



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

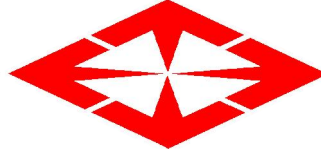
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**GEBELİK YAŞINA GÖRE KÜÇÜK PRETERM YENİDOĞANLARDA
İNSÜLİN DİRENCİ İLE ANNE VE BEBEKLERİN SERUM D
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevda ŞEKERCİ ÖZYANDI

Adana, 2016



T.C.

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**GEBELİK YAŞINA GÖRE KÜÇÜK PRETERM YENİDOĞANLARDA
İNSÜLİN DİRENCİ İLE ANNE VE BEBEKLERİN SERUM D
VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevda ŞEKERCİ ÖZYANDI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hande GÜLCAN

Adana, 2016

TEŞEKKÜRLER

İnsani ve hekim sorumluluğunun, disiplinin, çalışkanlığın, dürüstlüğün ve saygının bir erdem olduğunu öğreten çok değerli bölüm sorumlumuz Prof. Dr. Aytül NOYAN'a,

Tezimin her aşamasında olduğu gibi eğitimim süresince yanında olmaktan keyif duyduğum, deneyimlerinden yararlandığım, beni her zaman destekleyen ve yönlendiren, çok sevdiğim ve saydığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Hande GÜLCAN'a,

Eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hekimliğin, tıp sanatını uygulamak olduğunu öğreten, başta sayın Prof. Dr. Faik SARIALIOĞLU olmak üzere çok değerli hocalarıma; ağabey ve abla gibi çalıştığımız tüm uzman ağabey ve ablalarıma; arkadaşlıklarını ve dostluklarını paylaştığım çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Tezimin fikir aşamasından sonuçlanmasına kadarki süreçte değerli vaktini ve desteğini sunan, benim için çok özel bir önemi olan sayın Doç.Dr. Özlem Sangün'e,

Berber çalışmaktan zevk aldığım, desteklerini esirgemeyen başta sayın Doç Dr. Bilin ÇETİNKAYA, Uzm. Dr. Birgin TÖRER, Hmş. Gülhan KARADUMAN ve Hmş. Buket UZUN olmak üzere tüm yenidoğan yoğun bakım ve poliklinik ekibine; pediatriinin keyfini ve zorluklarını birlikte yaşadığımız tüm hemşire, hastabakıcı, sekreter, santral ekibine kadar tüm personel arkadaşlarıma;

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesinde büyük emeği olan canım arkadaşım biyoistatistik uzmanı sayın Çağla SARITÜRK'e

Bu günlere gelebilmem için hiç bir fedakarlıktan kaçınmayan babam Bahri ŞEKERCİ ve annem Neriman ŞEKERCİ'ye; kendilerini tanıdığım günden itibaren örnek aldığım, sevgi ve sıcaklıklarını her zaman yanımda hissettiğim, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim annem Gülay ÖZYANDI ve babam Feyyaz ÖZYANDI'ya;

Her anımda yanımda olan hayatımdaki en büyük destekçim sevgili eşim Emre ÖZYANDI ve zamanlarından çaldığım hayatımın anlamı, canım kızım Işıl Ece ÖZYANDI'ya

Çok teşekkür ederim...

ÖZET

GEBELİK YAŞINA GÖRE KÜÇÜK PRETERM YENİDOĞANLARDA İNSÜLİN DİRENCİ İLE ANNE VE BEBEKLERİN SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Doğumda gebelik yaşına göre küçük(SGA) olmak ve anormal yağ doku artışına neden olan postnatal hızlı büyüme yakalaması, ileri yaşlarda görülebilecek insülin direncinin önemli iki nedenidir. D vitamini eksikliğinin, glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus (DM) gelişme sürecine; pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma, insülin duyarlılığında azalma ile değişen oranlarda etkili olduğu bildirilmektedir.

