

T. C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN YENİDOĞANLARDA
SERUM S100B PROTEİN DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem Kirmemiş**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Mansur Tatlı**

**ANKARA
2007**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden çok şey kazandığım, yetişmemde büyük emekleri olan bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Sadi Türkay başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof .Dr. Aziz Polat'a, Yrd.Doç.Dr.Emin Mete'ye, Yrd. Doç. Dr. Nesibe Andıran'a ve Dr. Selman Doğukan'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmamda her zaman bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, öğrenme ve öğretme azmi ile bilimsel çalışma disiplinini örnek alacağım sayın hocam Doç Dr. Mansur Tatlı'ya tez çalışmam boyunca gösterdiği sonsuz destek, hoşgörü ve sabır için ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında kısa bir süre de olsa birlikte çalışma şansı bulduğum sonrasında tez çalışmam süresince destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Uğur Dilmen'e ve Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'ndeki uzmanlara teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince beraber çalışma imkanı bulduğum, asistalık hayatımı kolaylaştıran başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü olmak üzere tüm kliniklerin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, hemşire, laborant ve yardımcı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim değerli aileme özellikle babam Davut Kirmemiş ve kardeşim Öznur'a en içten teşekkürlerimi ederim.

Dr. Özlem KIRMEMİŞ

Ankara 2007,

İÇİDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ.....	3
<i>İUBG nedenleri.....</i>	<i>5</i>
<i>İUBG tipleri.....</i>	<i>7</i>
<i>Ponderal indeks.....</i>	<i>9</i>
<i>İUBG tanısı.....</i>	<i>10</i>
<i>İUBG'de sorunlar ve komplikasyonlar.....</i>	<i>11</i>
<i>İUBG uzun dönem sonuçları.....</i>	<i>18</i>
<i>Intrauterin büyüme geriliği olan bebeklere yaklaşım.....</i>	<i>19</i>
S100B PROTEİN.....	23
METARYAL VE METOT.....	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA.....	33
KAYNAKLAR.....	42
TABLO.....	48

KISALTMALAR

ANP	Atrial natriüretik peptid
BNP	Beyin natriüretik peptid
DDA	Düşük doğum ağırlığı
EEG	Elektroansefalogram
GH	Gestasyonel hafta
İGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
İUBG	İntrauterin büyüme geriliği
İVK	İntraventriküler kanama
NEK	Nekrotizan Enterokolit
OSA	Orta serebral arter
PI	Ponderal indeks
SS	Standart sapma
SSS	Santral sinir sistemi
VKİ	Vücut kitle indeksi

ÖZET

İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) genetik ve çevresel faktörler nedeniyle büyüme potansiyeline ulaşamamış fetüsü tanımlayan bir terimdir. İUBG gestasyon yaşına uygun olanlarla karşılaştırıldığında mortalite ve morbiditede artışa neden olur. İUBG genellikle doğum kilosunun gestasyon haftasına göre 10 persantilin altında olması şeklinde tanımlanır. İUBG insidansı toplumlar arasında farklıdır. Gelişmiş ülkelerdeki term infantların yaklaşık %10'unda ve gelişmekte olan ülkelerdeki infantların %20'de İUBG gözlenmektedir. İUBG olan bebekler perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, polistemi ve immun sistemin baskılanmasını içeren çeşitli klinik problemlerle karşı karşıyadır. S100B beynin glial dokusundan sentez edilen bir proteindir ve prenatal dönemde beynin hipoksik etkilenmesini gösteren bir ajan olduğu ileri sürülmektedir. Bu çalışmada İUBG olan infantlarda hipoksik beyin etkilenmesinin varlığını araştırmak için serum S100B protein düzeyi çalışıldı.

Çalışmaya gestasyonel yaşı 30-42 haftalar arasında, sağlıklı ve İUBG'i olan infantlar alındı. İUBG olan 43 ve sağlıklı 25 infant ile çalışma tamamlandı. Gestasyonel yaş, cinsiyet, doğum şekli, anne yaşı, polisitemi sıklığı iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca S100B protein düzeyi ile doğum şekli, antenatal steroid uygulanması, polisitemi ve ponderal indeks arasındaki ilişki araştırıldı. S100B protein düzeyi İUBG de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu.

Bu çalışmada İUBG olan infantlarda beyin hasarı olduğu sonucuna vardık. Bu durum hipoksik iskemik sürece bağlı olabilir ve İUBG de serum S100B protein düzeyinin değerlendirilmesi bu konuda bilgi verebilir.

Anahtar kelimeler: İntrauterin büyüme geriliği, S100B protein, kronik hipoksik beyin hasarı

EVALUATION OF SERUM S100B PROTEIN IN INFANTS WITH INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION

SUMMARY

Intrauterine growth retardation (IUGR) is the term used to designate a fetus that has not reached its growth potential because of genetic or environmental factors. IUGR results in increased mortality and morbidity compared to those who are appropriate for gestational age. The most common definition of IUGR refers to a birthweight below the 10th percentile for gestational age. The incidence of IUGR varies among populations. Approximately 10 percent of term infants in developed countries are IUGR and 20 percent of term infants in developing countries. IUGR infants have a variety of associated clinical problems, including difficult perinatal asphyxia, meconium aspiration, persistent pulmonary hypertension, hypoglycemia, polycythemia and impaired immune function. S100B, a protein synthesized in glial cells of brain, is a promising agent that showing hypoxic influences in prenatally. In this study it is aimed to analyze serum S100B protein levels to investigate whether there was hypoxic brain influence on IUGR infants or not.

IUGR infants and healthy infants with gestational ages among 30-42 weeks were enrolled to the study. The study was completed with 43 IUGR and 25 healthy infants. Gestational ages, gender, mode of delivery, maternal ages, incidence of polycythemia were comparable between the two groups. In addition, the relation between the S100B protein level and the method of birth, application of antenatal steroid, polycythemia and ponderal index were searched. Serum S100B protein levels were found significantly higher in IUGR group than the control group.

We concluded that brain damage is present in infants with IUGR, at least partially. This may be secondary to hypoxic-ischemic processes and measuring of serum S100B protein levels can be informative about the condition in IUGRs.

Key words: Intrauterine growth retardation, S100B protein, chronic hypoxic brain damage

GİRİŞ VE AMAÇ

Fetal büyüme ve gelişme, doku ve organ büyümesini ve olgunlaşmasını içeren devamlı bir süreçtir. Bu süreci maternal faktörler, uteroplesental işlev ve fetüsün genetik potansiyeli belirler. İntrauterin büyüme geriliği (İUBG) maternal, plasental veya fetal koşullardaki bir patoloji nedeniyle fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamaması ve popülasyon için normal sınırların altında kalması olarak tanımlanır (1-3). İUBG, perinatal ve neonatal mortaliteyi, buna bağlı olarak da bebek ölüm oranını ve uzun dönemde de morbiditeyi arttırması nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Bu bebeklerde perinatal mortalite ve morbidite gestasyon yaşı doğum ağırlığına uygun olan term bebeklere oranla 5-20 kat daha fazladır (1, 4-6). Gelişmiş ülkelerdeki gebeliklerin %10'undan ve gelişmekte olan ülkelerde %20'sinden fazlasında İUBG görülmektedir.

İUBG kısa ve uzun dönemde pek çok komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bunlardan en önemlisi nörolojik problemlerdir. Yapılan çalışmalarda İUBG olan bebeklerde yenidoğan döneminde hiperrefleksi, hiporefleksi, jitteriness, hipertonsite gibi bulguların; uzun dönem izlemlerinde ise normal IQ değerine rağmen hiperaktivite, dikkat eksikliği, öğrenme problemleri, ince motor hareketlerde koordinasyon bozukluğu ve hiperrefleksiyi içeren nörolojik ve gelişimsel bozuklukların olabildiği görülmüştür. Elektroensefalogramda (EEG) yaygın anormalliklerin oranında artış görülür (6-16). İUBG olan bebeklerde asfiksi riskindeki artışın yanı sıra, polisitemiye bağlı olarak organ perfüzyonundaki azalma ve hipoglisemi gibi nedenlerle beyin dokusu hasarı daha da artabilmektedir (14). Ayrıca hipoksi ile başlayan olaylar zinciri tromboz eğiliminde artış ile birlikte apoptoza yol açan faktörlerin salınımına da neden olabilmektedir.(17).

S100B proteini esas olarak glial dokudan salınan düşük dozda nöroprotektif etkili olup yüksek dozda ise nörotoksik etki gösteren kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Özellikle hipoksik-iskemik beyin hasarı olmak üzere beynin demiyelinizan hastalıklarında, travma sonrası ve fenilketonürde serumda artmış olarak bulunmuştur. S100B protein düzeyindeki artış hipoksik-iskemiye bağlı nöronal hasarı göstermesi açısından güvenilir bir parametre olarak kabul edilmektedir (18-23).

İUBG'de yenidoğan döneminde nörolojik açıdan klinik ve radyolojik olarak bulgu olmasa bile, hücresel düzeyde etkilenme olabilmekte, bu da bebeğin sonraki yaşamında olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (18). S100B protein düzeyi İUBG olan bebeklerde çalışılmış ve yüksek düzeyde saptanmıştır. S100B protein düzeyi henüz klinik ve radyolojik bulgular oluşmadan yükselmekte bebeğin prognozunu tahmin etmede önem kazanmaktadır (18, 20-22). Dolayısıyla S100B protein düzeyi ölçümü ile antenatal ve postnatal dönemdeki alınacak bazı önlemler bebeğin yaşamında nörolojik yönden normal gelişim şeklini kazanması açısından etkili olacaktır.

Bu çalışmada İUBG bulunan bebeklerde oluşabilecek nörolojik etkilenmeyi gösterebilmek amacıyla, beyin etkilenmesinin biyokimyasal bir göstergesi olarak düşünülen serum S100B protein düzeylerine bakılması ve sağlıklı bebekler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca serum S100B protein düzeyi artışı ile bu artışı etkileyebileceği düşünülen polisitemi, anestezi ve doğum şekli, antenatal steroid kullanımı gibi faktörler konusunda da bilgi edinilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ

Fetal büyüme fertilizasyonla başlayıp doğumla sonlanan dinamik bir olaydır. Büyümede etkili mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fetal yaşamda büyüme potansiyelini belirlemede genetik önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte anne ve plasenta ile ilgili faktörler de çok önemlidir. Fetal büyümeyi etkileyen ve sınırlayan en önemli faktör fetüsün beslenmesi ve oksijenizasyonudur (1, 15).

Organizmanın büyüme hızı bir dizi organ sisteminin gelişimi ile belirlenir ve gebelik boyunca değişiklik gösterir. İntrauterin yaşamın 10. haftasında organogenez hemen hemen tamamlanmıştır. Bundan sonra hızlı uzama dönemi başlar ve 20. haftada büyüme hızı maksimuma ulaşır. Gebeliğin daha sonraki dönemlerinde ise büyüme, yağ dokusu ve vücut ağırlığının artması ile birlikte gelişir ve fetüsün kilo artış hızı 34. haftada tepe noktasına ulaşır. Fetal ağırlık ile gestasyonel yaş arasında lineer bir ilişki vardır. Kilo alım hızı ilk 15 haftada 5 gr/gün, 15-24. haftalar arası 15-20 gr/gün iken 34. haftada 30-35 gr/gün'e ulaşmaktadır. Terme doğru fetüsün ağırlık kazanması azalır, doğumdan sonra ise tekrar intrauterin hıza ulaşır (1, 24).

Fetal büyüme üç evreye ayrılır.

1-Hücre hiperplazisi: Gebeliğin 1-16 haftaları arasındaki aktif mitoz dönemini kapsar. Doku ve organlarda hücre sayısı, DNA ve protein içeriği artar. Bu dönemden sonra hücre sayısındaki artış hızı azalır ve 32. haftadan sonra çok yavaşlar.

2-Hücre hiperplazisi ve hipertrofisi: Gebeliğin 16-32. haftaları arasında mitotik bölünmenin yavaşladığı buna karşılık hücre boyutlarının giderek arttığı dönemdir.

3-Hücrel hipertrofi: 32. haftadan itibaren kas ve bağ dokusu artışı ile karakterize olan dönemdir. Bu evrede büyüme hücre sayısından çok hacim artışına bağlıdır.

İntrauterin büyüme geriliği genetik ve çevresel etkenlerden dolayı fetal büyümenin kısıtlanması sonucu fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamaması ve popülasyon için normal sınırların altında kalması olarak tanımlanır. İntrauterin büyüme geriliği terimi çoğu kez gebelik yaşına göre küçük olma yani "*Small for Gestational Age*" (SGA) ile eş anlamlı kullanılır. SGA klasik olarak doğum ağırlığının gebelik yaşına göre topluma özgü ağırlık eğrilerinde 10. persantilin altında veya ortalamanın 2 standart sapmanın (SS) altında olması olarak tanımlanır. Bütün düşük doğum ağırlıklı bebekler İUBG'i değildir. Bununla birlikte her İUBG de düşük doğum ağırlığı ile sonuçlanmayabilir. Örneğin daha önceden iri bebek doğurmuş olan iri anne preeklampsi nedeniyle gebelik haftasına uygun ağırlıkta bir bebek doğurduğunda bu bebek SGA olmasa da intrauterin büyümesi kısıtlanmıştır. Düşük doğum ağırlığı normal de olabilmektedir. Örneğin yapısal olarak anne, baba, kardeş ve akrabaları küçük olan bebekler küçük olmalarına rağmen anormal değillerdir. Bu bebeklerin intrauterin büyüme hızları daha düşüktür. Dolayısıyla SGA doğum normal olabileceği gibi fetal büyüme potansiyelini sınırlandıran iç veya dış faktörlerin sonucu da olabilmektedir (1, 24).

