Almanya'da 129 SGA bebekte evre 3-4 İVK %5.2 oranında saptanmıştır (152). Ülkemizdeki çalışmalarda DDA olan bebeklerde evre 3-4 İVK sıklığı %6.4-13 olarak bildirilmektedir (259-262). Bizim çalışmamızda evre 3-4 İVK %8.5 oranında görülmüştür. Evre 3-4 İVK görülen 8 bebeğin 3'ü ilk 6 ayda, 2'si 13-18 ayda, 2'si 18-24 ayda büyümeyi yakalamış, 1'i büyümeyi yakalayamamıştır. BPD ve evre 3-4 İVK birlikte görülen 3 preterm bebek 1 yaşından sonra büyümeyi yakalamıştır, 1 bebek de büyümeyi yakalayamamıştır. Olgu sayıları çok az olmasına rağmen evre 3-4 İVK geçiren preterm bebeklerin daha geç büyümeyi yakaladığı söylenebilir.

Nörogelişimsel bozukluklarda SGA olmanın ve büyümedeki gecikmenin risk faktörü olduğu bilinmektedir (290).

Literatürde baş çevresi gelişiminin özellikle 30 haftadan sonra pik yaptığı ve 6 aya kadar hızlı bir şekilde devam ettiği bildirilmiştir (195). Georgieff ve ark, preterm bebeklerde baş çevresinin ortalama 3. ayda 10. persantile ulaştığını göstermiştir (197).

Çalışma grubumuzda, ilk 6 ayda tartıda büyümeyi yakalayanların baş çevresi de 10. persantili yakalamıştı. İlk 12 ayda büyümeyi yakalayan 64 bebeğin 60'ı baş çevresinde büyümeyi yakalamıştı.

Çalışma grubumuzda nörolojik sekelin önemli bir parçası olan işitme kaybı yoktu.

Preterm bebeklerde, özellikle 1000gr altında doğanlarda nefrokalsinozis %10-65 oranlarında görülebilir. Düşük gestasyon haftası ve aşırı düşük doğum ağırlığı uzun süre mekanik ventilasyonda kalma, furosemid ve deksametazon tedavileri riski arttıran faktörlerdir (300). Hollanda’da preterm, <32hf (n:215) bebeklerde yapılan bir çalışmada nefrokalsinozis % 41 saptanmıştır (301). Nefrokalsinozis, çalışmamızda <32 hf bebeklerde %25, tüm grupta %17 oranında saptanmıştır.

Yunanistan’da yapılmış demografik bir çalışmada IUGR’ı arttırıcı yönde risk taşıyanlar ev kadınlığı, ileri anne yaşı ve kız cinsiyet bulunmuştur (241). Bizim çalışma grubumuzda ileri yaş anne oranı %23.4, çalışmayan (ev kadını) anne oranı %61.7 değerleriyle yüksek oranlarda saptanmıştır. Çalışmamızda anne yaşı ile büyümeyi yakalama arasında bağlantı saptanmamıştır (p:0.479). Kontrol grup olmadığından genç anne ya da yaşlı anne oranının artmış oranda görüldüğü gösterilememiştir; fakat ileri anne yaşının %23.4 gibi yüksek oranda olması SGA bebek doğurmada önemli bir risk faktörü olduğunu gösterebilir.

Darendeliler ve arkadaşlarının 96 preterm (AGA ve SGA) bebeği takip ettiği çalışmada, ailelerin sosyoekonomik düzeyinin büyümeyi yakalamada belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir (250). Bizim çalışmamızda anne eğitim seviyesi, anne mesleği büyümeyi yakalamayla ilişkili saptanmamıştır (p:0.650, p:0.739).

Büyümeyi yakalamada, erken dönemdeki büyüme hızlanması atağı oldukça önemlidir. Düşük doğum ağırlığı olan bebekler, ortalama 2. ve 6. haftalarda erken büyüme hızlanması, 7. ve 21.haftalar arasında da geç büyüme hızlanması gösterirler (175). Erken neonatal dönemdeki yoğun bakım yatış sürecinde uygulanan tedaviler, kaç gün mekanik ventilatörde kaldığı, kaç gün süreyle TPN aldığı, nütrisyonundaki protein, karbonhidrat, yağ, vitamin kalori dengesinin nasıl düzenlendiği, kaçınıcı günde tam enteral beslenmeye geçildiği, ortalama 100ml/kg/gün enteral beslenmeye geçildiğinde başlanan anne sütü güçlendiricilerinin etkisi gibi beslenmeyle ilgili önemli bilgiler, hastaneden taburcu olduğundaki tartısı ve doğum tartısına göre ne kadar oranda tartı kaybettiği ya da kazandığı dosya bilgi eksiklikleri ve verilere ulaşma zorluğu nedeniyle değerlendirilemedi. Çalışmamızda 2006 ila 2008 yıllarında doğan bebeklerin aynı gestasyon haftası ve aynı tartıda doğan bebekler ile kendi aralarında karşılaştırıldığında erken dönem beslenme özellikleri açısından fark yoktu. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yattıkları süre içindeki TPN içerikleri (kaçınıcı günde kilogram başına kaç gram protein ve yağ aldıkları) , anne sütü ve ya formülanın başlanma zamanı ve verilen miktarları benzerdi. Çalışmanın kısıtlayıcı bir yönü de, beslenme öyküsünün taburculuk öncesi dönemi içermemesiydi. Beslenmeyle büyüme arasındaki ilişki sağlıklı bir şekilde gösterilemedi.

Genetik özelliklerin yanında çevresel yaşam koşulları ve annenin ne şekilde beslendiği, anne sütü alım süreleri, ek gıdaya ne zaman başlandığı ve ek gıdanın besin değeri gibi bilgiler büyümeye etkileri açısından halen tartışılmakta ve araştırılmaktadır. SGA bebeklerin büyümelerinin incelendiği çalışmalarda Ounsted ve Lucas, anne sütünün formülaya göre daha hızlı büyüme sağladığını saptamıştır (291,292). Prematüre bebeklerin beslenmesinin değerlendirildiği, başka bir çalışmada formüle ve anne sütünün büyümeye etkisinde fark saptanmamıştır (293). Beslenmeyle ilgili 20 çalışmanın alındığı bir meta-analizde, DDA ile doğanlarda, anne sütü ile beslenmenin kognitif fonksiyonlarda 5.8 puan kadar yükselmeye sebep olduğu gösterilmiştir (294).

İngiltere’de, çok merkezli bir çalışma ile sadece anne sütüyle beslenen term SGA 175 bebeği, 9 ay formülayla beslenen bebeklerle karşılaştırmışlardır. Bayley MDI ve PDI skorlarının (18 aylık), anne sütüyle beslenenlerin çok daha yüksek skorlar aldıklarını, term bebeklerin komorbiditeside bulunmadığından anne sütünün özellikle SGA bebeklerde, nörolojik gelişimde önemli bir etken olduğunu kanıtlamışlardır (196). Fewtrell ve ark. term SGA bebekleri anne sütü, formüle ve zenginleştirilmiş formüle beslenmelerine göre 9 ve 18. ayda karşılaştırmışlardır. Term bebeklerde boy ve baş çevresi kazanımlarında zenginleştirilmiş formülanın, formülaya göre etkin olduğunu göstermişlerdir. Anne sütüyle, formüle karşılaştırıldığında ise anne sütü alan grupta daha iyi kilo ve baş çevresi artışı olduğu görülmüştür (153).

Preterm SGA bebeklerde, anne sütünün ekonomik avantajı, immunolojik faydaları, yüksek mineral içeriği olması nedeniyle en iyi seçenek olduğu bilinmektedir. Pretermilerin term anne sütü ile beslendiklerinde büyüme hızının düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca preterm bebeklerin 100kkal/kg enerji içerecek formüle ile beslendiklerinde anne sütü alanlardan daha fazla kilo aldıkları görülmüştür (295). Sadece formüle alanlarda yağ oranı yüksek bir tartı artışının, sağlıklı olmadığı bilinmektedir. Çalışmamızda sadece formüle ve sadece anne sütü alan grupların olgu sayıları azdı, fakat 1 yaş tartıları 9.6 kg ve 8.7 kg ile (p:0.155), formüle alan grupta daha yüksekti.

Çalışmamızda, sadece anne sütü alanların %76’sı, formüle ve anne sütü birlikte alanların %85’i, sadece formüle alanların %66.6’sı büyümeyi yakalayabildi. Fakat sadece anne sütü alan bebekler boyda 3. ayda, formüle ve anne sütü alanlar 6.ayda büyümeyi yakaladığından, lineer büyümede anne sütünün daha etkili olduğu görüldü (p:0.016).