Bu çalışmada, preterm SGA doğan bebeklerin, çocukluk ve erişkin dönemde yaşamını etkileyen insülin direnci ile bu bebeklerin ve annelerinin serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma grubunu yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen preterm SGA 25 bebek ve anneleri, kontrol grubunu ise aynı gebelik yaşına göre bire bir eşleştirilen, preterm AGA 25 bebek ve anneleri oluşturdu. Çalışmada toplam 50 yenidoğan bebek ve 50 anne prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma grubunda doğum ağırlığı ve doğum boyunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,001$). Çalışma ve kontrol grubu bebekler arasında gebelik yaşı, cinsiyet, doğum şekli, doğum baş çevresi, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, antenatal steroid uygulanması açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma grubu bebeklerin 6. ay kontrollerinde vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük olduğu, ($p=0,046$ ve $p=0,022$), ancak gruplar arasında baş çevresi, tartı artışı ve beslenme tipi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$). Çalışma grubu annelerde preeklampsi, kronik hipertansiyon, EMR ve plasental yetmezlik sıklığı kontrol grubu annelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek ($p=0,002$) iken, gruplar arasında yaş, gravidite, parite, gebelikte kilo alımı, koryoamniyonit, sigara kullanımı, idrar yolu infeksiyonu ve antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışma ve kontrol grubu anneler arasında serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Çalışma

grubu annelerin %80'inde, kontrol grubu annelerin ise %72'sinde D vitamini eksikliği (<15 ng/ml) mevcuttu. Gruplar arasında serum 25(OH)D₃ düzeyi aralıklarındaki dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Çalışma grubundaki bebeklerin 2. gün serum glukoz değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.016). Ancak gruplar arasında serum insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Annelerin serum 25(OH)D₃ düzeyi ile bebeklerin 2. gün serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif yönlü korelasyon saptandı (r=0.42, p=0,002). Çalışma ve kontrol grubundaki bebekler arasında 6. ay serum glukoz, insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Çalışmamızda bebeklerin doğum sonrası 2. gün serum 25(OH)D₃ değeri ile 6. ay serum LDL kolesterol düzeyi arasında istatistiksel anlamlı olarak negatif yönlü korelasyon saptandı (r= 0.34, p=0.005).

Çalışmamızda, preterm SGA bebeklerin ve annelerinin serum D vitamini düzeyleri ile bebeklerin yaşamlarının altıncı ayında insülin direncine yönelik ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Aynı zamanda erken büyüme yakalaması gerçekleşmeyen 6 aylık preterm SGA bebeklerin glukoz metabolizmasının, AGA bebekler ile benzer olduğunu gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Gebelik yaşına göre küçük bebek, preterm yenidoğan, D vitamini, insülin direnci

ABSTRACT

THE CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE IN PRETERM NEWBORNS WHO ARE SMALL FOR GESTATIONAL AGE AND SERUM VITAMIN D LEVELS OF MOTHERS AND INFANTS

Being small for gestational age (SGA) and the early postnatal catch up growth that cause an abnormal increase in adipose tissue are the two most important factors of insulin resistance that are seen in adulthood. Vitamin D deficiency is effective in varying degrees on the development process of glucose intolerance, diabetes mellitus (DM) and deterioration in pancreatic beta cell function or decrease in insulin sensitivity.

In this study, we aimed to discuss the correlation between the serum vitamin D levels of preterm SGA newborns and their mothers', and the insulin resistance in these infants which could effect them during childhood and adult life.

The study group consisted of 25 preterm SGA newborns admitted to our neonatal intensive care unite and their mothers, and the control group consisted of 25 preterm AGA newborns and their mothers who were specifically matched by gestational age. In the study a total of 50 newborns and their mothers were evaluated.

The birth weight and height were significantly lower in the study group than the control group ($p=0.001$ and $p=0.001$). There were no statistically significant difference in gestational age, sex, type of delivery, head circumference at birth, 1st and 5th minute APGAR scores or antenatal steroid administration between the two groups ($p>0.05$). Body weight and height were significantly lower in study groups compared to control group during the 6th month examination ($p=0.046$ and $p=0.022$). However there were no significant difference in head circumference, feeding types and weight gain between the groups ($p>0.05$). While the frequency of preeclampsia, chronic hypertension, placental insufficiency and EMR were significantly higher in study group mothers than the control group ($p=0.002$), there were no statistically significant differences in age, gravidity, parity, weight gain during pregnancy, chorioamnionitis, smoking, urinary tract infection, and antibiotic usage between the two groups ($p>0.05$).