İUBG olan bebekler intrauterin dönem, doğum ve sonraki dönemlerde çeşitli risklerle karşı karşıyadırlar. Bu yüksek riskli bebekler grubuna hem preterm (Gestasyonel yaş <37 hafta) hem de zamanında doğan (Gestasyonel yaş \geq 37 hafta) ancak intrauterin dönemdeki büyümesi çeşitli nedenlerle kısıtlanmış dolayısıyla kendisinden beklenen büyüme potansiyelini gösteremeyen bebekler girer. Tüm dünyada yılda yaklaşık olarak 20 milyon düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebek doğmakta ve 1 yılda doğan bebeklerin yaklaşık %17'sini oluşturmaktadır. Bunların

çoğu gelişmekte olan ÷lkelerde doğan bebeklerdir. Gelişmekte olan ÷lkelerde DDA'lı bebeklerin çoğunu term-İUBG olan bebekler oluştururken, gelişmiş ÷lkelerde pretermier oluşturmaktadır. Term İUBG insidansı gelişmiş ÷lkelerde %10 iken, gelişmekte olan ÷lkelerde %20'un üzerindedir (3).

Hem gelişmiş ve hem de gelişmekte olan ÷lkelerde bir bebeğin doğum ağırlığı neonatal mortaliteyi etkileyen önemli faktörlerdendir. İUBG nedenlerinin multifaktöriyel olduğu bilinmektedir. Olguların %40 kadarında ise İUBG nedeni saptanamamaktadır. DDA nedenlerinin saptanıp, potansiyel düzeltilebilme olanağı olan faktörlerin tanımlanması ve önlenmesi önemlidir.

İUBG nedenleri

İUBG nedenleri çok çeşitlidir. Fetal, plasental ve maternal nedenler olarak gruplandırılabilir. Fetal nedenler intrensek olarak; plasental ve maternal nedenler ise ekstrensek olarak da adlandırılmaktadır. Tablo 1'de İUBG nedenleri özetlenmiştir.

Gelişmekte olan ÷lkelerde İUBG'nin en sık nedeni annenin beslenme yetersizliğidir. Gebelikte kilo artışının az olması, gebelik öncesi beden kitle indeksinin (BMI) düşük oluşu ve annenin kısa boylu oluşu beslenme yetersizliğinin göstergeleri olmaktadır. Bu ÷lkelerde sigara da önemi artan bir faktördür.

Gelişmiş ÷lkelerde ise sigara en önemli etiyolojik etken olmakla birlikte gebelikte kilo artışının yetersiz oluşu ve gebelik öncesi VKİ'nin düşük oluşu da önemli etkenlerdir. Pre-eklampsi, anemi, kısa boy, genetik faktörler, gebelikte alkol ve madde kullanımı daha az gör÷len etkenlerdir (25-28).

FETAL NEDENLER	MATERNAL NEDENLER	PLASENTAL NEDENLER
1) Genetik faktörler	1) Maternal malnütrisyon	1) Tek umbilikal arter
a) Irk, etnik yapı	2) Azalmış uteroplasental kan akımı	2) Aberran kord yapışması
b) Genetik hastalıklar	a) Preeklampsi-eklampsi	3) Umbilikal ven trombozu
c) Kromozom hastalıkları	b) Kronik renovasküler hastalık	4) İkizden ikize transfüzyon sendromu
d) Dişi cinsiyet, sendromlar	c) Kronik hipertansif vasküler hastalık	5) Plasenta ağırlığı veya yüzey alanında azalma
2) Konjenital enfeksiyonlar (TORCH)	3) Zararlı alışkanlıklar	6) Parsiyel plasental ayrılma
3) Yenidoğanın metabolik hastalıkları	a) Sigara	7) Uteroplasental yetersizlik
4) Multifaktöriyel konjenital malformasyonlar	b) Alkol	8) Kronik vasküler hastalık
5) İnsülin / İGF-1 eksikliği	c) Madde ve ilaç bağımlılığı	
6) Aberran genomik imprinting	4) Maternal hipoksemi	
a) Uniparental disomi	a) Anemi, hemoglobinopati	
b) Epimutasyonlar	b) Yüksek irtifada yaşam	
	5) Diğer maternal faktörler	
	a) Kısa boy (<150 cm)	
	b) Gebelik öncesi düşük ağırlık (<50 kg)	
	c) Ağır maternal malnütrisyon	
	d) Gebelikte kilo artışının her bir 4 hafta için 0,9 kg'ın altında oluşu	
	e) Düşük sosyoekonomik düzey	
	f) Çoğul gebelik	
	g) Yaş(<18 yaş ,>35 yaş)	

Tablo 1. İUBG nedenleri

İUBG tipleri

İUBG olan bebeklerin ağırlık, boy ve baş çevreleri ölçümlerinin birlikte değerlendirilmesi büyüme geriliğine yol açan nedenlerin zamanlamasına ilişkin fikir verir.

1-Simetrik (orantılı) tip İUBG'de ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçüktür ve fetal büyüme hücrel hiperplazinin hâkim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Bu dönemde oluşan olaylar hücre sayısında geriye dönüşsüz bir azalmaya neden olurlar. Fetal büyümenin etkilenmesi hücre bölünme ve büyümesini sınırlandırarak hücre sayısının azalması ile sonuçlanır. Büyüme geriliği bütün dokuları ilgilendirir. Tüm İUBG olan bebeklerin yaklaşık %20-30'u bu gruba girer ve bu bebeklerin doğumdan sonra büyümeyi yakalaması pek olası değildir. Bipariyetal çap ve femur uzunluğu küçük ölçülür. Hipoglisemi riski düşüktür. Kromozomal hastalıklar, konjenital enfeksiyonlar ve çevresel toksinler ilk trimesterden itibaren orantılı büyüme geriliğine yol açar.

2-Asimetrik (orantısız) tipinde ise relatif olarak baş çevresi normaldir. Bu tip büyüme geriliği fetüsün oksijen ve/veya madde temininin bozulması sonucudur. Bu bebeklerin boyları da bir miktar kısa ve vücut ağırlıkları gebelik yaşına göre belirgin düşüktür. Ponderal indeks azalmıştır. Asimetrik büyüme geriliği İUBG'nin en sık tipi olup, etkilenme hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği gebeliğin son döneminde olmaktadır. Normal büyüme potansiyeline sahip olan fetüste bile geç dönemde oksijen ve uteroplental perfüzyon gereksinimi erken dönemdeki fetal gelişim sırasındakinden daha fazladır. Bu nedenle büyüme hızı için sağlanan madde ve oksijen gereksinimi artıncaya kadar gelişme geriliği görülmez. Fetal büyüme şekli bu tip olgularda tipik olarak normal fetal büyümeyi sağlayacak olan uteroplental kapasitenin sınırı olan 3. trimestere kadar normaldir. Beyin ve iskelet

büyümesi genellikle etkilenmemesine rağmen vücut ağırlığı ve somatik organ büyümesi daha fazla etkilenir. Karaciğer, adrenaller, dalak, timus ve yağ dokusu en fazla etkilenen organlardır. Asimetrinin kendisi uteroplental yetersizliğe fetal adaptasyonu göstermektedir ve beyin gelişimi için kan akımının yeniden dağılımını düşündürmektedir. İUBG'i olan yenidoğanların %70-80'i bu grupta olup; bu bebekler doğumdan sonra çoğunlukla büyümeyi yakalarlar. Hipoglisemi riski yüksektir. Toksemiye, hipertansiyona bağlı uteroplental perfüzyon yetersizliği en başta gelen nedenleridir.

3-Kombine İUBG'de iskelet kısa ve yumuşak doku kitlesi az miktardadır. Annenin ilk trimesterden itibaren olan ciddi hastalıkları, iskelet displazisi ve metabolik kemik hastalıkları nedeni ile oluşur.

4-Dismorfik İUBG de çoğunlukla büyük ve küçük konjenital anomaliler vardır. Baş, gövde ve ekstremiteler orantısızdır (1, 24).

Asimetrik ve simetrik büyüme geriliği arasındaki farklar tablo 2'de özetlenmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda asimetrik büyüme geriliklerinde perinatal asfiksi, anormal kalp hızı, düşük Apgar skoru ve özellikle hipoglisemiyi de içeren erken neonatal sorunların daha sık görüldüğü ve mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Asimetrik büyüme geriliği olan yenidoğanların uzun süreli izlemlerinde hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalıkları sıklığında artış ile nörolojik gelişimin olumsuz etkilenebildiği de bildirilmiştir (29-33). Dolayısıyla İUBG olan bebeklerde bu ayrımın yapıp gerekli önlemlerin alınması önem kazanmaktadır.

Tablo 2. Simetrik ve asimetrik İUBG'nin özellikleri

	SİMETRİK	ASİMETRİK
Sıklık	%25	%50
Etkilenme zamanı	Erken	Geç
Etiyoloji	İntrensek (fetüsle ilgili) Ekstrensek (ilaç, sigara, alkol)	Uteroplental Yetmezlik
Hücre sayısı	Azalmış	Normal
Hücre hacmi	Normal	Azalmış
Baş çevresi	Küçük	Normal
Plasenta büyüklüğü	Normal	Azalmış
Doğumsal anomali	Sık	Nadir
Ponderal indeks	Normal	Düşük
Glikojen ve yağ depoları	Değişken	Düşük
Maternal ve fetal arteriyel dalga hızı	Normal	Azalmış
Hipoglisemi riski	Düşük	Yüksek

Ponderal indeks

Anormal büyümeyi tanımlamada kullanılan bir parametredir. Ponderal indeks hesaplanması, doğum ağırlığının (kg), boy uzunluğunun (m) küpüne bölünmesi ile yapılmaktadır. Böylece boya göre ağırlık değerlendirilerek büyümenin orantılı veya orantısız olduğu belirlenir (34). Bu indeks simetrik tip İUBG'de normal iken asimetrik tipte düşük olarak tespit edilmiştir.

İUBG TANISI

İUBG'nin intrauterin dönemde saptanması ile oluşabilecek neonatal sorunlar önceden belirlenip, uygun ve yeterli tedavi ile önlenmesi dolayısıyla da mortalitenin ve morbiditenin azalması sağlanmaktadır. Bu amaçla bozulmuş fetal büyümeyi erken dönemde ve doğru olarak tanımlayabilmek için birçok yöntem geliştirilmiştir.

Annede vajinal kanama öyküsü, annenin gebe kalma kilosunun düşük olması ve gebelik sırasında yetersiz kilo alımı, kronik hastalık ve preeklampsi varlığı, çoğul gebelik varlığında İUBG açısından daha dikkatli olmak gerekir. Antenatal yapılan fizik muayenelerde uterus büyüklüğünün gestasyon yaşına göre küçük bulunması İUBG'ni düşündüren basit bir yöntemdir. Ultrasonografi İUBG tanısında en kesin tanı metodudur. Bipariyetal çap, karın çevresi, baş çevresinin karın çevresine oranı ve femur boyu ölçüleriyle beraber fetal iyilik hali, fetal anomaliler ve amniyotik sıvı da değerlendirilebilir. Bütün bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi büyük ölçüde İUBG'nin önceden tanınmasına olanak verir.

Fetal distressi tanımlamak için fetal kalp hızının monitörizasyonu, fetoplasental fonksiyonun Doppler USG ile değerlendirilmesi, periumbilikal kan örneğinin alınması gibi yöntemler de tanıda kullanılmaktadır. Özellikle bebekte Doppler USG ile orta serebral arter (OCA) akımının ölçümü en iyi göstergelerdendir. Fetal hipoksemi varlığında hayati organlarda fetüsün beyinde ve kalpte damar direncinde kompensatuar azalma ile kanlanma artışı olmaktadır. Serebral/Umbilikal Doppler akım oranının $>1,08$ olması kardiyak output'un fetüsün beyine doğru santralize olmasının bir kanıtı olarak kabul edilebilir (35). OCA akımı anormal olup umbilikal arter (Um A) akımı normal saptananlarda sezaryen oranında, erken doğum sıklığında ve yoğun bakıma kabul sıklığında artış ile beraber doğum ağırlığının daha düşük olduğu

bildirilmiştir (1, 24). Dolayısıyla OCA/Um A oranını değerlendirmek daha faydalı bulunmuştur (36). Doppler USG perinatal mortaliteyi belirlemede sensitif ve pratik bir metod olarak kabul edilmektedir (1, 24, 35, 37-39).

İUBG olan yenidoğanın doğum sonrası fizik muayenesinde baş gövdeye göre rölatif büyük, deri kuru ve deskuame, subkutan doku miktarı az, tırnaklar uzun, el ve ayaklar gövdeye göre büyük, kafa sutürleri ve fontaneler geniş, göbek bağı ince sarı-yeşil renkte, verniks kazeoza az miktarda, ayak tabanı çizgileri matür, meme dokusu ve dişi genitalya az gelişmiş olarak görülebilir (1).

İUBG'DE SORUNLAR VE KOMPLİKASYONLAR

İUBG'de mortalite 5-20 kat artar (1, 24)

En sık mortalite nedenleri şöyle sıralanabilir:

- Kronik fetal hipoksi,
- Doğum asfiksisi,
- Multisistem hastalıklar,
- Letal konjenital anomaliler
- Plasental yetersizlik, infarkt ve ayrılma

Ölümlerin büyük kısmı gebeliğin 38-42. haftaları arasında görülür. Mortalitenin <1500 gram olanlarda, asimetrik İUBG'de ve antenatal umbilikal arter Doppler USG'de diyastol sonu akımı düşük saptananlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (1, 24). İUBG'i olan bebekler tablo 3'de özetlendiği gibi intrauterin dönem, doğum ve sonraki dönemde çeşitli riskler ile karşı karşıyadır. Bu risklerin alınacak bazı önlemler ile azaltılması mümkündür.