Vohr ve ark., ÇDDA bebeklerde anne sütü ve formüle alanları karşılaştırmışlardır. Neonatal morbiditeler, hastanede kalış süresi, tam enteral beslenmeye geçiş günü, aldıkları

kaloriler, 18. aydaki boy, kilo ve baş çevreleri benzer bulunmuştur. 18 aylıkken ölçülen MDI ve PDI skorları ise anne sütü devam eden grupta daha yüksektir (296). Bizim çalışmamızda çoğunluğu anne sütü ve formüla birlikte alan grup (n:60) oluşturmaktaydı. Hiç anne sütü almayan sadece 9 bebek vardı.

Gestasyon haftası <32hf olan bebeklerde çalışmalar olmasına rağmen, 32-37hf arası doğanlarda yeterince çalışma olmadığından beslenme özelliklerinin büyümeye katkısı iyi bilinmemektedir. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda sadece ilk 3 ay desteklenmiş anne sütü ile beslenmenin ve yüksek kalorili diyet vermenin pretermelerde lineer büyüme ve hemoglobin seviyelerinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (297). SGA bebeklerin beslenmesine yönelik spesifik çalışmalar kısıtlıdır ve AGA bebeklerle karşılaştırmalı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Term SGA bebeklerde sadece anne sütüyle beslenme ortalama 4-5. ayda yaşitlarını yakalamasını sağlar; bu yüzden sadece anne sütü yeterlidir (155).

SGA doğan bebeklerin doğduğunda yağlı dokuları az; fakat genç erişkin ve 60 yaşında VKİ ve yağ oranları AGA doğan bebeklere göre daha yüksek saptanmıştır (298).

İntrauterin çevrede büyümesi kısıtlanmış fetusun, doğumdan sonra yaşitlarını hızla yakalamaya çalışmasıyla artmış vücut yağ oranlarının kötü prognostik faktör olduğu; hiperlipidemi ve dolayısıyla artmış kardiyovasküler hastalık riski taşıdığı gösterilmiştir (299).

SGA bebeklerin büyümesinde, özellikle ilk 3 ayda erken tartı yakalaması olanlarda, santral yağ dağılımının arttığı, erişkin dönemde açlık insülin seviyelerinin arttığı ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca ilk 2 yılda boy yakalamasını yapamayan çocuklarda insülin direnci ve metabolik sendrom sıklığında da artmış saptanmıştır. Çok hızlı ve çok yavaş büyüme paterni ile iki uç noktanında insülin direnci gelişimini artırdığı düşünülmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada SGA doğan bebeklerden ilk 2 yılda tartı ve boy yakalamasını yapıp 0.67 SDS (75. persantil) skoruna ulaşanlarda, bu durumun 5 yaşında daha kilolu ve daha yüksek santral yağ dağılımına sahip olmaya neden olduğu gösterilmiştir (68).

Çalışmamızda 2 yaş tartısı, 75. persantil üzerinde olan 8 bebek vardı. Bu bebeklerin ilerleyen yıllarda artmış obezite ve insülin direnci nedeniyle gelişebilecek hastalıklar açısından yakın izlemi önemlidir.

SGA bebeklerde solunum sorunları, NEK, intraventriküler kanama gibi önemli morbiditeler daha sık gelişebildiğinden, preterm olanlarda prematür olmanın getirdiği riskler de eklendiğinden, boy ve tartıda yaşitlarını yakalamaları gecikir. Ancak bu bebekler yeterli özen, uygun tedavi ve beslenme ile genetik büyüme potansiyeline ulaşabilirler.

6.SONUÇLAR

Gestasyon haftasına göre düşük doğum ağırlığında olan, 2006-2008 yıllarında doğmuş 94 bebeğin büyümesinin ilk 2 yılının izlendiği çalışmada 76 bebek (%80.9) tartıda, 81 bebek (%86.1) boyda 10. persantili yakaladı. Baş çevresinde %73'ü büyümeyi yakaladı, 2 yaşında sadece 10 bebeğin (%10.6) baş çevresi 3.persantil altında kaldı.

Preterm SGA bebekler (n:83), term bebeklerden (n:11) daha geç büyüme yakalaması gösterdiler. Term bebeklerin hepsi, pretermilerin %78.3'ü ilk 2 yılda büyümeyi yakaladı. Preterm bebekler 7.0 ± 7.1 (medyan:4), term bebekler 3.5 ± 3.0 (medyan:3) ayda büyümeyi yakaladılar (p:0.150). Term bebeklere göre pretermelerde, 6 aydan sonra büyümeyi yakalama 6.9 kat, 1 yaştan sonra büyümeyi yakalama 4.7 kat fazla görüldü.

Asimetrik SGA bebekler %79.3, simetrik SGA bebekler %81.5 oranlarında büyümeyi yakaladılar; büyümeyi yakalama zamanları yakındı. (4.0 ± 4.0 , medyan:3. ay ve 7.6 ± 7.4 , medyan:5.ay)

Çalışmamızda büyümeyi ilk 2 yılda yakalayan bebeklerin %73.6'sı ilk 6 ayda, %84.2'si ilk bir yılda 10.persantile ulaştı. Büyümeyi yakalayamayan grubun, doğum ağırlığı ve boyu; büyümeyi yakalayanlardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Daha küçük gestasyon haftasında doğmaktan çok, düşük ağırlıkta doğmak büyümeyi geciktirici etken olarak saptandı.

Gestasyon haftasına göre grupların 2 yaş tartı ve boy değerleri pretermilerin 3 grubunda da ortalama benzerdi. Tüm gruplar içinde tartıda ve boyda en iyi büyüme term SGA bebeklerde görüldü.

Anne yaşının, mesleğinin ve eğitiminin büyümeyi yakalamaya anlamlı etkisi görülmedi. Annenin kronik hastalığı, gebelikte hipertansiyon ya da preeklampsi geçirmesi büyümeyi yakalamayla anlamlı olarak bağlantılı saptanmadı.

Anne boyu, 6.ay ve 1 yaş boy ile korele, baba boyu 1 yaş boy ile pozitif yönde korele saptandı.

SGA bebeklerdeki morbiditeler en sık <32 hf grubunda saptandı. Aşırı preterm bebeklerin %71'i büyümeyi yakaladı. BPD (n:8) ve evre 3-4 İVK(n:8) geçiren olgu sayıları az olmasına rağmen, bu bebeklerin çoğunun 1 yaş sonrasında büyümeyi yakalayabildiği görüldüğünden büyümeyi geciktiren önemli morbiditeler oldukları gösterildi.

7. KAYNAKLAR

1. Rapaport R. , Growth and growth hormone in children born small for gestational age. Growth hormone and IGF research 2004;14,3-6.
2. De Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. Nutrition Unit, World Health Organization. Eur J Clin Nutr. 1998 Jan;52 Suppl 1:S5-15.
3. Türkiye Nüfus Sağlık Araştırmaları 2008 sonuçları. Hacettepe Üniversitesi, Nüfus Etütleri Enstitüsü.
4. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME 1989 Growth *in utero*, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 298:564–567.
5. Barker DJ 1995 Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 311:171–174.
6. Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, Simmonds SJ 1989 Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. *Lancet* 2:577–580.
7. Phillips DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, Walker BR 1998. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance syndrome? *J Clin Endocrinol Metab* 83:757–760.
8. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD 1991 Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 303:1019–1022 .
9. Valdez R, Athens MA, Thompson GH, Bradshaw BS, Stern MP 1994 Birthweight and adult health outcomes in a biethnic population in the USA. *Diabetologia* 37:624–631.
10. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM 1993 Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 36:62–67.
11. Ibanez L, Potau N, Francois I, de Zegher F 1998 Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3558–3562.
12. Leturgue A: Fetal glucose utilization in response to maternal starvation and acute hyperketonemia, Am J Physiol 256 (Endocrinol Metab 19): E 699;1989.
13. Di Giulio A M, Carelli S, Castoldi R E. *et al* Plasma amino acid concentrations throughout normal pregnancy and early stages of intrauterine growth restricted pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004. 15356–362.362.