Serum calcium, phosphor, magnesium, ALP, PTH and 25(OH)D₃ levels were not significantly different between the mothers in the study and control group ($p>0.05$). Eighty percent of the mothers in the study group and 72% percent of the mothers in the control

group had vitamin D insufficiency (<15 ng/ml). There was no statistically significant difference according to the ranges of serum 25(OH)D₃ levels between the groups (p>0.05).

Serum glucose levels of the newborns on day 2 were significantly lower in the study group than the control group (p=0.016), though there were no statistically significant differences in serum insulin, calcium, phosphor, magnesium, ALP, PTH, 25(OH)D₃ levels and HOMA-IR values (p>0.05). There was a statistically significant positive correlation between mothers serum 25(OH)D₃ levels and serum 25(OH)D₃ levels of newborns on day 2 (r=0.42, p=0.002). There were no statistically significant differences in serum glucose, insulin, calcium, phosphor, magnesium, ALP, PTH, 25(OH)D₃ levels and HOMA-IR values between infants in control and study group at 6 months of age (p>0.05).

In our study, there was a statistically significant negative correlation between the serum 25(OH)D₃ levels of newborns on day 2 and serum LDL cholesterol levels at 6 months of age (r= 0.34, p=0.005).

In our study, we didn't find any correlation between the serum 25(OH)D₃ levels of preterm SGA newborns and their mothers and the measurements of insulin resistance in these infants at 6 months of age. Besides, the glucose metabolism of preterm SGA infant who did not achieve early catch up growth in the first 6 months of life was not significantly different from AGA newborns.

Key Words: Small for gestational age, prematurity, vitamin D, insulin resistance

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜRLER..... | i |
| ÖZET | ii |
| ABSTRACT | iv |
| İÇİNDEKİLER..... | vi |
| KISALTMA VE SİMGELER | ix |
| ŞEKİLLER LİSTESİ | xi |
| TABLolar LİSTESİ | xii |
| 1. GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Fetal Büyüme ve Gelişme..... | 3 |
| 2.1.1. Fetal Büyüme Süreci | 3 |
| 2.1.2. İntrauterin Büyüme Geriliği (IUBG)..... | 5 |
| 2.1.3. Fetal Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler | 10 |
| 2.1.4. Gebelik Yaşının Belirlenmesi | 18 |
| 2.2. Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek (SGA) | 19 |
| 2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma | 19 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji ve Sıklık | 20 |
| 2.2.3. Gebelik Yaşına Göre Küçük (SGA) Bebeklerin Genel Sorunları..... | 21 |
| 2.2.4. Gebelik Yaşına Göre Küçük (SGA) Bebeklerde Postnatal Büyüme, Takip ve Uzun Dönem Sonuçlar..... | 23 |
| 2.3. İnsülin Direnci | 25 |
| 2.3.1. Tanımı..... | 25 |
| 2.3.2. İnsidansı..... | 26 |
| 2.3.3. Etyopatogenez | 27 |

| | |
|--|----|
| 2.3.4. İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri | 29 |
| 2.3.5. Gebelerde Glukoz Homeostazi | 30 |
| 2.3.6. Gebelikte İnsülin Metabolizması ve İnsülin Direnci | 32 |
| 2.3.7. Preterm ve Gebelik Yaşına Göre Küçük Yenidoğanlarda İnsülin Direnci | 34 |
| 2.4. D Vitamini | 35 |
| 2.4.1. D Vitamini Metabolizması | 36 |
| 2.4.2. D Vitamini İhtiyacı | 40 |
| 2.4.3. D Vitamini Durumunun Değerlendirilmesi | 40 |
| 2.4.4. D Vitamini Eksikliği Nedenleri | 41 |
| 2.4.5. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri | 42 |
| 2.4.6. D vitamini ve Gebelik..... | 43 |
| 2.4.7. D Vitamini, Glukoz Toleransı ve Diyabet İlişkisi | 44 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 46 |
| 4. BULGULAR | 50 |
| 5. TARTIŞMA..... | 63 |
| 6. SONUÇLAR..... | 70 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 72 |