PATOGENEZ	PROBLEM	TEDAVİ-ÖNLEME
Fetal ölüm	Plasental yetmezlik Kronik fetal hipoksi	Biyofizik profil, Kordosentez, Erken doğum
Mekonyum aspirasyonu	Hipoksik stres	Faringeal-trakeal aspirasyon
Polisitemi-hiperviskosite	Plasental transfüzyon Fetal hipoksi, EPO↑	Neonatal Parsiyel Exchange Transfüzyon
Isı instabilitesi	Soğuk stresi Yağ depolarında ↓, Katekolamin ↓ Hipoksi, Hipoglisemi	Termal ısı Erken bakım
Dismorfoloji	TORCH, Sendromlar Teratojen maruziyeti	Hastalık spesifik tedavi
Pulmoner hemoraji	Hipotermi, Polisitemi, DIC, O ₂ ↓	Hipoksi ve soğuktan koruma Endotrakeal epinefrin
İmmünyetmezlik	Malnütrisyon, TORCH	Spesifik tedavi
Kemik mineral dansitesinde azalma	Substrat ↓ veya D vitamin metabolizmasında değişme	Kalsiyum veya D vitamini

Tablo 3. İUBG’i olan bebeklerdeki olası problemler ile önleme ve tedavi yöntemleri

A- Hipoksi

İUBG’de perinatal asfiksi ve sekelleri en önemli ve acil sorunu oluşturmaktadır. Büyüme geriliği olan fetüs azalmış rezervlere ve kronik olarak düşük parsiyel oksijen basıncına sahip olarak 3. trimestere girmektedir. Ayrıca plasenta işlevleri sınırdadır ve fetal miyokardiyal glikojen

depoları azalmıştır. Bu da hipoksiye kardiyopulmoner adaptasyonu sınırlar. Doğum olayı ile beraber uterus kontraksiyonlarının başlamasıyla intramiyometriyal basıncın artması, intervillöz alanda dolaşım stazına yol açarak fetüs tarafından kullanılan oksijen ve glikoz gibi yakıtların azalmasına katabolitlerin ise birikmesine yol açar. Dolayısıyla doğum sırasında intervillöz alanda ve fetal kanda hipoksi, hiperkapni ve asidoz oluşmaktadır. Akut fetal hipoksi, asidoz ve serebral depresyon fetal ölüm veya neonatal asfiksi ile sonuçlanır. Amniyon sıvısına mekonyum geçişi olabilir. Şiddetli hipoksi sonucu multiorgan disfonksiyonu ve uzun dönemde sekeller gelişebilir (Hipoksik iskemik ensefelopati, iskemik kalp yetmezliği, mekonyum aspirasyon pnömonisi, persistan fetal dolaşım, GIS perforasyonu, akut tubuler nekroz). Bu nedenlerle İUBG olan yenidoğanlarda doğumun uygun zamanda gerçekleştirilmesi ve gerekli resusitasyonun yapılması komplikasyonların önlenmesi açısından önem taşır (1, 24, 40-44).

B- Metabolik Sorunlar

a-Hipoglisemi:

Diyabetik anne çocukları dışında neonatal semptomatik hipogliseminin en sık görüldüğü durum İUBG'dir. Hipoglisemi genellikle ilk 3 gün özellikle ilk 12-48 saat içinde görülür. Karaciğer glikojen depolarının yetersizliği ve glikoneogenez kapasitesinin azalması temel faktörlerdir. Ayrıca hiperinsülinemi ve aşırı insülin duyarlılığı da hipoglisemiye katkıda bulunur (45-47). Hipoglisemi asimetrik İUBG'de daha sık görülmektedir. Bu bebeklerde erken enteral beslenmenin başlatılması önemlidir. Bebeklerin %1'de ise intravenöz sıvı ihtiyacı olmaktadır. İUBG olan yenidoğanları asemptomatik hipoglisemiden korumak için kan şekeri takibi yapılmalıdır (1, 24, 41, 48, 49).

b-Hiperglisemi:

İlk 6 hafta içinde dehidratasyon, ateş, büyüme geriliği ve tartı kaybı ile seyreden geçici bir diyabet gelişebilir. Bir kaç hafta devam eder. Nedeni kesin bilinmeyen bu durum beta hücre fonksiyonundaki gecikme ile açıklanmaya çalışılmaktadır (1, 24, 50).

c-Hipokalsemi:

Prematürite ve asfiksi varsa hipokalsemi riski artar. Asfikside iskemik dokudan salınan fosfora bağlı serum kalsiyum düzeyi düşer. Ayrıca asidozun kendisi de hipokalsemiyi artırır (1, 51, 52).

C- Hipotermi

Asimetrik İUBG'de daha sık görülür. Vücut yüzey alanının ağırlığa göre geniş olması ve yağ dokusunun azlığı zemin hazırlar. Bebekler hemen radyant altına alınıp kurulanmalı, baş bölgesinden olan ısı kaybı önlenmelidir (1, 3, 24, 49, 50).

D- Hiperviskozite

Polisitemi İUBG'de %15-17 oranında görülür. Asimetrik İUBG olup 34 haftadan büyüklerde daha sıktır. Kronik hipoksi sonucu eritropoetin artışına bağlıdır. Polisitemi hiperviskoziteye neden olarak doku hipoksisi, asidoz ve hipoglisemiye ayrıca mikrotrombüs oluşumuna yol açabilmektedir. Çoğu asemptomatik olmakla beraber nekrotizan enterokolit (NEK), hipoglisemi, bilirubin artışına ve bazı organların perfüzyonlarında azalmaya neden olabilir. Santral sinir sistemi de olumsuz etkilenebilmektedir. Çalışmalarda polisitemi ve hiperviskozite ile birlikte serebral kan akımının ve arteriyel glikoz konsantrasyonunun azaldığı, serebral glikoz alımı ve dağıtımının bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca mikrotrombüs oluşumu ile serebral

morbidite riski daha da artabilmektedir (1, 14, 49, 53-57). Hemokrit (Hct)>%65 olup semptom varsa veya Hct>%70 ise parsiyel kan değişimi yapılmalıdır. NEK'den korumak için anne sütün tercih edilmelidir.

E- Konjenital anomaliler

Simetrik İUBG'de doğumsal anomali riski yüksektir. Malformasyonlar özellikle kalp ve böbreklerde saptanmıştır. Trizomi 13, 18, plasental tetraploidi, koriyonik villus örneklerinde trizomi 2 ve 16, IMAGE sendromu (seksüel gelişim bozukluğu, konjenital adrenal hipoplazi, aniridi, dismorfik yüz görünümü, minör iskelet sistemi anomalileri ile İUBG'nin olması) bildirilmiştir (58-60).

F- Solunum güçlüğü

İUBG'de pulmoner maturasyonun artacağı yönünde görüşler varsa da bazı retrospektif çalışmalarda İUBG'de NEK, intraventriküler hemoraji ve RDS (respiratuar distres sendromu) sıklığının arttığı bildirilmiştir. RDS 29-32. haftalar arasında nadir görülürken <29 haftada daha sık görülür (1, 61). Ayrıca amniyotik sıvıda mekonyum bulunması mekonyum ve amniyon sıvının aspirasyonuna, pnömotoraks ve pnömomediastinum sıklığında artışa yol açar.

G- İmmunolojik bozukluklar

Malnütrisyona bağlı immünolojik problemler sık görülür. IgA, IgG, C3 seviyesi ve periferik T lenfosit sayısı düşük olarak bildirilmiştir. Fagositik indeks, lizozim ve fitohemaglutinine yanıt azalmıştır. Konjenital rubellada T ve B hücre defekti varken preklampside nötropeni görülür. İUBG olanlarda çeşitli nedenlerle sepsis riskinin arttığı bildirilmiştir (1, 49).

H- Nöronal zararlar

Umbilikal arter Doppler hızı anormal olanlarda intraventriküler kanama (İVK) ve nörolojik hasar riski artar. Periferik sinir sisteminin gelişimi gestasyonel yaşla orantılı olduğundan İUBG olan yenidoğanlarda genelde normaldir (1). Ancak doğumda hiperalert ve hipertonic olabilirler. Jitteriness daha sık görülür. Moro refleksi aktif ekstansiyon ve abdüksiyon şeklinde daha aktif alınabilir. Tonik boyun postürü uzun saptanmıştır. Ancak İUBG ciddiye anormal uyku siklusu, kas tonusu, derin tendon refleksleri ve fizik aktivitede azalma hipereksitabilite görülebilir. Bu durumlar santral sinir sistemi maturasyonunu tamamlamasına rağmen nörolojik etkilenmenin olabildiğini gösterir. Uzun dönemli izlemlerinde IQ seviyeleri normal olmasına karşın anne-bebek ilişkisinde bozulma hiperaktivite, dikkat eksikliği, öğrenme problemleri, ince motor hareketlerin koordinasyon bozukluğu, serebral palsy ve hiperrefleksiye içeren nörolojik ve gelişimsel bozukluklar olduğu bildirilmiştir (1, 24, 49, 51, 62, 63).

İUBG'de fetal yaşamda major büyüme faktörü olarak kabul edilen İGF1 düzeyi azalır. İGF1 gebeliğin son dönemlerinde ilk trimestere göre 2,5 kat artar. İGF1'in nöron sayısında ve büyümesinde artış, oligodendrosit sayısında artış gibi nörolojik gelişimi etkileyen rolleri vardır. İGF1'in İUBG'de düşük oranda olması nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir (49). Ayrıca İUBG olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında serum nörotropin düzeyi İUBG olmayan grupta daha yüksek saptanmıştır (64).

İUBG'de mevcut olan kronik hipoksi bütün sistemleri olduğu gibi beyni de olumsuz etkiler. Kronik hipoksi hücre düzeyindeki hasarı arttıran olaylar zincirini başlatır. Kronik fetal hipoksi sonucunda beyin yapısındaki değişme, nöronal dansite ve fonksiyon değişikliği ile beraberdir. İntrakranial kanama ve periventriküler lökomalazi sıklığında artış olur. Kronik

hipokside pontin adenosin reseptör sayısı artar. Serebral metabolizma inhibe edilir. Hipotalamik vazopressin ve oksitosin üretimi ile ANP ve BNP salınımı artar. Böylece fetal sıvı balansı değişir (13). Bazı çalışmalarda İUBG'de büyüme ve farklılaşmada önemli olan ornitin dekarboksilaz aktivitesinin azaldığı bildirilmiştir (65). Kronik hipokside vasküler endotelial growth faktör ve eritropoetin artışı ile kardiyovasküler ve serebrovasküler değişiklikler olur. Polisitemi hiperviskositeye neden olarak doku hipoksisi, asidoz ve hipoglisemiye ayrıca mikro-dolaşımda trombüs oluşumuna yol açabilmektedir. Bu olaylar serebral hücre ölümüne katkıda bulunur (17). Yapılan çalışmalarda beyinde hipoksik iskemide artış gösteren ve beyin için spesifik kabul edilen S100B proteini İUBG'de yüksek düzeyde bulunmuştur (20). Ayrıca S100B protein miktarının orta serebral arter (OCA) akım hızı ile korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (20). OCA akımı İUBG'ni değerlendirmede kullanılan bir parametredir (36). İUBG'de yenidoğan döneminde nörolojik açıdan klinik ve radyolojik olarak bulgu vermese bile, hücresel düzeyde etkilenme olabilmekte buda bebeğin ileriki yaşamında olumsuz sonuçlara yol açabilmektedir (18). S100B protein düzeyi henüz klinik ve radyolojik bulgular oluşmadan yükselmekte bebeğin prognozunu tahmin etmede önem kazanmaktadır (18, 20-22). Dolayısıyla S100B protein düzeyi ölçümü ile antenatal ve postnatal dönemdeki alınacak bazı önlemler bebeğin uzun süreli izleminde nörolojik yönden normal gelişim paternini kazanması açısından önemli olacaktır.

İ- Diğer

İUBG'de doğumda kord prealbumin ve kemik mineral içeriği az saptanmıştır (66). Faktör V, VII ve trombosit sayısı düşük olabilmektedir. Ayrıca İUBG'de fibrin yıkım ürünlerinde artış, tromboza eğilim, pulmoner hemoraji sıklığı ile ani bebek ölümü görülme sıklığında da artış olduğu bildirilmiştir (67-69).

İUBG'NİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI

Epidemiyolojik ve deneysel veriler İUBG'nin erişkin dönemde kardiyovasküler, metabolik ve diğer kronik hastalıklara zemin hazırladığını göstermektedir (70-73). Düşük doğum ağırlığı erişkin dönemdeki hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, glikoz intoleransı, insülin direnci, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hiperkortizolemi, obezite, obstrüktif akciğer hastalığı, nörolojik ve gelişimsel bozukluklar, böbrek yetmezliği ve üreme bozuklukları ile ilişkili bulunmuştur (1, 24, 71, 74). Fetal hayatta beslenme yetersizliği, başta insülin sensitivitesinde azalma olmak üzere metabolik değişikliklere ve endokrin sistem fonksiyonlarında bozulma gibi kalıcı değişikliklere sebep olmaktadır (1, 72, 73).