14. Vosatka R, Hassoun J, P. M. & Harvey-Wilkes, K. B. (1998) Dietary L-arginine prevents fetal growth restriction in rats. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 178:242-246.
15. Le Roith D, Bondy C, Yakar S, Liu, J. L. & Butler, A. (2001) The somatomedin hypothesis: 2001. *Endocr. Rev.* 22: 53–74.
16. Gallaher BW, Oliver MH, Eichhorn K, Kessler U, Kiess W, Harding JE, Gluckman P. D. & Breier, B. H. (1994) Circulating insulin-like growth factor II/mannose–6–phosphate receptor and insulin-like growth factor binding proteins in fetal sheep plasma are regulated by glucose and insulin. *Eur. J. Endocrinol.* 131: 398–404.
17. Laviola L, Perrini S, Belsanti G. (2005). Intrauterine growth restriction in humans is associated with abnormalities in placental insulin-like growth factor signaling. *Endocrinology* 146, 1498–1505.
18. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000; 48: 623-8.
19. Fowden AL, Coan PM, Angiolini E, Burton GJ, Constancia M. Imprinted genes and the epigenetic regulation of placental phenotype. *Prog Biophys Mol Biol.* 2011 Jul;106(1):281-8. Epub 2010 Nov 23.
20. Reece EA: The relation between human fetal growth and fetal blood levels of insulin-like growth factors I and II, their binding proteins, and receptors, *Obstet Gynecol* 84:88,1994.
21. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88: 837-846.
22. Seckl JR. (1997) Glucocorticoids, fetoplacental 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2, and the early life origins of adult disease. *Steroids* 62: 89–94.
23. Stewart, P. M., Rogerson, F. M. and Mason, J. I. (1995) Type 2 11- β hydroxysteroid dehydrogenase Messenger RNA and activity in human placenta and fetal membranes: its relationship to weight and putative role in fetal steroidogenesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 885–890.
24. Rao SC, Tompkins J. Growth curves for preterm infants. *Early Hum Dev* 2007; 83: 643-51.
25. Küçüköyük Ş. Yenidoğan ve Hastalıkları, Seryal matbaası, Ankara, 1994.
26. Ovalı T, Dağoğlu T, Samancı N. Neonatoloji, Nobel tıp kitabevi, 2000; 15:119- 132.
27. Marshál K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85: 843-8.
28. McIntire D, Bloom S.L, Casey BM, Leveno K.J. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 340 (1999), pp. 1234–1238.

29. Battaglia F, Lubchenco L.O. A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. *J Pediatr*, 71 (1967), pp. 159–163.
30. Usher R, McLean F, 1969. Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 74:901–910.
31. Silverman W.A. Nomenclature for duration of gestation, birth weight and intrauterine growth. *Pediatrics*, 39 (1967), pp. 935–939.
32. Wilcox A.J. Intrauterine growth retardation: beyond birth weight criteria. *Early Hum Dev*, 8 (1983), pp. 189–193.
33. Sappenfield W.M., Buehler J.W, Binkin N.J., Hogue C.J, Strauss L.T., Smith J.C. Differences in neonatal and postneonatal mortality by race, birth weight, and gestational age. *Public Health Rep*, 102 (1987), pp. 182–192 .
34. McIntire D., Bloom S.L., Casey B.M., Leveno K.J..Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*, 340 (1999), pp. 1234–1238.
35. Platt R.W. The effect of gestational age errors and their correction in interpreting population trends in fetal growth and gestational age-specific mortality. *Semin Perinatol*, 26 (2002), pp. 306–311.
36. Alexander G.R, M. Kogan, D. Bader, W. Carlo, M.C. Allen, J. Mor. US birth weight-gestational age-specific neonatal mortality: 1995-7 rates for whites, Hispanics and African-Americans. *Pediatrics*, 111 (2003), pp. e61–e66.
37. Goldenberg RL, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 704-14.
38. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification, and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 99-107.
39. Marshál K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatr* 1996; 85: 843-8.
40. Seeds JW, Peng T. Impaired growth and risk of fetal death: is the tenth percentile the appropriate standard? . *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Apr;178(4):658-69.
41. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Kirby RS, Carlo WA. Fetal growth risk curves: defining levels of fetal growth restriction by neonatal death risk. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Dec;195(6):1571-7. Epub 2006 Jun 12.
42. Gardosi J, 2006. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 65(Suppl 3):15–18.

43. Neyzi Olcay, *Pediatrici* 1. cilt, 4. baskı, Nobel, 2010, 367-385.
44. Soy A, Aslan M, Gebelikte sigara kullanımının yenidoğan üzerine etkileri, Zeynep Kamil kadın ve çocuk hastalıkları eğitim hastanesi, İstanbul, 2005.
45. Weiner CP, Robinson D. Sonographic diagnosis of intrauterine growth retardation using the postnatal ponderal index and the crown-heel length as standards of diagnosis. *Am J Perinatol* 1989; 6(4):380-3.
46. Ziliani M, Fernandez S, Azuaga A, Jorgez C, Severi FM, Colosi E. Ultrasound evaluation of the distal femoral epiphyseal ossification center as a screening test for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1987; 70:361-364.
47. Rossavik I.K., Deter R.L., "Mathematical modeling of fetal growth: I. Basic principles," *Journal of Clinical Ultrasound*, vol 12, no. 9, pp. 529–533, 1984.
48. Hadlock F.P., Harrist R.B., J. Martinez-Poyer In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight Standard. *Radiology*, 181 (1991), pp. 129–133.
49. Marconi A. M., Ronzoni S., Bozzetti P., Vailati S., Morabito A and Battaglia, F. C. "Comparison of fetal and neonatal growth curves in detecting growth restriction," *Obstetrics and Gynecology*, vol. 112, no. 6, pp. 1227–1234, 2008.
50. Zaw W, Gagnon R, Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*, 111 (2003), pp. 1273–1277.
51. Ohel G, Ruach. Perinatal outcome of idiopathic small for gestation age pregnancies at term the effect of antenatal diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet*. 1996 Oct;55(1):29-32.
52. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). *Fetal Büyüme Bozuklukları*. In: *Williams Doğum Bilgisi Cilt 1*. Akman AC (Çeviren). 21. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; 29:744 -764.
53. Bower S, Vyas S, Campbell S, Nicolaides K. H, "Color Doppler imaging of the uterine artery in pregnancy: normal ranges of impedance to blood flow, mean velocity and volume of flow," *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 2, pp. 261–265, 1992.
54. Baschat AA, Weiner CP. Umbilical artery Doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:154-8.
55. Intrauterine Growth Restriction, Brain-Sparing Effect, and Neurotrophins. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Volume 1092, Women's Health and Disease: Gynecologic, Endocrine, and Reproductive Issues pages 293–296, December 2006.

56. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Huang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 888:1354-9.
57. Doubilet P. M, Benson C. B, "Ultrasound evaluation of fetal growth," in *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, P. W. Callen, Ed., WB Saunders, Philadelphia, Pa, USA, 2000.
58. Martínez-Cordero C, Amador-Licona N, Guízar-Mendoza JM, Hernández-Méndez J, Ruelas-Orozco G. Body fat at birth and cord blood levels of insulin, adiponectin, leptin, and insulin-like growth factor-I in small-for-gestational-age infants. *Arch Med Res.* 2006 May;37(4):490-4.
59. Population, Censuses & Surveys Office 2007 Birth statistics: review of the Registrar General on births and patterns of family building in England and Wales. In *Series FMI*. London: H.M.S.O.
60. Altuncu E, Bezen D, Kesikminare M, Kavuncuoğlu S, Aldemir E.S, Özbek S. 1 Yıllık Kısa Dönem Doğumhane Sonuçları. 13. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-13) ve Yenidoğan Hemşireliği Kongresi Kayseri. Kongre kitabı 2005:293.
61. Wessel H, Cnattingius S, Bergstrom S, Dupret A, Reitmaier P. Maternal risk factors for preterm birth and low birth weight in Cape Verde. *Acta Obst Gynecol Scand* 1996; 75:36-46.
62. Mc Cormick MC. The Contribution of Low Birth Weight to Infant Mortality and Childhood Morbidity. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 82-90.
63. Geary M Rafferty G Murphy JF. Comparison of Liveborn and stillborn Low Birth Weight and Analysis of Aetiological Factors. *Ir Med J* 1997; 90(7):269-271.
64. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran A.P., Merialdi M, Requejo J, Rubens C, Menonf R & Paul FA Van Look. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bulletin of the World Health Organization*, Volume 88, Number 1, January 2010, 1-80.
65. Hamilton B.E., Martin J.A., Ventura S.J., Sutton P.D., Menacker F. Births: preliminary data for 2004. National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System. Volume 54, Issue 8, 29 December 2005, Pages 1-17.