Barker ve arkadaşları yetersiz fetal beslenmenin meydana geldiği trimestere göre etkilenen doku ve organların farklı olduğu fikrini öne sürmüştür. Buna göre 1. trimesterdeki olaylar, hematolojik problemler ve hipertansiyona, 2. trimesterdeki olaylar koroner kalp hastalıklarına, insülin direnci veya eksikliğine, 3. trimesterdeki olaylar ise koroner kalp hastalığı ve tromboza yol açmaktadır (70).

İUBG olan yenidoğanlarda ilerleyen dönemlerinde çeşitli nörolojik bulgular da ortaya çıkabilmektedir. Perinatal hipoksi önemli bir risk faktörüdür. Perinatal asfiksiye uğramamış İUBG olan matüre bebeklerin çoğunun okul öncesi ve okul çağında normal zekâlı oldukları gösterilmiştir. Asfiksiye uğramamaları nedeniyle izlemde major patoloji göstermezler. Ancak kronik hipoksi süreci nedeniyle hücresel düzeyde de olsa serebral hasar olabilmekte ve bu durum uzun süreli izlemlerinde çeşitli problemler şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Normal zekâyâ rağmen konuşma problemleri, minör nörolojik bozukluklar, dikkat bozuklukları, davranış bozuklukları ve okul başarısızlığı söz konusudur. Preterm İUBG olan bebeklerde nörolojik gelişim term İUBG olanlara göre daha da bozuktur (1, 24, 62, 63, 75, 76).

Sonuç olarak İUBG kronik izlemde çeşitli şekillerde ve derecelerde nörolojik problemlere neden olabilmektedir (1, 24, 62, 63, 76). Bunların büyük kısmı yenidoğan döneminde bulgu vermeyebilir. Ancak hücresele düzeyde olan olumsuz etkilenmeler uzun dönemde karşımıza çeşitli problemler şeklinde çıkabilmektedir. Çalışmamızda radyoloji ve nörolojik muayene ile herhangi bir patoloji saptanmayan İUBG olan bebeklerde S100B protein düzeyi artışı ve bu artışı etkileyen faktörler araştırıldı. Sonuçta önlenebilir faktörlerin engellenmesi ve bu yönden risk altında olan bebeklerin ailelerine gerekli danışmanlığın verilmesi ile olumlu sonuçlar elde etmek mümkün olabilmektedir. Çünkü bebeklerin gelişiminde özellikle ilk yaşlarda çevresel ve ailesel faktörler önemli rol oynamaktadır. Bu dönemde bilinçli ve yeterli bakım programı ile ileride karşılaşılabilecek sorunları en aza indirmek mümkün olabilecektir.

S100B protein düzeyinin amniyotik mayide ölçülebildiği bildirilmiştir (22, 77). S100B protein düzeyinin gebe serumlarında çalışılması ile İUBG'i ve İVK'sı olan yenidoğanlarda anlamlı yüksek sonuçlandığı bildirilmiştir (21). Bu amaçla ileride yapılacak çalışmalarda İUBG açısından riskli olan gebelerde amniyotik mayide veya maternal serumda S100B protein düzeyinin çalışılması ile daha doğum gerçekleşmeden oluşabilecek risklere karşı birtakım antenatal önlemlerin alınması da mümkün olabilecektir. Bu da İUBG'nin olumsuz sonuçlarını en aza indirmede etkili olacaktır. Tablo 4'te İUBG'nin uzun dönem olumsuz etkileri özetlenmiştir.

İNTRAUTERİN BÜYÜME GERİLİĞİ OLAN BEBEKLERE YAKLAŞIM

Antenatal tanı İUBG'nin uygun şekilde tedavi edilmesi için anahtar teşkil eder. Perinatal tedavide, uteroplesental ve fetoplasental kan akımını ve sonuçta fetal oksijenizasyon ve beslenmeyi arttırmak amacıyla annenin beslenmesinin düzeltilmesi ve annelere yatak istirahati

verilmesi önerilir. Bu amaç için özellikle lateral yan pozisyonu yatış süresi arttırılabilir. Yapılan bazı çalışmalarda antenatal steroidin fetal akciğer maturasyonunu

Tablo 4. İUBG'nin uzun dönem olumsuz etkileri

Sistem	Patoloji
Hormonal değişiklikler	Glukokortikoid ve renin seviyesinde artış, İnsulin, GH ve tiroid homonları seviyesinde azalma
Metabolik değişiklikler	İnsülin rezistansı, β hücre disfonksiyonu, glikoz intoleransı, Dislipidemi, bozulmuş enerji homeostazı, obezite, Tip II diyabet, oksidatif stres, Mitokondriyal disfonksiyon
Organ disfonksiyonu ve anormal gelişim	Testis, over, beyin, kalp, iskelet kasları, Karaciğer, timus, ince barsak, meme dokusu
Kardiyovasküler bozukluklar	Koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, İnme, ateroskleroz,
Nörolojik ve gelişimsel bozukluklar	Dikkat bozuklukları, davranış bozuklukları, konuşma bozuklukları, okul başarısızlığı, minör nörolojik bozukluklar.

arttırabileceği gösterilmiştir. Ayrıca antenatal steroidin fetal beyin dokusu gelişimi üzerinde etkisi tartışma konuları arasındadır. Antenatal steroidin kan beyin bariyerinin geçirgenliğini azaltarak beyni koruduğunu ileri sürenlerin yanında (78-80), etkisinin olmadığını (81, 82); ya da bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkilediğini savunanlar da vardır (83, 84). Son yıllarda düşük doz aspirin verilebileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Anneye 3. trimesterde aspirin tedavisi verilmesiyle Doppler ultrasonografide fetal ağırlık ve baş çevresi parametrelerinde

kontrol grubuna göre düzelme olduğu görülmüştür (85). Aspirin özellikle vasküler orijinli preeklampsi, antifosfolipid sendromu, kronik hipertansiyon ve nefropati, vasküler komplikasyonlu DM ve SLE varlığında kullanılabilir. Gebeliğin erken dönemlerinde ise çinko verilmesini faydalı bulan görüşler mevcuttur. Betamimetikler, sedatifler, heparin ve antikoagulan ajanların kullanımı tartışma konuları arasındadır (1,24).

Doğum ve doğum sırasında tedavi; kronik fetal hipoksida olan İUBG fetüsün doğumunu en uygun zamanda sağlamak en iyi çözümdür. Prognoz erken tanı, iyi prenatal bakım, konjenital anomalilerin tanısı ve fetüsün kronik hipoksiye adaptasyon derecesinin belirlenmesi ve uygun zamanda doğum ile iyileşmektedir. Gebelik yaşı ve matüritesi, İUBG tipi, altta yatan hastalık varlığı, oligohidramnios varlığı, fetal kontrol testlerinin sonuçları tedaviyi yönlendirmede önemlidir. İUBG sezaryen oranını %30-50 yükseltir. Vajinal doğum kararı verilen gebelerin de %33'ünde doğum eylemi sırasında sezaryen gerekmektedir.

Canlı doğanlarda asfiksi ve aspirasyon riski yüksektir. Bu nedenle travay süresince bebek iyi izlenmeli, doğar doğmaz aspirasyon ve gerekli resüsitasyon iyi bir şekilde yapılmalıdır. Bebek hipotermiden korunmalı hipoglisemi, polisitemi yönünden titizlikle izlenmelidir. Erken ve sık besleme hipoglisemiyi büyük ölçüde önler. Kan şekeri özellikle ilk 48 saat takip edilmelidir. Ayrıca simetrik İUBG olanlar doğumsal anomali, intrauterin enfeksiyon ve kromozom anomalisi yönünden değerlendirilmelidir.

İUBG olan yenidoğanların uzun süreli izlemlerinde de çeşitli sistemleri etkileyen problemler mevcuttur. Büyüme hormonu verilmesi yönündeki çalışmalar da büyüme hormonunun faydalı olduğu etkin doz için uzun çalışmalar gerektiği ifade edilmiştir. Ancak bazı İUBG olanlarda GH salınımında patoloji ve GH rezistansı saptanmıştır (86).

İUBG olan bebekler hem yenidoğan hem de sonraki dönemlerde pek çok risk ile karşı karşıyadır. Bu riskleri arttıran veya azaltan faktörlerin belirlenmesi, antenatal ve postnatal dönemde gerekli önlemlerin alınması ile oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek mümkün olabilir. İUBG olan bebeklerin normal gelişim sürecini yakalamalarında ailenin eğitimi ve sosyoekonomik durumunu da içeren hem çevresel hem de genetik faktörler etkilidir. Dolayısıyla bu konuda ailelere yeterli bilginin verilmesi ile bu çocuklar için daha iyi yaşam şartı sağlanmış olacaktır.

S100B PROTEİN

S100B proteini intraselüler bir glikoproteindir. Asidik yapıda olup kalsiyum bağlayıcı olarak bilinir ancak çinko ve bakır bağlayıcı özellikleri de vardır. 10-20 kDa ağırlığındadır. Homodimerler veya heterodimerler oluşturur. Bir kaç yıl öncesine kadar üç farklı S100B proteininin yapısı bilinirken bugün birçok formları gösterilmiştir.

Tipik bir S100 geni üç egzondan meydana gelir. S100 proteini genel olarak sinyal transdüksiyonu, hücre farklılaşması, hücre motilite regülasyonu ve transkripsiyonu gibi birçok hücre aktivitesinde rol oynar (22). S100 protein ailesi kalsiyum bağlayan proteinlerin en geniş alt grubu olup 20'ye yakın değişik tipleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında en son bulunanlar S100A14 ve S100Z'dir. S100B ve S100A12'nin son zamanlarda tespit edilen bir yüzey reseptörüne bağlanarak sinyal mekanizmalarını başlattığı düşünülmektedir. S100 proteinin romatoid artrit, akut inflamatuvar lezyonlar, kardiyomyopati, Alzheimer hastalığı ve kanser gibi ciddi hastalıklarla yakın ilişkili olduğu tespit edilmiştir (22). S100 proteinin bu hastalıkların klinik yaklaşımında ve yaşam süresini tahminde bir marker olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. S100B, astrosit, oligodendrosit ve Schwann hücrelerinden sentezlenir. Total beyin proteinlerinin %0,2'sini oluşturur. S100B beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. S100B seviyesinin ölçümü serebral iskemisi olan hastaların tayini için iyi bir göstergedir (18, 21).

S100B proteininin yarı ömrü 1 saattir ve böbreklerden atılır. S100B proteininin düşük düzeyde nöroprotektif yüksek dozda ise nörotoksik etkisi vardır. S100B proteininin anne sütünde de bulunması nöroprotektif etkisini desteklerken (87), belirli bir konsantrasyon düzeyinin üstünde nörotoksik etkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda nanomolar düzeyindeki S100B proteinin nöroprotektif etkili olduğu ancak mikromolar konsantrasyonunda

ise proinflamatuvar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptozu tetiklediği bildirilmiştir (88-90). Hipoksik beyin zedelenmesini erken dönemde gösterebilmektedir. SSS'de en yoğun olarak glial dokuda bulunur. BOS da nörodejeneratif hastalık, beyin tümörü, serebral travma ve serebrovasküler hastalıklar varlığında da artar. Hayvan modellerinde travmatik veya fokal iskemik olaylar sonucu BOS'da hızlı bir artış gösterdiği bildirilmiştir (91). Kanda ölçümü en yaygın kullanım şeklidir. Travmatik beyin hasarında da artmasının yanı sıra hipoksik iskemik ensefelopatide henüz radyoloji ve klinik bulgular oluşmadan önce artış gösterir (19, 21, 23). Ayrıca S100B proteininin anormal serebral hemodinamik patern ile korelasyonu vardır. Amniyon mayii ve idrarda da ölçülmüştür (22).

Amniyon mayiinde ölçümü özellikle riskli gebelikler için kullanılabilir ve böylece olası riskler açısından gerekli önlemler alınabilir (77). Aynı amaç için son trimesterde kord kanında ölçümü kullanılabilir. Yapılan bir çalışmada gebe bayanlardan doğum öncesi alınan serum örneklerinde S100B proteini çalışılmıştır. S100B protein düzeyi İUBG'de ve sonradan intraventriküler hemoraji geliştiği saptanan yenidoğanlarda anlamlı yüksek bulunmuştur. İntraventriküler hemoraji için spesifitesi %99,3, sensitivitesi %100 olarak bildirilmiştir. Dolayısıyla daha doğum olayı gerçekleşmeden anne serumunda ölçümü ile klinik ve radyolojik bulgular yokken intraventriküler kanamayı gösteren güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (21). Buna yönelik önlemlerin alınmasına olanak sağlaması açısından da çok önemlidir.

S100B protein düzeyi İUBG olan yenidoğanların idrar örneklerinde çalışılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (18). Bu çalışmalarda S100B proteini hem klinik bulgu veren hem de herhangi bir klinik bulgusu olmayan İUBG grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmış. Dolayısıyla S100B proteinin yenidoğan döneminde klinik açıdan bulgu

vermeyen ancak ileriki yaşam süreçlerinde nörolojik sekel açısından riskli olan bebekleri göstermesi bakımından da güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmüştür (18).

Orta serebral arter (OSA) akımının ölçümü İUBG'ni değerlendirmede kullanılan güvenilir yöntemlerdendir (36). Bir başka çalışmada S100B protein düzeyinin Doppler USG ile değerlendirilen OSA akımı ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur (20).

S100B protein düzeyindeki yükselmenin İUBG'de kronik hipoksiden etkilenen beyin dokusunu saptamada güvenilir bir parametre olduğu kabul edilmektedir (19, 21, 23, 92). Fenilketonüride yüksek düzeyde saptanmış olması farklı metabolitlerin beyin dokusuna olan toksik etkilerini araştırmak için de kullanılabileceği görüşünü destekler (93).

Sonuç olarak S100B proteini artışı hipoksik iskemik nöronal zedelenmeyi erken dönemde gösteren güvenilir bir parametre olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle bu çalışmada İUBG olan bebeklerde hipoksik-iskemik nöronal etkilenmeyi gösterebilmek amacıyla serum S100B protein düzeylerini araştırdık.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmaya Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan servisi ile Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde Şubat 2007-Temmuz 2007 tarihleri arasında izlenen ve gestasyonel yaşları 30-42 hafta arasında olup doğum kilosu Lubchenco'nun intrauterin büyüme eğrilerine göre 10 persantil altında (SGA) olan bebekler alındı (94). Bebeklerde İUBG'nin diğer klinik özellikleri de kaydedildi. Bu özellikler başın gövdeye göre büyük, derinin kuru ve deskuame, subkutan doku miktarının az, tırnakların uzun, el ve ayakların gövdeye göre büyük, kafa sutürleri ve fontanellerin geniş, göbek kordonunun ince ve sarı-yeşil renkte, verniks kazeozanın az miktarda, ayak tabanı çizgilerinin matür, meme dokusu ve dış genitalyanın az gelişmiş olmasını içeriyordu (1). Gestasyon haftalarının belirlenmesinde antenatal yapılan US veya son adet tarihi, bunlar bilinmiyorsa ilk 24 saat içinde yapılan Ballard skorlama sistemi kullanıldı (95). Bebeklerden fizik muayenelerinde özel bir sendrom düşünülen veya sonradan kromozom analizi ile kromozomal bozukluğu tespit edilenler, intrauterin enfeksiyonu olanlar, Apgar skoru 1. ve 5. dakikada 7'nin altında olup neonatal resüsitasyon uygulanan veya kord kanı pH <7,2 olanlar, kardiyak veya hemolitik hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu olarak doğum ağırlıkları gestasyonel yaşlarına uygun sağlıklı bebekler alındı. Tüm bebeklerin cinsiyeti, gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, doğum boyu, baş çevresi, doğum öyküsü (doğum şekli, resüsitasyon hikâyesi) ve Apgar skorları önceden hazırlanmış olan çalışma formuna kaydedildi. Bebeklerin ağırlıkları 1 gram hassasiyeti olan elektronik bebek terazisi (Soehnle, Almanya) ile doğum sonrası ilk 15 dakika içinde ölçüldü.

İUBG gelişmesi açısından önemli risk faktörlerini saptamak amacıyla annelerin antenatal döneme ait bilgilerini içeren dosyaları incelendi. Bu amaçla anne yaşı, gebelik öncesi veya

sırasında hipertansiyon bulunup bulunmadığı, önemli bir hastalık geçirip geçirmediği, ilaç, sigara ve alkol alışkanlığının olup olmadığı, antenatal izlem, gebelik sayısı gibi anneye ait risk faktörleri soruldu.

Çalışma grubundaki bebeklerin intrauterin büyüme geriliklerini daha ayrıntılı değerlendirebilmek amacıyla Ponderal indeksleri (PI) hesaplandı persantil çizelgesi ile karşılaştırıldı. Buna göre Ponderal indeksi 10 persentilin altında olan bebekler asimetrik İUBG olarak değerlendirildi (34).

Bebeklerden ilk üç gün içinde alınan tetkiklerde kan gazı, ALT, AST, üre, kreatinin, kan şekeri, hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, IL-6 ve CRP değerleri ile tam idrar tetkikleri kaydedildi. Biyokimyasal tetkiklerinde ALT, AST ve üre yüksekliği ile hipertansiyonu olanlar da karaciğer ve böbrek iskemisi ile oluşan S100B protein artışını ekarte etmek için çalışma dışı bırakıldı (96) Hematokrit düzeyi %70'in üzerinde veya %65'in üzerinde olup da, semptomatik olan polisitemili bebekler de çalışmaya alınmadı.

S100B protein düzeylerinin ölçümü için doğum sonrası ilk 12. saatte düz tüpe kan alınıp 10 dakika 5000 devirde santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80°C'de saklandı. S100B protein düzeylerinin ölçümünde S100B protein kitleri (Roche, Almanya) kullanıldı. Bu kitin ölçüm aralığı 0,005–39 pg/ml arasındaydı. Erişkin sağlıklı bireydeki ortalama değeri 0,046 pg/ml olarak belirtilmekle birlikte, yenidoğan dönemine ait bir veri yoktu. Analizler hastanemiz biyokimya laboratuvarında otoanalizatör cihazında (E-170, Roche, Almanya) elektrokemiluminisans yöntemi ile yapıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bebeklerin S100B protein ölçümlerinin sonuçlarının normal dağılım gösterip göstermediğine bakmak için histogram ve Kolmogrov-Smirnov testleri uygulandı. İUBG grubu ile kontrol grubunun serum S100B protein değerleri Student *t*-testi ile karşılaştırıldı. S100B protein düzeyi ile, doğum kilosu, boyu, anne yaşı, gestasyon haftası ve ponderal indeks değeri arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı. Bebeklerin cinsiyeti, doğum ve anestezi şeklinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. İstatistikler SPSS v15 (SPSS Inc, ABD) programı ile yapıldı. İstatistik olarak önemlilik sınırı açısından $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda grupların S100B protein düzeyleri ortalaması arasındaki farkın 0,5 pg/ml olmasının yeterli olacağı varsayılarak yapılan örneklem hacmi hesaplamasında (Power=0,9; $\alpha=0,05$) 40 bebeğin çalışma ve 20 bebeğin de kontrol grubunda yer almasının yeterli olacağı hesaplanmıştır. Buna göre, çalışmamız İUBG grubunda 43 ve kontrol grubunda 25 bebek ile tamamlandı.

Çalışma grubunun 22'si erkek (%51), 21'i kız (%58,1) ve kontrol grubunun 14'ü erkek (%56), 11'i kız (%44) idi. Grupların cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,3$).

İUBG grubundaki yenidoğanların gestasyonel yaşları 30–41 hafta arasında değişmekteydi ve ortalama $37,7\pm 2,8$ haftaydı. Kontrol grubundakilerin gestasyon yaşları 30–40 hafta arasında olup ortalama $38,0\pm 2,5$ hafta olarak saptandı. İki grup arasında gestasyonel haftaları açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,64$).

İUBG olan yenidoğanların doğum ağırlıkları 860–2600 gram arasında değişiyordu. Doğum ağırlıkları ortalaması 2120 ± 450 gram olarak hesaplandı. Doğum boyları ise 34–49 cm arasında değişmekte olup ortalaması 44 ± 3 cm olarak saptandı. Ponderal indeksleri (PI) 16,9–29,0 arasında değişiyordu ve ortalaması 22 ± 2 olarak bulundu. Kontrol grubundaki yenidoğanların, doğum ağırlıkları 1530–4170 gram arasında değişirken ortalaması 3096 ± 574 gr olarak hesaplandı. Her iki grup doğum ağırlıkları bakımından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ($p=0,001$).

Ponderal indeks sadece İUBG olan grupta hesaplandı. Persantil çizelgesine bakılarak simetrik ve asimetric ayrımı yapıldı. Buna göre 10 persantil ve üstünde olanlar simetrik İUBG olarak; altında olanlar ise asimetric İUBG olarak kabul edildi. Bebeklerin 26 tanesi (%60)

simetrik, 17 tanesi (%40) de asimetrik İUBG grubunda yer aldı. PI bakımından simetrik ve asimetrik İUBG olanlarla S100B protein değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,55$).

Anneye ait faktörlerde çalışma grubundaki annelerin yaşları 20–36 arasında değişiyordu. Ortalama anne yaşı 28 ± 4 olarak hesaplandı. Kontrol grubunda annelerin yaşları 21-38 arasında değişmekte olup ortalaması 28 ± 2 olarak bulundu. Her iki grubun anne yaş ortalamaları arasında fark yoktu ($p=0,73$). Çalışma grubunda sadece 1 anne sigara içiyorken, kontrol grubunda sigara içen anne yoktu. Her iki grupta da alkol, uyuşturucu alışkanlığı bulunmuyordu. Çalışma grubunda gebelik sırasında dört hastada hafif hipertansiyon vardı. Kontrol grubunda ise hipertansiyon, kronik hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yoktu. Anneye ait risk faktörleri karşılaştırıldığında gruplar arasında, gebelik sırasında sigara, alkol ve ilaç kullanımı ile kronik hastalık varlığı açısından anlamlı fark görülmedi ($p < 0,05$).

İUBG olan bebeklerin 12. saatlerinde alınan S100B protein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,001$). İUBG grubunda erkekler ve kızlar karşılaştırıldığında, S100B protein düzeyleri cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermiyordu ($p=0,3$). Aynı şekilde bu bebeklerin S100B düzeyleri ile gestasyonel haftaları arasında da bir korelasyon yoktu ($r=x$; $p=0,64$). Hastaların ve kontrol grubunun demografik verileri ve S100B sonuçları Tablo 5'te verilmiştir.

Venöz hematokrit (Hct) değerinin % 65 ve üzerinde olması polisitemi olarak kabul edildiğinde, İUBG olan grubun 13 tanesinde (%30) polisitemi varken kontrol grubunun 5 tanesinde (%20) polisitemi saptandı. Polisitemi açısından iki grup anlamlı fark göstermiyordu ($p=0,4$). Daha sonra gruplar kendi aralarında polisitemi olan ve olmayan olarak iki alt gruba

ayrıldı. Tablo 6’te görüldüğü gibi, her iki grupta da S100B protein düzeyi polisitemili olanlarda daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,81$, $p=0,36$).

	İUBG grubu (n=43)	Kontrol grubu (n=25)	p
Doğum ağırlığı (g)	2120±450	3096±574	0,001
Gestasyon Yaşı (hf)	37,7±2,8	38±2,5	0,63
Cinsiyet K/E	22/21	14/11	0,3
Doğum şekli (NSVY/CS)	25/18	13/12	0,54
Anne yaşı	28±4	28±2	0,73
S100B protein (pg/ml)	1,13±0,54	0,45±0,13	0,001

Tablo 5. İUBG ve kontrol grubunun özellikleri

Polisiteminin etkisini dışlamak amacıyla her iki grupta polisitemili olmayan bebeklerin S100B protein düzeyi sonuçları tekrar karşılaştırıldı ve aralarında anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p<0,001$). Polisiteminin S100B proteini düzeyi üzerine olan etkinini incelemek amacıyla kontrol grubu içinde polisitemili olan ve olmayanlar karşılaştırıldı. Bu iki grubun arasındaki fark birbirine çok yakın bulundu ($p=0,36$).

Gruplar	Polisitemi	n	S100B (pg/ml)	p
IUBG (n=43)	Var	n=13	1,16±0,55	0,81
	Yok	n=30	1,11±0,54	
Kontrol (n=25)	Var	n=5	0,49±0,08	0,36
	Yok	n=20	0,44±0,14	

Tablo 6. İUBG ve çalışma grubunda polisitemi ve S100 B protein arasındaki ilişki

İUBG olan grupta 26 bebek sezeryan 17 bebek ise NSVY ile doğmuştu. 26 bebeğin 6 tanesi acil olarak C/S'a alınmıştı. İUBG olan bebeklerde doğum şekli ve C/S endikasyonu ile serum S100B protein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0,84$ $p=0,29$). İki bebeğin epidural diğerlerinin ise genel anestezi altında doğumları gerçekleşti. Epidural anestezi sayısı yetersiz olduğundan kontrol grubu oluşturulamadı. Bu nedenle anestezi şekli ile S100B protein düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilemedi.

Kontrol grubunda 13 bebek C/S, 12 bebek ise NSVY ile doğmuştu. Acil C/S endikasyonu yoktu. Doğum şekli ile serum S100B protein düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,79$).

İUBG olan gruptaki 9 prematüre yenidoğanın annelerine antenatal steroid uygulanmıştı (2 kür betametazon, 2X12mg). Steroid verilen İUBG bebeklerin S100B protein değerleri verilmeyenlere göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,001$). İUBG olup antenatal olarak steroide maruz kalmayan bebeklerin gestasyon haftaları, alanlara göre daha büyüktü ($p<0,001$). Bununla birlikte gestasyon haftası ile S100B protein düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuyordu ($p=0,12$).

TARTIŞMA

İntrauterin büyüme geriliği (İUBG), maternal, plasental veya fetal koşullardaki bir patoloji nedeniyle fetüsün genetik büyüme potansiyeline ulaşamaması ve popülasyon için normal sınırların altında kalması olarak tanımlanır (1, 2, 4, 24). Bu bebeklerde perinatal mortalite ve morbidite, gestasyon yaşı doğum ağırlığına uygun olan term bebeklere oranla 5-20 kat daha fazladır (1, 2, 4, 24, 97).

İntrauterin büyüme geriliği terimi çoğu kez gebelik yaşına göre küçük olma (Small for gestational age, SGA) ile eş anlamlı kullanılır. SGA klasik olarak doğum ağırlığının gebelik yaşına göre topluma özgü ağırlık eğrilerinde 10. persantilin veya ortalamanın 2 standart sapma (SS) altında olması olarak tanımlanır. Bütün düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İUBG olmayabilir. Bununla birlikte her İUBG bulunan bebekte düşük doğum ağırlığı olmayabilir. Bu çalışmada doğum kilosu Lubchenco'nun intrauterin büyüme eğrilerine göre 10 persantilin altında olan bebekler dahil edildi. Bu bebeklerin arasında konstitüsyonel olarak da küçük olanlar yer alacağından dolayı, ayrıca bebeklerde, gövdeye göre rölatif büyük olan baş, kuru ve deskuame deri, azalmış olan subkutan doku, uzun tırnaklar, gövdeye göre büyük el ve ayaklar, geniş kafa sutürleri ve fontaneler, ince sarı-yeşil renkte göbek bağı, azalmış miktarda verniks kazeoza, matür ayak tabanı çizgileri, az gelişmiş meme dokusu ve dişi genitalya gibi klinik bulgulara da dikkat edildi (1).