66. Buekens P, Delvoeye P, Wollast E, Robyn C. Epidemiology of pregnancies with unknown last menstrual period. *J Epidemiol Community Health*, 38 (1984), pp. 79–80.
67. Brooks AA, Johnson MR, Steer PJ, Pawson ME, Abdalla HI. Birth weight: nature or nurture? *Early Hum Dev*. 1995 May 12;42(1):29-35.
68. Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423; 193-5.
69. Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Baber FM, Low LCK, Yeung CY. (1996) Born small-for-gestational-age infants: consequences for growth. *Acta Paediatr Suppl*. 417:8–13.
70. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4):CD000032.
71. Mitchell EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DM, Glavish N, Pattison NS, Pryor JE, Thompson JM, Wild CJ. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Sep;89(5):F431-5.
72. Gambling L, Charania Z, Hannah L, Antipatis C, Lea RG, McArdle HJ. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat. *Biol Reprod*. 2002;66(2):516-23.
73. Witter F.R., Luke B., The effect of maternal height on birth weight and birth length, *Early human development*, 1991; 25(3): 181-186.
74. Kültürsay N. Beslenmenin ileri yaşlara etkisi, Yenidoğan Sunumu, 39. Türk Pediatri Kongresi, Kapadokya, 2003 .
75. Rasmussen S, Irgens LM, Albrechtsen S, Dalaker K. Predicting preeclampsia in the second pregnancy from low birth weight in the first pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 696-700.
76. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1011-7.
77. Winkvist A, Mogren I, Högberg U. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. *Int J Epidemiol*. 1998 Apr;27(2):248-54.
78. Villar J, Merialdi M, Gulmezoglu AM, *et al*. Characteristics of randomized controlled trials included in systematic reviews of nutritional interventions reporting maternal morbidity,

mortality, preterm delivery, intrauterine growth restriction and small for gestational age and birth weight outcomes. *J Nutr* 2003; 133: 1632S-9S.

79. Van Katwijk, C. & Peeters, L. L. (1998) Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years: a review of the literature. *Hum. Reprod. Update* 4: 185–194.

80. Ekwo EE, Moawad A. Maternal age and preterm births in a black population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000; 14(2):145-51.

81. Feleke Y, Enquoselassie F. Maternal age, parity and gestational age on the size of the newborn in Addis Ababa. *East Afr Med J.* 1999; 76(8):468-71.

82. Barbara A. Maternal nutrition. In: Robert K.C, Robert R. *Maternal-fetal medicine.* Third edition. W. B. saunders company. Philadelphia-1994, 162-17.

83. Özmen P. Otoimmün hastalıklar ve gebelik. İçerisinden: Saraçoğlu F. *Fetal tanı ve tedavi.* Güneş kitapevi Ankara-1998, 613-625.

84. Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ. Maternal smoking and gestational age in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(10):926-30.

85. Nelson E, Jodscheit K, Guo Y. Maternal passive smoking during pregnancy and fetal developmental toxicity. Part 1: gross morphological effects. *Hum Exp Toxicol.* 1999; 18(4):252-6.

86. Colak O, Alatas O, Aydogdu S, Uslu S. The effect of smoking on bone metabolism: maternal and cord blood bone marker levels. : *Clin Biochem.* 2002; 35(3):247-50.

87. Howard DJ, Briggs LA, Pritsos CA. Oxidative DNA damage in mouse heart, liver, and lung tissue due to acute side-stream tobacco smoke exposure. *Arch Biochem Biophys.* 1998, 15; 352(2):293-7.

88. Zaren B, Lindmark G, Bakketeig L. Maternal smoking affects fetal growth more in the male fetus. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000; 14(2):118-26.

89. Becroft DM, Thompson JM, Mitchell EA. The epidemiology of placental infarction at term. *Placenta* 2002; 23: 343-51.

90. Vogt Isaksen C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 433-42.

91. Rasmussen S, Irgens LM. The effects of smoking and hypertensive disorders on fetal growth. *BMC Pregnancy Childbirth* 2006; 6: 16-23.

92. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1856-62.
93. Ramin SM, Ramin KD, Gilstrap LC. Anticoagulants and thrombolytics during pregnancy. *Semin Perinatol* 1997; 21: 149-53.
94. Lip GY, Beevers M, Churchill D, Shaffer LM, Beevers DG. Effect of atenolol on birth weight. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1436-8.
95. Kliegmann RM. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ(eds). *Neonatal- perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant*(6. ed). Mosby Year Book, St Louis. 1997:203-240.
96. Roberts, J. M. (1998) Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 16, 5–15 67 Myatt, L., Eis, A. L., Brockman, D. E. et al. (1997)
97. Preeklampitik gebelerde vasküler Endotelyal büyüme faktörü ve solubl fms benzeri tirozin kinaz-1 düzeyleri ve Bunların birbirleri ile olan ilişkileri. Uzmanlık tezi Necdet özbilen 2007
98. Xiong X, Demianczuk NN, Buekens P, Saunders LD. Association of preeclampsia with high birth weight for age. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul;183(1):148-55
99. Lie R, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: population based study. *BMJ* 1998;316:1343-7.
100. Hulseley T.C., Levkoff A.H., Alexander G.R *et al.* Differences in black and white infant birth weights. *South Med J*, 84 (1991), pp. 443–446.
- 101 Goldenberg R.L., Cliver S.P, Cutter G.R. Black white differences in new born anthropometric measurements. *Obstet Gynecol*, 78 (1991), pp. 782–788.
102. Yip R, Li Z, Chong W.H. Race and birth weight: the Chinese example. *Pediatrics*, 87 (1991), pp. 688–693.
103. Alver J, Brooke O.G. Fetal growth in different racial groups. *Arch Dis Child*, 53 (1978), pp. 27–32.
104. Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V. Sex-specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy. *Eur J Pediatr.* 2006 Nov;165(11):757-61. Epub 2006 Jun 15.
105. Shi Wu, Robert L. Goldenberg, IUGR and preterm delivery: Prenatal risk factors in a indigent population, *Am J Obstet. Gynecol.*, 1990; 162(1): 213-8.
106. Kramer MS. Determinants of low birth weight: Methodological assesment and metoanalysis. *Bull WHO* 1987; 65: 663-757.

107. Thomas P, Peabody J, Turnier V, Clark R.H. A New Look at Intrauterine Growth and the Impact of Race, Altitude, and Gender. *Pediatrics* Vol.106 No.2 August1, 2000 .
108. Lichtenstein P, Cnattingius S. Genetic influence on birthweight and gestational length determined by studies in offspring of twins. *Br J Obstet Gynaecol*2000;107:375-81.
109. Lunde A, Melve KK, Gjessing HK, Skjaerven R, Irgens LM. 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;165:734-41
110. Svensson AC, Pawitan Y, Cnattingius S, Reilly M, Lichtenstein P. Familial aggregation of small-for-gestational-age births: the importance of fetal genetic effects. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:475-79.
111. Shah P, Ohlsson A. Literature Review of Low Birth Weight, Including Small for Gestational Age and Preterm Birth. Evidence Based Neonatal Care and Outcomes Research Department of Pediatrics. Toronto Public Health May 2002.
112. Khan, NA, Kazzi, SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol* 2000; 17:131.
113. Toesch W, Ballard RA, Gleason CA, Avery's diseases of the newborn. 8 th edition, Elsevier sounders, 2005; 4: 139- 146.
114. Gao Y, He Z, Luo Y, Sun H, Huang L, Li M, Zhou Y, Chen B, Fang Q. Selective and non-selective intrauterine growth restriction in twin pregnancies: high-riskfactors and perinatal outcome. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Oct 25.
115. Hung N. Winn,John C. Hobbins. Clinical maternal-fetal medicine Parthenon publishing 2000, USA.
116. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *In Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):257-69.
117. Papile LA, Burnstein J, Burnstein R, et al. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92:529-34.
118. Finegold, J.G. Mizrahi, E.M. Lee, R.T. The newborn nervous system "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998:839-891.
119. Fazzi E.Brusi- S. University of Pavia. Neurodevelopmental outcome at 5-7 years in preterm infants whith periventricular leucomalacia. *Neuropediatrics*. 1993;24(5):269-273
120. Global and Regional Differences in Brain Anatomy of Young Children Born Small for Gestational Age Henrica M. A. De Bie, Kim J. Oostrom, Maria Boersma, Dick J. Veltman,