S100B proteininin esas olarak hipoksik-iskemiye bağlı beyin hasarını gösterdiği ileri sürülmektedir (18, 19). Ancak daha önce yapılan çalışmalarda S100B protein düzeyi asfiksida ve Down sendromunda artmış olarak bulunmuştur (23, 98). Bu nedenle, çalışmamıza S100B protein düzeylerini etkileyebileceğini düşündüğümüz sendrom veya sonradan kromozom analizi ile

kromozomal bozukluğu tespit edilenler, intrauterin enfeksiyonu olanlar, kardiyak veya hemolitik hastalığı olanlar ile konjenital malformasyonu saptananlar, neonatal resüsitasyon uygulanan veya kord kanı pH<7,2 olanlar dahil edilmedi. Ayrıca S100B proteininin karaciğer, böbrek ve barsak iskemisinde de artabileceği bildirilmiştir (96). Bu nedenle bizim çalışmamıza dahil edilen bebeklerin ALT, AST ve üre düzeyleri belirlenerek tansiyon takipleri yapıldı. Herhangi bir patoloji saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmamızdaki S100B protein düzeyindeki artışın hipoksik iskemik beyin hasarı dışındaki şüpheli bir nedenden ileri gelmemesine özen gösterilmeye çalışıldı.

S100B proteini esas olarak glial dokuda yoğun miktarda bulunan ve kalsiyum bağlayan asidik yapıda bir proteindir (22). Yapılan çalışmalarda S100B proteininin iskemik beyin hasarı başta olmak üzere beynin nörodejenaratif hastalıkları ve travma sonrasında da arttığı bildirilmiştir (90, 99-101). S100B proteinin anne sütünde saptanması düşük düzeyde nöroprotektif olduğu görüşünü desteklerken belirli bir konsantrasyon düzeyinin üstünde nörotoksik etkili olduğu bilinmektedir (87). Yapılan çalışmalarda nanomolar düzeydeki S100B proteinin nöroprotektif etkili olduğu, ancak mikromolar konsantrasyonunda ise proinflamatuvar sitokin salınımında artışa yol açarak apoptozu tetiklediği ve nöronal hücre hasarını arttırdığı bildirilmiştir (88-90). İUBG de mevcut olan kronik hipoksi süreci beyin dokusunda hipoksik-iskemik hasara yol açmaktadır (13, 18, 20, 22, 102). Kronik fetal hipoksi sonucunda beyin yapısındaki değişme, nöronal dansite ve fonksiyon değişikliği ile beraberdir. Kronik hipoksidede pontin adenozin reseptör sayısı artar. Serebral metabolizma inhibe edilir. Bazı çalışmalarda büyüme ve farklılaşmada önemli olan poliamin sentezinde rol oynayan ornitin dekarboksilaz düzeyinde azalma olduğu bildirilmiştir (13, 65). Ayrıca beyin oksijen kullanımına

adaptasyonunda rol oynayan ve vazodilatatör bir ajan olan adrenomedüllin sentezi de artar (103). Kronik hipoksi vasküler endotelial growth faktör ve eritropoetin artışı ile serebrovasküler ve kardiyovasküler değişikliklere, kan beyin bariyer yapısında bozulmaya ve tromboz eğiliminde artış ile trombin gibi apoptozu arttıran mediyatörlerin salınımına yol açmaktadır (17). S100B proteininin özellikle hipoksik iskemik beyin hasarını göstermede güvenilir bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (18, 22, 23). İUBG'de oluşan bu değişiklikler klinik ve radyolojik olarak bulgu vermeyebilir. Hüresel düzeydeki bu değişiklikler İUBG'nin uzun süreli izlemlerinde çeşitli nörolojik bozukluklar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Nitekim İUBG olan bebeklerin sonraki dönemlerinde serebral palsy, IQ seviyeleri normal olmasına karşın anne-bebek ilişkisinde bozulma, hiperaktivite, dikkat eksikliği, öğrenme problemleri, ince motor hareketlerin koordinasyon bozukluğu ve hiperrefleksiye içeren nörolojik ve gelişimsel bozukluklar olduğu bildirilmiştir (1, 24, 49, 51, 62, 63, 103). Bu çalışmada İUBG olan bebeklerde serum S100B protein düzeyleri yüksek bulundu ($p<0,001$). Bu sonuç İUBG'de kronik hipoksi sürecinin beyin dokusunda hipoksik-iskemik değişikliklere neden olabildiği görüşünü desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda İUBG olan bebeklerde nörolojik etkilenme düzeyi ile orantılı olarak hiperrefleksi, hiporefleksi, jitteriness, hipertonsite, hipotonsite gibi bulguların gözlenebildiği ancak yenidoğan döneminde hiçbir klinik ve radyolojik bulgu olmayanlarda da S100B protein düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek sonuçlandığı bildirilmiştir (18). Aynı çalışmada İUBG olan bebeklerin idrarlarında S100B protein düzeyleri İUBG olmayan gruba göre anlamlı yüksek sonuçlandığı bildirilmiştir (18). Dolayısıyla S100B proteininin hem yenidoğan döneminde oluşan nörolojik etkilenmeyi hem de yenidoğan döneminde klinik ve radyolojik bulgu vermeyen ancak ileriki yaşam süreçlerinde nörolojik etkilenme yönünden riskli yenidoğanları göstermesi

açısından güvenilir bir parametre olarak kullanılabilceği ileri sürülmüştür. Aynı çalışmada İUBG'de S100B proteininin nörolojik etkilenmeyi göstermesi açısından sensitivitesi %95, spesifitesi %99, pozitif prediktif değeri %91 ve negatif prediktif değeri %99 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda İUBG olan bebeklerde S100B protein düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek sonuçlandı. İUBG mekanizması içinde yer aldığı düşünölen kronik hipoksi yenidoğan döneminde klinik bulgulara neden olmasa da uzun dönemde nörolojik gelişimi olumsuz etkileyebilmektedir.

İUBG etiyojisinde rol oynayan maternal faktörlerden hipertansiyon, kronik hastalık varlığı, annenin alışkanlıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulandığında çalışma grubundaki bir hastada sigara içimi, izlemlerinde ise dört hastada hafif hipertansiyon olduğu öğrenildi. Kontrol grubunda ise hipertansiyon, kronik hastalık ve sigara içimi hikayesi yoktu. Anneye ait risk faktörleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı değildi. Ancak maternal risk faktörleri açısından gebelik öncesi kilo ve gebelikteki kilo alımı konusunda yeterli bilgi edinilemedi. Anneye ait risk faktörleri, doğum öncesi dosyalarındaki bilgilerden edinildi. Maternal risk faktörlerinden hangilerinin serum S100B protein düzeyini arttırdığının saptanması ile İUBG olan bebeklerde hangi maternal faktörlerin nörolojik etkilenmede daha riskli olduğu yönünde fikir edinmek mümkün olabilir. Dolayısıyla bu faktörlerin önlenmesinin İUBG'de nörolojik etkilenmeyi azaltma yönünde alınacak antenatal önlemler açısından yol gösterici olabileceğini düşündürdü.

S100B protein düzeyinin gestasyonel yaşla ilişkisi araştırıldığında pretermelerde daha yüksek düzeyde olduğu sonucuna varılmıştır. S100B proteininin gebeliğin erken dönemlerinde pik yaptığı daha sonra azaldığı ve bu durumun S100B proteinin nörotropik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir. Beyin maturasyonunun yoğun olduğu erken dönemlerde daha yüksek düzeyde olduğu ileri sürülmüştür (104, 105). Prematüre bebeklerde özellikle beyaz cevheri içeren beyin

hasarı artışı olduğu bilinmektedir (102, 106). İUBG olan ve olmayan prematüre bebeklerin neonatal USG bulguları karşılaştırıldığında beyaz cevher hasarı İUBG olan grupta daha yüksek oranda saptanmıştır (102). Bu çalışmada, S100B proteinin gestasyonel yaşla değişimine bakıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bununla birlikte çalışmamızda prematüre bebekler nispeten az olduğundan gestasyonel haftalara göre S100B protein düzeyleri konusunda yeterli veri elde edilemedi.

İUBG'de kronik hipoksi sonucu eritropoetin düzeyi artmakta bu da polisitemi riskini arttırmaktadır. Polisitemi hiperviskositeye neden olarak doku hipoksisi, asidoz ve hipoglisemiye; ayrıca mikro-dolaşımda trombüs oluşumuna yol açabilmektedir. Bu değişikliklerden santral sinir sistemi de olumsuz etkilenebilmektedir (107). Yapılan çalışmalarda polisitemi/hiperviskozite ile birlikte serebral kan akımının ve arteriyel glikoz konsantrasyonunun azaldığı, serebral glikoz alımı ve dağıtımının bozulduğu bildirilmiştir (14, 57). Sonuçta polisitemi viskozite artışına yol açarak bir yandan perfüzyon azalması ile doku oksijenizasyonunda ve serebral glikoz alımında bozulmaya, diğer yandan mikrotrombüs oluşumu ile serebral morbidite riskinde artışa neden olmaktadır (107). İki farklı çalışmada SGA'lı bebeklerdeki polisitemi insidansının sırasıyla %24,3 ve %40 oranında arttığı bildirilmiştir (54, 55). Bu çalışmada İUBG olan yenidoğanlarla kontrol grubu arasında polisitemi görülme sıklığı açısından anlamlı bir fark yoktu. Çalışma grubunun %30 kontrol grubunun ise %20'sinde polisitemi mevcuttu. Polisitemi olan ve olmayanlarda S100B protein düzeyleri karşılaştırıldığında iki grubun kendi aralarında polisitemili olanlarında S100B protein düzeyinin yüksek olduğu görüldü. Fakat her ikisinde de farklar istatistiki olarak anlamlı değildi. Bu çalışmaya hematokrit düzeyi en fazla %70 olan ve polisitemi açısından semptomu

olmayan bebekler alındığından polisiteminin S100B protein düzeyine etkisini tam olarak değerlendirilemedi.

Çalışmamızda İUBG olan grupta büyüme paternlerini saptamak amacıyla ponderal indeksleri hesaplandı. Persantil çizelgesine bakılarak ponderal indeksi 10 persantilin altında olan bebekler asimetric İUBG olarak değerlendirildi. Asimetric büyüme geriliğinde beyin ve iskelet büyümesi genellikle etkilenmemesine rağmen vücut ağırlığı ve somatik organ büyümesi daha fazla etkilenir. Karaciğer, adrenaller, dalak, timus ve yağ dokusu en fazla etkilenen organlardır. Asimetrimin kendisi uteroplesental yetersizliğe fetal adaptasyonu göstermektedir ve beyin gelişimi için kan akımının yeniden dağılımını düşündürmektedir. İUBG olan yenidoğanların % 70-80'i bu grupta olup, bu bebekler doğumdan sonra çoğunlukla normal büyümeyi yakalarlar. Bu çalışmada genel popülasyonun aksine asimetric büyüme geriliği daha az oranda (%40) gözlemlendi. Asimetric büyüme geriliğinde beyin koruyucu mekanizmaların devreye girerek beyin olumsuz etkilenmesinin daha az olması beklenir. Asimetric ve simetric büyüme geriliğini bu açıdan yenidoğan döneminde karşılaştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Bu çalışmada gruplar arasında beklendiği gibi bir farkın saptanmaması ve bu konuda yeterli çalışmanın olmaması konuyla ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Normal yolla doğum bebekler için stres nedeni olarak belirtilmiş ve yapılan çalışmalarda S100B protein düzeyi, NSVY ile doğumda sezaryen ile doğuma göre daha yüksek düzeyde bulunmuştur (108, 109). Sezaryen endikasyonu açısından elektif ve acil olarak gruplandırıldığında S100B protein düzeyleri arasında anlamlı bir farkın olmadığı ancak genel anestezi alanlarda daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla NSVY ile doğum ve genel anestezi şekli S100B protein artışı açısından risk faktörü olarak belirtilmiştir (109). Bu

çalışmada İUBG grubundaki 43 bebeğin 26 tanesi sezaryen 17 tanesi NSVY ile doğmuştu. Kontrol grubunda ise 13 bebek sezaryen, 12 bebek NSVY ile doğurtuldu. Çalışmamızda her iki grupta doğum şekli ile S100B protein düzeyleri kıyaslandığında anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,84$ ve $p=0,73$). Sezaryen endikasyonu açısından İUBG grubunda 20 hasta acil 6 hasta ise elektif nedenlerle sezaryene alınmıştı. Sezaryen endikasyonu ile S100B protein düzeyi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Kontrol grubunda acil sezaryen endikasyonu yoktu. Çalışmamızda İUBG olan grupta sezaryen ile doğan 2 hastaya epidural diğerlerine genel anestezi uygulanmıştı. Dolayısıyla kontrol grubu oluşturulamadığından anestezi şeklinin etkisi araştırılmadı. Çalışmamızda doğum şekli ile S100B protein düzeyi arasında bir ilişki gözlenmemesi ancak daha önceki çalışmalarda NSVY ile doğumun bebek için bir stres faktörü olarak kabul edilmiş olması ve S100B protein düzeylerinin daha yüksek olarak saptanması bu konuyla ilgili daha çok araştırmaya ihtiyaç olduğunu düşündürdü.