- Frederik Barkhof, Henriette A. Delemarre-van de Waal, Martijn P. van den Heuvel PLoS One. 2011; 6(9): e24116.
121. Feldman R, Eidelman AI. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*. 2006 Sep;118 (3):e869-78. Epub 2006 Jul 31.
122. Frisk V, Amsel R, Whyte HE. The importance of head growth patterns in predicting the cognitive abilities and literacy skills of small-for-gestational-age children. *Dev Neuropsychol*. 2002;22:565–593.
123. Fitzhardinge PM, Steven EM. The small-for-date infant. II. Neurological and intellectual sequelae. *Pediatrics* 1972;50:50-7.
124. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski A.F., Harel S. Neuropsychological Outcome of Children With Intrauterine Growth Restriction: A 9-Year Prospective Study. *Pediatrics* 2006;118;91.
125. Çoban A, İnce Z. Yenidoğanda solunum sorunları. Neyzi Olcay, *Pediatrici* 1. cilt, 4. baskı, Nobel, 2010:425-33.
126. Reiss I, Landmann E, Heckmann M, Misselwitz B, Gortner L. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia and increased mortality in very preterm infants being small for gestational age. *Arch Gynecol Obstet*. 2003 Nov;269(1):40-4. Epub 2003 Apr 8
127. Ley D, Wide-Svensson D, Lindroth M, Svenningsen N, Marsal K. Respiratory distress syndrome in infants with impaired intrauterine growth. *Acta Paedr*. 1997; 86 (10):1090– 1
128. Puneet Sharma, Kathleen McKay, Ted S Rosenkrantz, Naveed Hussain Comparisons of mortality and pre-discharge respiratory outcomes in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age premature infants *BMC Pediatr*. 2004; 4: 9.
129. Traill Z, Squier M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed*. 1998; 79: F145-F147.
130. Ozlu F, Tyker F, Yuksel B. Neonatal Diabetes Mellitus. *Indian Pediatrics* 2006, 43(7), 642–645.
131. Dorling J, Kempley S, and Leaf A. Feeding growth restricted preterm infants with abnormal antenatal Doppler results. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 September; 90(5): F359–F363.
132. Neyzi Olcay, *Pediatrici* 1. cilt, 4. baskı, Nobel, 2010, 453-466
133. Mayan-Metzger A, Itzhak, Mazkereth R et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol* 2004; 24(8): 494-9.)

134. Bell MJ, Teinberg JL, Feigin et al. Necrotizing Enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187(1): 1-7.
135. Walsh MC, Kliegmann RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am* 1986; 33(1): 179-201.
136. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Lambert DK. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health-care system. *J Perinatol*. 2006 Nov;26(11):682-7. Epub 2006 Oct 12.
137. Gerdes JS. Diagnosis and management of bacterial infections in the neonate. *Pediatr Clin N Am* 2004; 51: 939-59.
138. Narang A, Chaudhuri MK, Kumar P. Small for gestational age babies: Indian scene. *Indian J Pediatr* 1997; 64: 221-4.
139. Merchant RH, Phadke SD, Sakhalkar VS, Agashe VS, Puniyani RR. Hematocrit and whole blood viscosity in newborns: analysis of 100 cases. *Indian Pediatr* 1992; 29: 555-61.
140. Wilson R, del Portillo M, Schmidt E, Feldman RA, Kanto WP Jr. Risk factors for necrotizing enterocolitis in infants weighing more than 2000 grams at birth. *Pediatrics* 1983; 71: 19-22.
141. Yenidoğan bebeklerde önemli bir hematolojik sorun: Polisitemi. Hasan Çetin. *S.D.Ü. Týp Fak. Derg.* 2006;13(3)/ 36-42.
142. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 271-86.
143. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1997; 104(5): 888-889.
144. Hellstrom A, Perruzzi C, Ju M, et al. Low IGF-1 suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *PNAS* 2001; 98: 5804-5808.
145. Quinn G.E. Retinopathy of prematurity." *Avery's Diseases of the Newborn*" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.)'da, Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia-U.S.A., 1998; 1329-1342.
146. Zaw W, Gagnon R, Silva O. The risks of adverse neonatal outcome among preterm small for gestational age infants according to neonatal versus fetal growth standards. *Pediatrics*, 111 (2003), pp. 1273–1277.

147. Luo ZC, Low LC, Karlberg J 1999 A comparison of target height estimated and final height attained between Swedish and Hong Kong Chinese children. *Acta Paediatr* 88:248–252.
148. Seminara S, Rapisardi G, La Cauza F, Mattei P, Donzelli G. Catch-up growth in short-at-birth NICU graduates. *Horm Res*, 53 (2000), pp. 139–143.
149. M. Hack, M. Schluchter, L. Cartar, M. Rahman, L. Cuttler, E. Borawski. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics*, 112 (2003), pp. e30–e38.
150. P.A. Lee, S.D. Chernausek, A.C. Hokken-Koelega, P. Czernichow. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. *Pediatrics*, 111 (2003), pp. 1253–1261.
151. Hokken-Koelega AC, de Ridder MAJ, Lemmen RJ, den Hartog H, de Muinck Keizer-Schrama SM, Drop SLS. Children born small for gestational age: do they catch up? *Pediatr Res* 1995; 38: 267-71.
152. Gutbrod T, Wolke D, Soehne B, Ohrt B, Riegel K. Effects of gestation and birth weight on the growth and development of very low birthweight small for gestational age infants: a matched group comparison. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000 May;82(3):F208-14.
153. Reiter EO, Rosenfeld RG 1998 Normal and aberrant growth. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1427–1507.
154. Hall RA. Nutritional follow-up of the breastfeeding premature infant after hospital discharge. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:453-60.
155. Walther FJ (1988) Growth and development of term disproportionate small-for-gestational-age infants at the age of 7 year. *Early Hum Dev.*18:1–11.
156. Hadders-Algra M, Touwen BCL (1990) Body measurements, neurological and behavioral development in six-year-old children born preterm and/or small-for-gestational-age. *Early Hum Dev.* 22:1–13.
157. Davies DP (1981) Growth of “small-for-dates” babies. *Early Hum Dev.*5:95–105.
158. Villar J, Smeriglio V, Martorell R, Brown CH, Klein RE. (1984) Heterogeneous growth and mental development of intrauterine growth retarded infants. *Pediatrics.* 74:783–791.
159. Albertsson-Wikland K, Wennergren G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. (1993) Longitudinal follow-up of growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr.* 82:438–443.

160. Albertsson-Wikland K, Boguszewski M and Karlberg J, "Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status," *Hormone Research*, vol. 49, supplement 2, pp. 7–13, 1998.
161. Karlberg J, Albertsson-Wikland K 1995 Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr Res* 38:733–739.
162. Woods Ka, Camacho-Hubner C, Savage Mo, Clark A. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 335,1363-1367,1996 et al. 1996.
163. Cornblath M, Perker MI, Reisner Sh, Forbes Ae, Daugheday WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. 1965 *J Clin Endocrinol Metab* 25,209-218.
164. Gluckman Woods Ka, Camacho-Hubner C, Savage Mo, Clark A. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. 1993 *N Engl J Med* 335,1363-1367.
165. Deiber M, Chatelain P, Naville D, Putet G, Salle B. Functional hypersomatotropism in small for gestational age newborn infants. 1990 *J Clin Endocrinol Metab* 68,232-234.
166. Gluckman A., Massa G, De Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyck M. Serum growth hormone binding protein in the human fetus and infant. 1992. *Pediatr Res* 32,69-72.
167. Borrelli, De Chiara., Barker Djp, Gluckman Pd, Godfrey Km, Harding J, Owens Ja, Robinson Js: Fetal Nutrition And Cardiovascular Disease. 1988 *The Lancet* 341:938-941.
168. Volkl TM, Haas B, Beier C, Simm D, Dorr HG 2006 Catch-down growth during infancy of children born small (SGA) or appropriate (AGA) for gestational age with short-statured parents. *J Pediatr* 148:747–752.
169. Newman DG, O'Callaghan MJ, Harvey JM, Tudehope DI, Gray PH, Burns YR, Mohay HA. Characteristics at four months follow-up of infants born small for gestational age: a controlled study. *Early Hum Dev* 1997; 10; 49: 169-81.
170. Intrauterine growth restriction. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72: 85-9.
171. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1998 Dec;152(12):1225-31.

172. Low JA, Galbraith RS, Muir D, Killen H, Pater B, Karchmer J. Intrauterine growth retardation: a study of long-term morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;142:670-677.
173. Roggero P, Gianni ML, Liotto N, Taroni F, Orsi A, Amato O, Morlacchi L, Piemontese P, Agosti M, Mosca F. Rapid recovery of fat mass in small for gestational age preterm infants after term. *plos one.* 2011 jan 5;6(1):e14489.
174. Gianni ML, Roggero P, Taroni F, Liotto N, Piemontese P, Mosca F. Adiposity in small for gestational age preterm infants assessed at term equivalent age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009 Sep;94(5):F368-72. Epub 2009 May 19.
175. Bertino E, Coscia A, Mombrò M, Boni L, Rossetti G, Fabris C, Spada E and Milani S. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006 September; 91(5): F349–F356.
176. Strauss RS, Dietz WH. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr* 1998; 133: 67-72.
177. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Length and body mass index at birth and target height influences on patterns of postnatal growth in children born small for gestational age. *Pediatrics* 1998; 102:72.
178. Leger J, Limon C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43: 808
179. Coutinho R, David RJ, Collins JW Jr. Relation of parental birth weights to infant birth weight among African Americans and whites in Illinois: a transgenerational study. *Am J Epidemiol* 1997;146:804-9.
180. Klebanoff MA, Mednick BR, Schulsinger C, Secher NJ, Shiono PH. Father's effect on infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1022-26.
181. Magnus P, Bakkevig LS, Hoffman H. Birth weight of relatives by maternal tendency to repeat small-for-gestational-age (SGA) births in successive pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;165:35-38.
182. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB 2000 Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 320:967–971.
183. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpaa M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987 ;76:636-46.

184. Bjerre I: Physical growth of 5-year-old children with a low birth weight. *Acta Paediatr Scand* 1975;64:33-43 Beck GJ, van den Berg BJ: The relationship of the rate of intrauterine growth of low birthweight infants to later growth. *J Pediatr* 1975;86:504-511.
185. Falkner F, Tanner JM. Growth as a target-seeking function: catch-up and catch-down growth in man. In: Falkner F, ed. *Human growth; a comprehensive treatise*. New York: Plenum, 1986: 167–179.
186. Piekala P., Kero P., Sillanpaa M, Erkkola R., The Somatic growth of a regional birth cohort of 351 preterm infants during the first two years of life, *Perinat med*. 1989; 17(1): 41-9
187. Sanntag J., Grimmer L., Growth and neurodevelopmental outcome of very low birthweight infants with necrotizing enterocolitis, *Acta Paediatr*, 2000 May; 89(5) : 528-39.
188. Yeh TC., Chang JH., Necrotizing enterocolitis in infants: clinical outcome and influence on growth and neurodevelopment. *J Formos Med Assoc*. 2004 Oct; 103 (10): 761-65.
189. S.R. Hintz, D.E. Kendrick, B.J. Stoll. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*, 115 (2005), pp. 696–703.
190. Çamurdan MO, Çamurdan AD, Polat S, Beyazova U. Growth patterns of large, small, and appropriate for gestational age infants: impacts of long-term breastfeeding: a retrospective cohort study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(7-8):463-8.
191. Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ. Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics*. 2000 Dec;106(6):1355-66.
192. ESPGHAN Committee on Nutrition- Medical Position Paper. Feeding preterm infants after hospital discharge, a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2006; 42:596-603.
193. Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD004696.
194. Davies, P.S.W Total energy expenditure in small for gestational age infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition* Volume 74, Issue 3, 1996, Pages F208-F210.
195. Brandt I, Sticker EJ, Lentze MJ. Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. *J Pediatrics* 2003;142:463-8.
196. Morley R, Fewtrell MS, Abbott RA, Stephenson T, MacFadyen U, Lucas A. Neurodevelopment in children born small for gestational age: a randomized trial of nutrient-

enriched versus standard formula and comparison with a reference breastfed group. *Pediatrics* 2004;113:515-21.

197. Georgieff MK, Hoffmann JS, Pereira GR, Bernbaum J, Hoffman-Williamson M. Effect of neonatal caloric deprivation on head growth and 1-year developmental status in preterm infants. *J Pediatr*. 1985;107:581–587.

198. Frost MB, Forste R, Haas DW. Maternal education and child nutritional status in Bolivia: finding the links. *Soc Sci Med* 2005;60:395–407.

199. Shrimpton R, Victora CG, de Onis M, Lima RC, Blössner M, Clugston G. Worldwide timing of growth faltering: implications for nutritional interventions. *Pediatrics* 2001;107:e75.

200. Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD 1988 Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *N Engl J Med* 318:599–602

201. Lee PA, Kendig JW, Kerrigan JR. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age. *Pediatrics* 2003;112:150-62.

202. De Zegher F, Hokken –Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over long term than over the short term. *Pediatrics* 2005; 115:e458-62.

203. Carel JC, Chatelain P, Rochiccioli P, et al. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1587-93.

204. Veening MA, Van Weissenbruch MM, Delemarre-Van De Waal HA. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4657-61.

205. Cutfield WS, Lindberg A, Rapaport R, et al. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis. *Horm Res* 2006; 65(Suppl 3):153-9.

206. Ong K, Beardsall, de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age. *Early Hum Devel* 2005; 81: 973-80.

207. Jorge AA, Marchisotti FG, Montenegro LR, Carvalho LR, Mendonca BB, Arnhold IJ. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;91(3):1076-80. Epub 2005 Nov 15.

208. Verkauskiene R, Beltrand J, Claris O, Chevenne D, Deghmoun S, Dorgeret S, Alison M, Gaucherand P, Sibony O, Lévy-Marchal C. Impact of fetal growth restriction on body composition and hormonal status at birth in infants of small and appropriate weight for gestational age. *Eur J Endocrinol*. 2007 Nov;157(5):605-12.
209. Soto N, Bazaes RA, Peña V, et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(8):3645–3650.
210. Colle E, Schiff D, Andrew G, Bauer CB, Fitzhardinge P 1976 Insulin responses during catch-up growth of infants who were small for gestational age. *Pediatrics* 57:363–371
211. Toumba M, Hadjidemetriou A, Topouzi M, Savva SC, Demetriadou R, Kanaris C, Skordis N. Evaluation of the auxological and metabolic status in prepubertal children born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005 Jul;18(7):677-88.
212. Ekelund U, Ong K. K. , Linné Y et al., Association of weight gain in infancy and early childhood with metabolic risk in young adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, no. 1, pp. 98–103, 2007.
213. Hales N and Ozanne S. E. “The dangerous road of catch-up growth,” *Journal of Physiology*, vol. 547, no. 1, pp. 5–10, 2003.
214. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ (2001) Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 50:2279–2286.
215. Shepherd PR, Crowther NJ, Desai M, Hales CN, Ozanne SE. (1997) Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats. *British Journal of Nutrition* 78:121–129.
216. Darendeliler F, Bas F, Bundak R, Coban A, Sancakli O, Eryilmaz SK, Kucukemre B, Disci R, Gokcay G, Aki S, Ince Z, Eskiuyurt N. Insulin resistance and body composition in preterm born children during prepubertal ages. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 May;68(5):773-9. Epub 2007 Nov 2.
217. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, de Zegher F. Catch-up growth in girls born small for gestational age precedes childhood progression to high adiposity *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1):220-3. Epub 2011 May 5.
218. Raghupathy P, Antonisamy B, Geethanjali FS, Saperia J, Leary SD, Priya G, Richard J, Barker DJ, Fall CH. Glucose tolerance, insulin resistance and insulin secretion in young south Indian adults: Relationships to parental size, neonatal size and childhood body mass index. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010 Feb;87(2):283-92.

219. Barker DJ, Osmond C Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1: 1077-81.
220. Manalich R, Reyes L, Herrera M, Melendi C, Fundora I. . Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: : a histomorphometric study. *Kidney International*. 2000;58(2):770–773.
221. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS. The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney International*. 1996;49(6):1774–1777.
222. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 2001; 60: 5-20.
223. Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Hickey M. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:46–50.
224. Leon DA. Fetal growth and adult disease. *Eur J Clin Nutr*. 1998 Jan;52 Suppl 1:S72-8; discussion S78-82. Review.
225. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PM, Franklyn JA 1998 Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab* 83:2964–2971
226. Kilby MD, Gittoes N, McCabe C, Verhaeg J, Franklyn JA 2000 Expression of thyroid receptor isoforms in the human fetal central nervous system and the effects of intrauterine growth restriction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:469–477.
227. Godfrey M, D.J. Barker. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*, 71 (2000), pp. 1344S–1352S.
228. Fetal growth restriction. In: Cunningham FG, et al., eds. *Williams Obstetrics*. 20th ed. Stamford, Conn.: Appleton & Lange, 1997:839–54.
229. Alfirovic Z, Neilson JP. Biophysical profile for fetal assessment in high risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):. The Cochrane Collaboration
230. Bricker L, Neilson JP. Routine Doppler ultrasound in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD001450.
231. Kristensen S, Salihu HM, Keith LG, Kirby RS, Fowler KB, Pass MA. SGA subtypes and mortality risk among singleton births. *Early Hum Dev*. 2007;83 (2):99– 105.