Fetal akciğer ve beyin maturasyonu için antenatal steroid uygulanması tartışma konusudur. Prematüre bebekler ve hayvan deneylerinde antenatal steroid uygulanmasının beyinde *tight-junction* yapısını arttırdığı böylece kan beyin permabilitesini azaltarak beyni koruduğu ayrıca beyin mikrovasküler yapısının korunmasında da olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir (78, 79). Antenatal steroidin kan beyin bariyerinin geçirgenliğini azaltarak beyni koruduğunu ileri sürenlerin yanında etkisinin olmadığı (82), ya da bebeğin beyin gelişimini olumsuz etkilediğini savunanlar da vardır (81, 83, 84). S100B proteininin düşük düzeylerde nörotrofik iken, yüksek düzeylerde nörotoksik etkili olduğu bilinmektedir (88-90). S100B üreten hücre yüzeylerinde glikokortikoid reseptörleri bulunmuştur. Dolayısıyla glikokortikoidler S100B protein üretimi üzerine de etkili olabilmektedir (78). İUBG’de bu konuyla ilgili yapılan

araştırmaların bir kısmında antenatal steroid uygulanmasının büyüme ve beyin gelişimi üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği (81) bildirilirken bazısında olumlu etkilerinin olabileceği söylenmiştir (80). Bu etkiler daha çok serebral kan akımlarının Doppler değerleri ve beyin dokusundaki oksidatif hasar belirlenerek yapılmıştır. İUBG'de antenatal steroid uygulanması ve bunun fetal beyin gelişimi üzerine olan etkisinin S100B protein düzeyi ile değerlendirmesi ile ilgili çalışmalar bulunmamaktadır. Çalışmamızda İUBG olup da annelerine doğum öncesi steroid verilen prematüre bebeklerdeki S100B protein düzeyi değerlendirildi. Antenatal steroid uygulanan prematüre bebeklerin serum S100B protein düzeyleri matür kontrollere oranla anlamlı düşük bulundu. Antenatal steroid uygulanması çeşitli nedenlerle S100B protein düzeyinde azalmaya neden olabilir. Bunlar antenatal steroidin beyin yapısını koruması; kan beyin bariyerinin geçirgenliğini azaltarak dolaşıma geçen S100B protein düzeyinde düşmeye neden olması dolayısıyla da S100B protein artışına yol açabilecek diğer komplikasyonların daha az görülmesi şeklinde sıralanabilir. Çalışmamızda gestasyonel yaşla S100B protein düzeyi arasında anlamlı bir ilişkinin gözlenmemesi ve daha önceki çalışmalarda S100B proteinin prematürelere matür bebeklere göre daha yüksek düzeyde saptanması nedeniyle, çalışmamızda antenatal steroid verilen annelerin bebeklerinde serum S100B protein düzeyinin düşük sonuçlanması antenatal steroidin S100B protein düzeyini azalttığını düşündürdü. Ancak İUBG grubunda steroid uygulanmayan prematüre bebek olmadığı için bu yönde bir karşılaştırma yapamadık. Aynı gestasyon haftasındaki İUBG olan pretermelerde antenatal steroid verilen ve verilmeyen grupların karşılaştırılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz. Öncelikle hayvan çalışmalarıyla beyin gelişimi üzerindeki etkilerinin gözlenmesi yararlı olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada S100B protein düzeyi İUBG olan bebeklerde kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Bu da İUBG'de mevcut olan kronik hipoksi sürecinin beyinde hipoksik iskemik değişikliklere neden olduğu görüşünü desteklemektedir. Çalışmamızda İUBG olan bebeklerin hiçbirinde klinik ve radyolojik bulgu olmamasına rağmen serum S100B protein düzeyinin yüksek olarak sonuçlanması bu bebeklerde nörolojik etkilenmeyi değerlendirmek açısından S100B protein düzeyinin erken dönemde bilgi verebileceğini düşündürdü. Ancak bebeklerin uzun süreli izlemlerindeki nörolojik etkilenme durumlarının değerlendirilmesi ile daha güvenilir bilgi elde etmenin mümkün olacağını düşünüyoruz. Antenatal dönemde steroid verilen annelerin bebeklerinde serum S100B protein düzeyinin düşük sonuçlanması ve bu konuda tartışmaların devam etmesi, steroidin beyin gelişimine etkilerinin değerlendirilmesi yönündeki çalışmaların faydalı olacağını düşündürdü.

KAYNAKLAR

1. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational age infant. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullet MD (eds.). *Avery's Neonatology*. 6 edn. Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 490-522.
2. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. *Small for gestational age*. 4 th edn. The McGraw-Hill Companies, 2004.
3. Harper T, Garret T. Fetal growth restriction. 2005, <http://www.emedicine.com/med/topic3247.htm>
4. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 481-7.
5. Peleg D, Kennedy CM, Hunter SK. Intrauterine growth restriction: identification and management. *Am Fam Physician*. 1998; 58: 453-60, 66-7.
6. Spinillo A, Gardella B, Preti E, Zanchi S, Stronati M, Fazzi E. Rates of neonatal death and cerebral palsy associated with fetal growth restriction among very low birthweight infants. A temporal analysis. *BJOG*. 2006; 113: 775-80.
7. Burtsev EM, Zhdanova LA, Riabchikova TV, Batanova EV, Fokina NB, Gromtseva GN. [Dynamic course of neurological syndromes in very young children with the history of intrauterine growth retardation]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1998; 98: 9-11.
8. 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; 82: F208-14.
9. Itakura A, Kurauchi O, Morikawa S, Matsuzawa K, Mizutani S, Tomoda Y. [Neonatal EEG findings soon after birth in the intrauterine growth retarded infant]. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1995; 47: 109-14.
10. Leitner Y, Fattal-Valevski A, Geva R, Eshel R, Toledano-Alhadeef H, Rotstein M, Bassan H, Radianu B, Bitchonsky O, Jaffa AJ, Harel S. Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study. *J Child Neurol*. 2007; 22: 580-7.
11. Many A, Fattal A, Leitner Y, Kupferminc MJ, Harel S, Jaffa A. Neurodevelopmental and cognitive assessment of children born growth restricted to mothers with and without preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2003; 22: 25-9.
12. Marsal K, Ley D. Intrauterine blood flow and postnatal neurological development in growth-retarded fetuses. *Biol Neonate*. 1992; 62: 258-64.
13. Pearce W. Hypoxic regulation of the fetal cerebral circulation. *J Appl Physiol*. 2006; 100: 731-8.
14. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Skrzypczak PS, Raye JR. Cerebral metabolism in the newborn lamb with polycythemia. *Pediatr Res*. 1988; 23: 329-33.
15. Sigua D, Mikadze SI, Gogija TE, Kintraia NP. [Perinatal results of delayed intrauterine development of fetus]. *Georgian Med News*. 2006: 23-6.
16. 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.
17. Krikun G, Huang ST, Schatz F, Salafia C, Stocco C, Lockwood CJ. Thrombin activation of endometrial endothelial cells: a possible role in intrauterine growth restriction. *Thromb Haemost*. 2007; 97: 245-53.
18. Florio P, Marinoni E, Di Iorio R, Bashir M, Ciotti S, Sacchi R, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Michetti F, Petraglia F, Gazzolo D. Urinary S100B protein concentrations are increased in intrauterine growth-retarded newborns. *Pediatrics*. 2006; 118: e747-54.

19. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Bruschetti M, Kornacka M, Lituania M, Majewska U, Serra G, Michetti F. Urinary S100B protein measurements: A tool for the early identification of hypoxic-ischemic encephalopathy in asphyxiated full-term infants. *Crit Care Med.* 2004; 32: 131-6.
20. Gazzolo D, Marinoni E, di Iorio R, Lituania M, Bruschetti PL, Michetti F. Circulating S100beta protein is increased in intrauterine growth-retarded fetuses. *Pediatr Res.* 2002; 51: 215-9.
21. Gazzolo D, Marinoni E, Di Iorio R, Lituania M, Marras M, Bruschetti M, Bruschetti P, Frulio R, Michetti F, Petraglia F, Florio P. High maternal blood S100B concentrations in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and intraventricular hemorrhage. *Clin Chem.* 2006; 52: 819-26.
22. Michetti F, Gazzolo D. S100B protein in biological fluids: a tool for perinatal medicine. *Clin Chem.* 2002; 48: 2097-104.
23. Nagdyman N, Komen W, Ko HK, Muller C, Obladen M. Early biochemical indicators of hypoxic-ischemic encephalopathy after birth asphyxia. *Pediatr Res.* 2001; 49: 502-6.
24. Fanaroff. *Neonatal-Perinatal Medicine. Diseases of the Fetus and Infant.* 7 th edn, 2002; 246-59.
25. De Farias Aragao VM, Barbieri MA, Moura Da Silva AA, Bettiol H, Ribeiro VS. Risk factors for intrauterine growth restriction: a comparison between two Brazilian cities. *Pediatr Res.* 2005; 57: 674-9.
26. Mavalankar DV, Gray RH, Trivedi CR. Risk factors for preterm and term low birthweight in Ahmedabad, India. *Int J Epidemiol.* 1992; 21: 263-72.
27. Vega J, Saez G, Smith M, Agurto M, Morris NM. [Risk factors for low birth weight and intrauterine growth retardation in Santiago, Chile]. *Rev Med Chil.* 1993; 121: 1210-9.
28. Vogt Isaksen C. Maternal smoking, intrauterine growth restriction, and placental apoptosis. *Pediatr Dev Pathol.* 2004; 7: 433-42.
29. Akram DS, Arif F. Ponderal index of low birth weight babies--a hospital based study. *J Pak Med Assoc.* 2005; 55: 229-31.
30. Boers KE, Bijlenga D, Mol BW, LeCessie S, Birnie E, van Pampus MG, Stigter RH, Bloemenkamp KW, van Meir CA, van der Post JA, Bekedam DJ, Ribbert LS, Drogtróp AP, van der Salm PC, Huisjes AJ, Willekes C, Roumen FJ, Scheepers HC, de Boer K, Duvekot JJ, Thornton JG, Scherjon SA. Disproportionate Intrauterine Growth Intervention Trial At Term: DIGITAT. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; 7: 12.
31. Nieto A, Matorras R, Serra M. Different postnatal growth between disproportionate and proportionate fetal growth retardation at term. *Zentralbl Gynakol.* 1997; 119: 633-6.
32. Nieto A, Matorras R, Villar J, Serra M. Neonatal morbidity associated with disproportionate intrauterine growth retardation at term. *J Obstet Gynaecol.* 1998; 18: 540-3.
33. Walther FJ. Growth and development of term disproportionate small-for-gestational age infants at the age of 7 years. *Early Hum Dev.* 1988; 18: 1-11.
34. Landmann E, Reiss I, Misselwitz B, Gortner L. Ponderal index for discrimination between symmetric and asymmetric growth restriction: percentiles for neonates from 30 weeks to 43 weeks of gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2006; 19: 157-60.
35. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 416-20.
36. Ozeren M, Dinc H, Ekmen U, Senekayli C, Aydemir V. Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 82: 11-6.
37. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 571-7.

38. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, Hecher K. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 119-25.
39. Zha C, Li J, Li X. [Pulsatility indexes of fetal middle cerebral artery and umbilical artery for predicting intrauterine fetal growth retardation]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1996; 31: 345-7.
40. Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Outcomes of post-term births: the role of fetal growth restriction and malformations. *Obstet Gynecol.* 1999; 94: 758-62.
41. Neerhof MG. Causes of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol.* 1995; 22: 375-85.
42. Pachi A, Lubrano R, Maggi E, Giancotti A, Giampa G, Elli M, Mannarino O, Castello MA. Renal tubular damage in fetuses with intrauterine growth retardation. *Fetal Diagn Ther.* 1993; 8: 109-13.
43. Salvioli GP, Cocchi G, Alessandrini R. Intrauterine growth retardation: clinical problems in the management of the small-for-date baby. *Fetal Ther.* 1986; 1: 131-3.
44. Xu Y, Williams SJ, O'Brien D, Davidge ST. Hypoxia or nutrient restriction during pregnancy in rats leads to progressive cardiac remodeling and impairs postischemic recovery in adult male offspring. *FASEB J.* 2006; 20: 1251-3.
45. Fafoula O, Alkhayat H, Hussain K. Prolonged hyperinsulinaemic hypoglycaemia in newborns with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006; 91: F467.
46. Kochar IS, Hussain K. From hyperinsulinaemic hypoglycaemia to ketotic hypoglycaemia: the range of glucose abnormalities in patients born with intrauterine growth retardation. *Eur J Pediatr.* 2007; 166: 1003-7.
47. Wang X, Cui Y, Tong X, Ye H, Li S. Glucose and lipid metabolism in small-for-gestational-age infants at 72 hours of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 681-4.
48. Mericq V. Prematurity and insulin sensitivity. *Horm Res.* 2006; 65 Suppl 3: 131-6.
49. Pallotto EK, Kilbride HW. Perinatal outcome and later implications of intrauterine growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49: 257-69.
50. Ozlu F, Tyker F, Yuksel B. Neonatal diabetes mellitus. *Indian Pediatr.* 2006; 43: 642-5.
51. Spinillo A, Capuzzo E, Egbe TO, Fazzi E, Colonna L, Nicola S. Pregnancies complicated by idiopathic intrauterine growth retardation. Severity of growth failure, neonatal morbidity and two-year infant neurodevelopmental outcome. *J Reprod Med.* 1995; 40: 209-15.
52. Tsang RC, Gigger M, Oh W, Brown DR. Studies in calcium metabolism in infants with intrauterine growth retardation. *J Pediatr.* 1975; 86: 936-41.
53. Drew JH, Guaran RL, Grauer S, Hobbs JB. Cord whole blood hyperviscosity: measurement, definition, incidence and clinical features. *J Paediatr Child Health.* 1991; 27: 363-5.
54. 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.
55. Narang A, Chaudhuri MK, Kumar P. Small for gestational age babies: Indian scene. *Indian J Pediatr.* 1997; 64: 221-4.
56. Norman M, Fagrell B, Herin P. Effects of neonatal polycythemia and hemodilution on capillary perfusion. *J Pediatr.* 1992; 121: 103-8.
57. Rosenkrantz TS, Philipps AF, Knox I, Zalneraitis EL, Porte PJ, Skrzypczak PE, Raye JR. Regulation of cerebral glucose metabolism in normal and polycythemic newborn lambs. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1992; 12: 856-65.
58. Colmant C, Mirlesse V, Beaujard MP, Bessieres B, Daffos F. [Abnormal placental karyotype in severe intrauterine growth retardations (IUGR). Case report.]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2007; 35: 780-84.
59. Coman DJ, White SM, Amor DJ. Two siblings with 46,XY DSD, congenital adrenal hypoplasia, aniridia, craniofacial, and skeletal abnormalities and intrauterine growth retardation: a new