232. Hee Joon Yu, Eun Sun Kim, Jin Kyu Kim, Hye Soo Yoo, So Yoon Ahn, Yun Sil Chang, Won Soon Park. Outcomes of small for gestational age micropremies depending on how young or how small they are. *Korean J Pediatr.* 2011 June; 54(6): 246–252.
233. Thompson JM, Clark PM, Robinson E, Becroft DM, Pattison NS, Glavish N, Pryor JE, Wild CJ, Rees K, Mitchell EA. Risk factors for small-for-gestational-age babies: The Auckland Birthweight Collaborative Study. *J Paediatr Child Health.* 2001 Aug; 37(4):369-75.
234. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res.* 1998;49 Suppl 2:1-6.
235. Mari G, Hanif F, Kruger M, Cosmi E, Santolaya-Forgas J, Treadwell MC. Middle cerebral artery peak systolic velocity: a new Doppler parameter in the assessment of growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Mar;29(3):310-6.
236. Groom KM, North RA, Poppe KK, Sadler L, McCowan LM. The association between customised small for gestational age infants and pre-eclampsia or gestational hypertension varies with gestation at delivery. *BJOG.* 2007 Apr;114(4):478-84.
237. Yücesoy G, Ozkan S, Bodur H, Tan T, Çalışkan E, Vural B, Corakçı A. Maternal and perinatal outcome in pregnancies complicated with hypertensive disorder of pregnancy: a seven year experience of a tertiary care center. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Nov;273(1):43-9. Epub 2005 Apr 15.
238. Term SGA infantlarda büyümenin izlemi ve büyümeyi etkileyen faktörler Dr.Musa Silahlı uzmanlık tezi.
239. Lepercq J, Mahieu- Caputo D. Diagnosis and management of intrauterine growth retardation. *Horm Res.* 1998;49(Suppl 2):14-9.
240. Nilgün kültürsay. Çoğul gebeliklerde neonatal sonuçlar *Perinatoloji Dergisi* 2011; 19(5):40 – 41.
241. Tsimbos C, Verropoulou G. Demographic and socioeconomic determinants of low birth weight and preterm births among natives and immigrants in Greece: an analysis using nationwide vital registration micro-data. *J Biosoc Sci.* 2011 May;43(3):271-83. Epub 2010 Dec 16.
242. Hastanemizde Doğan SGA Bebek Sıklığını Etkileyen Sosyodemografik Risk Faktörleri 2007. Dr. Berrin Eser Uzmanlık tezi.
243. Theng JT , Wong TY, Ling Y. Refractive errors and strabismus in premature Asian infants with and without retinopathy of prematurity. *Singapore Med J.* 2000 Aug;41(8):393-7.
244. Jaruratanasirikul S, Chanvitan P. Growth patterns of lowbirth-weight infants: 2-year longitudinal study. *J. Med. Assoc. Thai* 1999; 82 (4): 325- 31)

245. McCowan L, Harding J, Barker S, Ford C. Perinatal predictors of growth at six months in small for gestational age babies. *Early Hum Dev.* 1999 Dec;56(2-3):205-16.
246. Karlberg JP, Albertsson Wikland K, Kwan EY, Lam BC, Low LC. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age. *Horm Res.* 1997;48(suppl 1):17–24.
247. Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B, Tuvemo T. Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth. *Pediatr Res.* 2001;50:91–96.
248. Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal growth in VLBW infants. *J Pediatr* 2003;143:163-170.
249. Knops NB, Sneeuw KC, Brand R, et al. Catch-up growth up to ten years of age in children born very preterm or with very low birth weight. *BMC Pediatrics* 2005;5:26.
250. Darendeliler F, Coban A, Baş F, Bundak R, Dişçi R, Sükür M, Ince Z, Can G. *Türk J Pediatr.* 2008 May-Jun;50(3):207-13. Catch-up growth in appropriate- or small-for-gestational age preterm infants.
251. Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E Growth of very low birth weight infants to age 20 years. *Pediatrics.* 2003 Jul;112(1 Pt 1):e30-8.
252. Weight for Gestational Age Affects the Mortality of Late Preterm Infants. *Pediatrics* Vol.123 No.6 June1,2009 pp. e1072 -e1077.
253. Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995–2002. *J Pediatr.*2007;151 (5):450– 456, 6.e1.
254. L.S. Pulver, G. Guest-Warnick, G.J. Stoddard, C.L. Byington, P.C. Young. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics*, 123 (6) (Jun 2009), pp. e1072–e1077.
255. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Weiss J, Evans S. Risk factors for neonatal morbidity and mortality among “healthy,” late preterm newborns. *Semin Perinatol.*2006;30 (2):54– 60.
256. Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics.*2004;114 (2):372– 376.
257. Türk neonatoloji derneği. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni • Sayı: 17 – Bahar 2008 sf:19.
258. Türkiye’de RDS mortalitesi-2006. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2007; 15: 23. .

259. Atlan A, Can G, Çoban A, Narter F, İnce Z. Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda mortalite ve erken morbidite sonuçları (2000-2004). 15. ulusal neonatoloji kongresi bildiri kitabı 2007: 83.
260. Çelik FÇ, Aygün C, Tanyeri B, Beden Ü, Küçüköyük Ş. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde mortalite ve morbidite. 15. ulusal neonatoloji kongresi bildiri kitabı 2007: 114.
261. Duman N, Kumral A, Gulcan H, Ozkan H. Outcome of very-low-birth-weight infants in a developing country: a prospective study from the western region of Turkey. *Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 54-8.
262. Armangil D, Korkmaz A, Yiğit Ş, Yurdakök M, Tekinalp G. Aşırı düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde morbidite ve mortalite. 15. Ulusal Neonatoloji kongresi bildiri kitabı 2007: 77.
263. Türk neonatoloji derneği. Türkiye’de BPD morbiditesi-2007. türk neonatoloji derneği bülteni 2008;17:25.
264. De Meer K, Westerterp KR, Houwen RHJ, et al. Total energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with respiratory status. *Eur J Pediatr* 1997;156:299–304.
265. DeRegnier RO, Guilbert ThW, Mills MM, et al. Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 1996;126:168–75.
266. Denne SC. Protein requirements. In: Polin RA and Folix WW, eds. *Fetal and neonatal physiology*. 2nd ed. New York: WB Saunders,1998:315–24.
267. Shrivastana A., Lyon A., Miltash N., The effect of dexamethazone on growth mineral balance and bone mineralisation in preterm infants with chronic lung disease, *Eur J Pediatr*, 2000 May; 159(5): 380-4.
268. Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA. Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of a high energy-nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. *J Pediatr* 1998;133:340–5.
269. Huysman WA, de Ridder M, de Bruin NC, van Helmond G, Terpstra N, Van Goudoever JB, Sauer PJ. Growth and body composition in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan;88(1):F46-51.
270. Adesanya OA, O’Shea TM, Turner CS, Amoroso RM, Morgan TM, Aschner JL. Intestinal perforation in very low birth weight infants: growth and neurodevelopment at 1 year of age. *J Perinatol.* 2005 Sep;25(9):583-9.

271. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 481-7.
272. Yildirim G, Turhan E, Aslan H et al. Perinatal and neonatal outcomes of growth restricted fetuses with positive end diastolic and absent or reversed umbilical artery doppler waveforms. *Saudi Med J* 2008; 29: 403-408.
273. Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 253-261.
274. Alves SK, Francisco RP, Miyadahira S et al. Ductus venosus Doppler and postnatal outcomes in fetuses with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 141: 100-103.
275. Gramellini D, Piantelli G, Verrotti C et al. Doppler velocimetry and non stress test in severe fetal growth restriction. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28: 33-39.
276. Ozcan T, Sbracia M, d'Ancona RL et al. Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 39-44.
277. Turhan AH, Atıcı A, Özkan BA. Mersin üniversitesi yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi edilen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. *İstanbul tıp fakültesi dergisi* 2006, Cilt 69, Sayı 4, Sayfa(lar) 105-109.
278. Erdem G, Erdoğan B, Yiğit Ş, Turanlı G. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde izlenen prematüre bebeklerin nörogelişimsel izlemi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49,185-192, 2006.
279. Hilal Özkan H, Çetinkaya M, Köksal, Özboyacı E, Özboyacı A. Nekrotizan Enterokolitli Prematüre Bebeklerin Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri* 2010; 8: 56-6.
280. Mushtaq Ahmad Bhat, Praveen Kumar, Anil Bhansali, S. Majumdarand Anil Narang. Hypoglycemia in small for gestational age babies. *Indian Journal of Pediatrics* Volume 67, Number 6, 423-427.
281. Osborn DA, Hunt R. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinemia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;CD005945.
282. Gestasyon yaşı 34 haftanın altında olan preterm yenidoğanlarda tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Dr. Saygın Abalı Uzmanlık tezi.
283. Nair PM, Ganesh A. Retinopathy of prematurity in VLBW and extreme LBW babies. *Indian J Pediatr* 2003; 70 (4): 303-6.

284. Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Arnon S, Reichman B. Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 186-91.
285. Fortes Filho JB, Valiatti FB, Eckert GU, Costa MC, Silveira RC, Procianoy RS. Is being small for gestational age a risk factor for retinopathy of prematurity? A study with 345 very low birth weight preterm infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2009 Jan-Feb;85(1):48-54.
286. Bayley, N. Nature and purpose of the scale. "Bayley Scales of Infant Development" (Ed. Bayley, N.)'de Second edition, The Psychological Corporation, Orlando-U.S.A. 1993; 1-8.
287. Van Wassenaer. Neurodevelopmental Consequences Of Being Born SGA., *Pediatr Endocrinol Rev.*, 2, 372-377, 2005
288. Markestad T, Vik T, Ahlsten G, *et al.* Small-for-gestational-age (SGA) infants born at term: growth and development during the first year of life. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 165: 93-101.
289. Sommerfelt K, Troland K, Ellertsen B, Markestad T. Behavioral problems in low-birthweight preschoolers. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 927-40
290. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1253-61.
291. Lucas A, Fewtrell MS, Davies FSW, Bishop NJ, Clough H, Cole TJ. Breast feeding and catch-up growth in infants born small for gestational age. *Acta paediatr* 1997; 86: 564- 9
292. Ounsted M, Sleigh G. The infant's self regulation of food intake and weight gain. *Lancet* 1975;1: 1393-7.
293. O'Connor DL *et al.* Growth and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or combination of human milk and premature formula. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2003, 37(4):437-46.
294. Anderson JW, Johnstone BM, Remley DT. Breastfeeding and cognitive development: a meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 70: 525-535
295. Cooper PA, Rothberg AD, Pettifor JM, Bolton KD, Devenhuis S. Growth and biochemical response of premature infants fed pooled preterm milk or special formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 749-54.
296. Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Beneficial effects of breast milk in the neonatal

intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*. 2006 Jul;118(1):e115-23.

297. Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics*, 1999, 103:1150–1157.

298. Rasmussen EL, Malis C, Jensen CB, Jensen JE, Storgaard H, Poulsen P, Pilgaard K, Schou JH, Madsbad S, Astrup A, Vaag A 2005 Altered fat tissue distribution in young adult men who had low birth weight. *Diabetes Care* 28: 151–153.

299. Schroeder DG, Martorell R. Poor fetal and child growth and later obesity and chronic disease.:relevance for Latin America. In: Pena M, Bacallao J (eds). *Obesity and poverty: Anew public health challenge*. Washington. Pan American Health Organization 2000;pp 103-15

300. Berseth CL, Abrams SA. Osteopenia of Prematurity. In: Taeusch HW, Ballard RA (eds). *Avery's Diseases of the Newborn*. Seventh edition. Philadelphia: WB Saunders, 1998: 970-975.

301. Schell-Feith EA, Kist-van Holthe JE, Conneman N, Van Zwieten PH, Holscher HC, Zonderland HM, Brand R, van der Heijden BJ. Etiology of nephrocalcinosis in preterm neonates: association of nutritional intake and urinary parameters. *Kidney Int*. 2000 Nov;58(5):2102-10.

ÖZGEÇMİŞ

Seçil Alpago Kezer

Akademik durum: Tıpta uzmanlık öğrencisi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,

İş Adresi : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, 34390, Çapa/İstanbul

Ev Adresi : Talatpaşa mahallesi Solarkent A1 blok daire 63, Esenyurt /İstanbul

Cep Tel : 0 505 9152755

Email : s_alpago@yahoo.com

Doğum Tarihi : 16.11.1982

Doğum Yeri : İstanbul

İlk Öğretim :Kültür Koleji ilkokulu 1988-1993

Orta Öğretim ve Lise : Vatan Anadolu Lisesi 1993-2000

Üniversite :2000-2006 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

Y. Lisans : 2006-2012 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Yabancı Dil : İngilizce

ULUSAL KONGRE ÖZETLERİ

1)Seçil Alpago,
PEHO sendromu:olgu sunumu çocuk nöroloji günleri , 2007; poster sunumu

2) Seçil Alpago ,
Hoshimotolu hastada tirotoksikoz :olgu sunumu
13. ulusal pediatrik endokrin ve diyabet kongresi 2009,poster sunumu

3)Seçil Alpago,
Memranöz nefropatiyle giden nefrotik sendrom: olgu sunumu
32.pediatri günleri 2010;poster sunumu

4) Seçil Alpago,
Çocukluk çağında kraniofarengioma:20 vakanın retrospektif incelemesi
33.pediatri günleri 2011;poster sunumu

5) Seçil Alpago,
Campylobakter jejuni gastroenteritine sekonder peritonit ve sepsis:olgu sunumu
33.pediatri günleri 2011;poster sunumu

KATILDIĞI KURSLAR

- 1 ‘Neonatal Resüsitasyon Programı’, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, İstanbul; Ocak 2010
- 2 ‘Anne Sütü İle Beslenmede Danışmanlık Eğitim Kursu’, İ.Ü. İTF, Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Kadın ve Çocuk Sağlığı Eğitim ve Araştırma Birimi; Ocak 2007
- 3 Çocuk ve adolesanlarda diyabete güncel yaklaşım kursu :çocuk ve adolesan diyabetikler derneği; Mart 2009
- 4 Normal puberte ve puberte ile ilgili bozukluklara yaklaşım sempozyumu; Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği; Haziran 2009
- 5 Çocuklara ileri yaşam desteği kursu (CİYAD); Nisan 2010

Ek 1

SGA bebeğin izlemi

Hasta adı soyadı:

Doğum tarihi:

Protokol no:

Düzeltilmiş yaşı:

Cinsiyet:

Doğum şekli:

Gebelik haftası:

Telefon:

Tarih	Doğum 0. ay	6. ay	1.yıl	2.yıl
Boy (cm)/pers.				
Kilo (kg)/pers.				
Baş çevresi (cm)(pers.				

Anne yaşı:

Anne eğitimi,mesleği:

Anne boyu:

Baba boyu:

Hedef boyu:

önceden neonatal ölüm, erken doğum veya

SGA bebek dünyaya getirme öyküsü:

Annenin nütrisyonu,vitamin alımı:

Bebeğin nütrisyonu,formüla eoprotein mama kullanımı :

Bebeğin anne sütü alma süresi:

Klinik	Var	Yok
Yoğun Bakım İzlemi:		
RDS		
BPD		
Sepsis		
Sarılık		
Anemi		
NEK		
İVK Evre 3-4		
Osteopeni		
ROP		
Nörolojik sekel		
Nefrokalsinoz		
Primer pulmoner HT		

Endokrin (hipotiroidi)		
İşitme bozukluğu		

Maternal faktörler	Var	Yok
Genç-yaşlı anne		
Nulliparite		
Kronik Hastalık (diyabet vb.)		
Gebelikte enfeksiyon		
Erken membran rüptürü		
Sigara kullanımı		
Preeklampsi		
Toksik ilaç kullanımı		
Uterin damar anomalisi		
Plasental yetmezlik		
Alkol alımı		
Gestasyonel diabet		

Fetusa ait faktörler	Var	Yok
Kromozom anomalisi/dismorfik sendrom		
Çoğul gebelik		
Konjenital enfeksiyon		