- syndrome? *Am J Med Genet A*. 2007; 143: 2085-8.
60. Fryburg JS, Dimaio MS, Mahoney MJ. Postnatal placental confirmation of trisomy 2 and trisomy 16 detected at chorionic villus sampling: a possible association with intrauterine growth retardation and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn*. 1992; 12: 157-62.
 61. Cooper PA, Sandler DL, Simchowit ID, Galpin JS. Effects of suboptimal intra-uterine growth on preterm infants between 30 and 32 weeks' gestation. *S Afr Med J*. 1997; 87: 314-8.
 62. Feldman R, Eidelman AI. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics*. 2006; 118: e869-78.
 63. Latini G, Verrotti A, Giannuzzi R, Del Vecchio A, Quartulli L, De Felice C. Status epilepticus and neurodevelopmental outcome at 2 years of age in an extremely low birth weight infant. *Biol Neonate*. 2004; 85: 68-72.
 64. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Economou E, Boutsikou M, Boutsikou T, Kyriakakou M, Puchner KP, Hassiakos D. Intrauterine growth restriction and circulating neurotrophin levels at term. *Early Hum Dev*. 2007; 83: 465-9.
 65. Manen CA, Hood RD, Farina J. Ornithine decarboxylase inhibitors and fetal growth retardation in mice. *Teratology*. 1983; 28: 237-42.
 66. Nangung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr*. 1993; 122: 269-75.
 67. Beiner ME, Simchen MJ, Sivan E, Chetrit A, Kuint J, Schiff E. Risk factors for neonatal thrombocytopenia in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2003; 20: 49-54.
 68. Bellart J, Gilabert R, Fontcuberta J, Carreras E, Miralles RM, Cabero L. Coagulation and fibrinolytic parameters in normal pregnancy and in pregnancy complicated by intrauterine growth retardation. *Am J Perinatol*. 1998; 15: 81-5.
 69. Buck GM, Cookfair DL, Michalek AM, Nasca PC, Standfast SJ, Sever LE, Kramer AA. Intrauterine growth retardation and risk of sudden infant death syndrome (SIDS). *Am J Epidemiol*. 1989; 129: 874-84.
 70. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 341: 938-41.
 71. Baum M, Ortiz L, Quan A. Fetal origins of cardiovascular disease. *Curr Opin Pediatr*. 2003; 15: 166-70.
 72. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1344S-52S.
 73. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*. 2001; 4: 611-24.
 74. Lumbers ER, Yu ZY, Gibson KJ. The selfish brain and the barker hypothesis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001; 28: 942-7.
 75. Kamoji VM, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ. Extremely growth-retarded infants: is there a viability centile? *Pediatrics*. 2006; 118: 758-63.
 76. Malamitsi-Puchner A, Nikolaou KE, Puchner KP. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect, and neurotrophins. *Ann N Y Acad Sci*. 2006; 1092: 293-6.
 77. Tskitishvili E, Komoto Y, Temma-Asano K, Hayashi S, Kinugasa Y, Tsubouchi H, Song M, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y. S100B protein expression in the amnion and amniotic fluid in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 2006; 12: 755-61.
 78. Gazzolo D, Kornacka M, Bruschetti M, Lituania M, Giovannini L, Serra G, Majewska U, Michetti F. Maternal glucocorticoid supplementation and S100B protein concentrations in cord blood and urine of preterm infants. *Clin Chem*. 2003; 49: 1215-8.
 79. Stonestreet BS, Petersson KH, Sadowska GB, Pettigrew KD, Patlak CS. Antenatal steroids

- decrease blood-brain barrier permeability in the ovine fetus. *Am J Physiol.* 1999; 276: R283-9.
80. Tamisari L, Rigon F, Brusamento S, Scapoli C, Guerrini P. [Prenatal steroids, cesarean section, and cerebral hemorrhage in newborns with birth weight under 1500 g]. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2000; 71 Suppl 1: 441-6.
 81. Miller SL, Chai M, Loose J, Castillo-Melendez M, Walker DW, Jenkin G, Wallace EM. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus. *Endocrinology.* 2007; 148: 1288-95.
 82. Wijnberger LD, Bilardo CM, Hecher K, Stigter RH, Visser GH. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23: 584-9.
 83. Aghajafari F, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Amankwah K, Hannah M. Repeated doses of antenatal corticosteroids in animals: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 843-9.
 84. Crane J, Armson A, Brunner M, De La Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L, Schneider C, Van Aerde J. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25: 45-52.
 85. Kalinka J, Gottwald L, Nowakowski M, Lech W, Zdziennicki A, Laudanski T. [The impact of low-dose aspirin therapy on umbilical and middle cerebral artery blood flow in pregnancy complicated by idiopathic intrauterine growth restriction]. *Ginekol Pol.* 2004; 75: 254-60.
 86. Prins T, Fodor M, Delemarre-van de Waal HA. Pituitary mRNA expression of the growth hormone axis in the 1-year-old intrauterine growth restricted rat. *J Neuroendocrinol.* 2006; 18: 611-20.
 87. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Santini P, Michetti F. Levels of S100B protein are higher in mature human milk than in colostrum and milk-formulae milks. *Clin Nutr.* 2004; 23: 23-6.
 88. Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes. *J Neurochem.* 1997; 69: 2294-301.
 89. Hu J, Van Eldik LJ. S100 beta induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide-dependent pathway. *Biochim Biophys Acta.* 1996; 1313: 239-45.
 90. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech.* 2003; 60: 614-32.
 91. Wainwright MS, Craft JM, Griffin WS, Marks A, Pineda J, Padgett KR, Van Eldik LJ. Increased susceptibility of S100B transgenic mice to perinatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2004; 56: 61-7.
 92. Thorngren-Jerneck K, Alling C, Herbst A, Amer-Wahlin I, Marsal K. S100 protein in serum as a prognostic marker for cerebral injury in term newborn infants with hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2004; 55: 406-12.
 93. Schulpis KH, Kariyannis C, Papassotiriou I. Serum levels of neural protein S-100B in phenylketonuria. *Clin Biochem.* 2004; 37: 76-9.
 94. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics.* 1966; 37: 403-8.
 95. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119: 417-23.
 96. Pelinka LE, Harada N, Szalay L, Jafarmadar M, Redl H, Bahrami S. Release of S100B differs during ischemia and reperfusion of the liver, the gut, and the kidney in rats. *Shock.* 2004; 21: 72-6.
 97. Balcazar H, Haas J. Classification schemes of small-for-gestational age and type of intrauterine growth retardation and its implications to early neonatal mortality. *Early Hum Dev.* 1990; 24:

- 219-30.
98. Netto CB, Portela LV, Ferreira CT, Kieling C, Matte U, Felix T, da Silveira TR, Souza DO, Goncalves CA, Giugliani R. Ontogenetic changes in serum S100B in Down syndrome patients. *Clin Biochem.* 2005; 38: 433-5.
 99. Berger RP, Kochanek PM. Urinary S100B concentrations are increased after brain injury in children: A preliminary study. *Pediatr Crit Care Med.* 2006; 7: 557-61.
 100. Ellis EF, Willoughby KA, Sparks SA, Chen T. S100B protein is released from rat neonatal neurons, astrocytes, and microglia by in vitro trauma and anti-S100 increases trauma-induced delayed neuronal injury and negates the protective effect of exogenous S100B on neurons. *J Neurochem.* 2007; 101: 1463-70.
 101. Michelakakis H, Kariyannis C, Moraitou M, Dimitriou E, Sarafidou J, Papassotiriou I. Serum S100B levels in X-linked adrenoleukodystrophy and Gaucher disease. *J Inherit Metab Dis.* 2007.
 102. Padilla-Gomes NF, Enriquez G, Acosta-Rojas R, Perapoch J, Hernandez-Andrade E, Gratacos E. Prevalence of neonatal ultrasound brain lesions in premature infants with and without intrauterine growth restriction. *Acta Paediatr.* 2007.
 103. Di Iorio R, Marinoni E, Letizia C, Gazzolo D, Lucchini C, Cosmi EV. Adrenomedullin is increased in the fetoplacental circulation in intrauterine growth restriction with abnormal umbilical artery waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182: 650-4.
 104. Gazzolo D, Bruschetti M, Lituania M, Serra G, Gandullia E, Michetti F. S100b protein concentrations in urine are correlated with gestational age in healthy preterm and term newborns. *Clin Chem.* 2001; 47: 1132-3.
 105. Gazzolo D, Lituania M, Bruschetti M, Ciotti S, Sacchi R, Serra G, Calevo MG, Corvino V, Buonocore G, Michetti F. S100B protein levels in saliva: correlation with gestational age in normal term and preterm newborns. *Clin Biochem.* 2005; 38: 229-33.
 106. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke.* 2007; 38: 724-30.
 107. Tunçer M, Özek E. Neonatolojinin temel ilkeleri ve aciller. Bölüm. 50. 2007; 420-22.
 108. Schulpis KH, Margeli A, Akalestos A, Vlachos GD, Partsinevelos GA, Papastamataki M, Antsaklis A, Papassotiriou I. Effects of mode of delivery on maternal-neonatal plasma antioxidant status and on protein S100B serum concentrations. *Scand J Clin Lab Invest.* 2006; 66: 733-42.
 109. Wirds JW, Duyn AE, Geraerts SD, Preijer E, Van Diemen-Steenvoorde JA, Van Leeuwen JH, Haas FJ, Gerritsen WB, De Boer A, Leusink JA. S100 protein content of umbilical cord blood in healthy newborns in relation to mode of delivery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003; 88: F67-9.

No	GestasyonYaşı hf	Kilo gr	Boy cm	Baş çevresi cm	Cinsiyet	PI	Hemokrit (%)	S100B pg/mlt
1	38,2	1970	44	31	E	2,3	50	0,75
2	37	2230	44	31	E	2,6	45	1,51
3	37,5	2100	46	31	K	2,3	58	0,93
4	38	2460	44	33	E	2,9	60	0,49
5	34	1360	39	28,1	K	2,3	58	0,83
6	33,2	1270	40	30	E	2,5	47	0,61
7	39	2450	49	32,7	K	2,2	59	1,21
8	33	1350	37	25,6	E	2,7	54	1,07
9	37,5	2250	45	32,5	K	2,4	54	0,87
10	39,4	2500	47	33	K	2,5	56	1,43
11	40,3	2500	46	32	K	2,5	58	1,21
12	38,6	2160	47	32	E	2,1	68	0,83
13	41	2600	47	34	K	2,6	70	1,86
14	37	2000	44	31	K	2,35	62	0,85
15	39	2400	48	33	E	2,18	60	0,85
16	31	1150	38	30	K	2,3	45	0,76
17	30	860	34	29	K	1,7	52	1,57
18	41,2	2200	47	33	K	2,2	54	0,49
19	38	2330	47	33,8	E	2,3	60	2,04
20	39	2310	48	32,7	E	2,1	65	1,04
21	39	2400	49	32	K	2,2	64	0,96
22	38,2	2300	45	33	E	2,5	70	1,27
23	40,2	2100	47	33	K	2,1	63	2,68
24	38,5	2200	46	33,4	E	2,3	70	0,42
25	38	2160	46	32	K	2,3	70	0,44
26	39	2450	47	33	E	2,4	53	1,13
27	40,2	2320	48	33	E	2,3	68	1,12
28	36,4	2200	43	29	E	2,2	69	1,11
29	38	2300	48	32,5	K	2,3	62	0,92
30	38	2140	48	32,4	E	2,1	60	0,73
31	36	1950	45	32	E	1,95	65	0,88
32	35,6	1220	38	28	E	1,2	40	0,48
33	37	2190	44	31	E	2,19	62	2,24
34	39	2320	47	33	K	2,3	70	2,44
35	39,5	2400	45	33	K	2,4	65	1,54
36	37	2200	42	31	K	2,2	49	1,00
37	39	2500	47	33	E	2,5	54	0,71
38	41	2410	47	32,5	K	2,4	56	0,82
39	39	2460	48	33	E	2,4	54	1,03
40	31	1080	39,5	28,5	E	1,08	68	0,82
41	41	2600	48	33	K	2,6	65	1,35
42	41	2350	48	32,5	E	2,3	58	2,08
43	40	2500	47	33	K	2,5	56	1,35

Ek Tablo :Çalışma grubunun özellikleri ileS100B protein Değerleri