KISALTMA VE SİMGELER

| | |
|------|--|
| AC | : Karın Çevresi |
| AGA | : Gebelik Yaşına Uygun |
| ALP | : Alkalen Fosfataz |
| BPD | : Biparietal Çap |
| BPD | : Bronkopulmoner Displazi |
| C/S | : Sezaryen Ameliyatı |
| CRP | : C Reaktif Protein |
| ÇDDA | : Çok Düşük Doğum Ağırlığı |
| DA | : Doğum Ağırlığı |
| DCCT | : Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu |
| DDA | : Düşük Doğum Ağırlığı |
| DM | : Diyabetes Mellitus |
| DNA | : Deoksi Ribonükleik Asit |
| EGF | : Epidermal Büyüme Faktörü |
| EMR | : Erken Membran Ruptürü |
| FABP | : Yağ Asidi Bağlayan Protein |
| GDM | : Gestasyonel Diyabetes Mellitus |
| GH | : Gebelik Haftası |
| GLUT | : Glukoz Taşıyıcı |
| HC | : Baş Çevresi |
| HCG | : İnsan Koryonik Gonadotropin Hormon |
| HCS | : İnsan Koryonik Somatotropin |
| HDL | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| HNF | : Hepatosit Nükleer Faktör |
| HOMA | : İnsülin Direncinin Değerlendirilmesinde Homeostazis Modeli |

| | |
|---------|---|
| HPL | : İnsan Plasental Laktojen Hormon |
| IGF | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü |
| IL | : İnterlökin |
| IRS | : İnsülin Reseptör Substrat |
| IUBG | : İntrauterin Büyüme Geriliği |
| LGA | : Gebelik Yaşına Göre Büyük |
| MODY | : Gençlerin Erişkin Başlangıçlı Diyabeti (Beta Hücre Fonksiyon Bozukluğu) |
| NEK | : Nekrotizan Enterokolit |
| NHANES | : Ulusal Sağlık ve Beslenme Grubu |
| NIDDM | : İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus |
| NO | : Nitrik Oksit |
| NRP | : Neonatal Resüsitasyon Programı |
| NVY | : Normal Vajinal Yol |
| PDGM | : Pregestasyonel Diyabetes Mellitus |
| PI | : Ponderal İndeks |
| PTH | : Parathormon |
| RDS | : Respiratuar Distres Sendromu |
| RNA | : Ribonükleik Asit |
| SD | : Standart Sapma |
| SGA | : Gebelik Yaşına Göre Küçük |
| TNF | : Tümör Nekrozis Faktör |
| TORCHES | : Toksoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes Virüs ve Sifilis |
| TSH | : Tiroid Uyarıcı Hormon |
| UVB | : Ultraviyole B |
| VDR | : D Vitamini Reseptörü |
| VDRE | : D Vitamini Reseptörüne Yanıt Veren Element |

ŞEKİLLER LİSTESİ

| Şekil No | Sayfa No |
|---|----------|
| Şekil 1. Lubchenco intrauterin büyüme eğrisi | 6 |
| Şekil 2. Gebelik yaşına ve doğum ağırlığına göre farklı persentil çizelgeleri | 6 |
| Şekil 3. İntrauterin büyüme geriliğinin etyolojiye göre sınıflandırılması | 8 |
| Şekil 4. Lubchenco büyüme eğrisine göre SGA-LGA-AGA tanımlaması | 19 |
| Şekil 5. D vitamini metabolizması ve etkileri | 37 |
| Şekil 6. Vitamin D'nin genomik yolak üzerinden etkisi | 38 |
| Şekil 7. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin serum glukoz değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği | 58 |
| Şekil 8. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin serum insülin değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği | 59 |
| Şekil 9. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin HOMA-IR değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği | 60 |
| Şekil 10. Bebeklerin 2. gün serum 25(OH)D ₃ düzeyleri ile 6. ay serum LDL kolesterol düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği | 62 |

TABLULAR LİSTESİ

| Tablo No | Sayfa No |
|---|-----------------|
| Tablo 1. Simetrik ve asimetrik intrauterin büyüme geriliği farkları..... | 10 |
| Tablo 2. İntrauterin büyüme geriliğinin önemli etiyojileri..... | 11 |
| Tablo 3. İnsülin direnci ile ilişkili edinsel faktörler..... | 28 |
| Tablo 4. İnsülin direnci tanısında kullanılan başlıca laboratuvar değerleri..... | 29 |
| Tablo 5. Serum 25(OH)D ₃ düzeyinin değerlendirilmesi..... | 41 |
| Tablo 6. D Vitamini eksikliğinin nedenleri..... | 42 |
| Tablo 7. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin doğumdaki demografik özellikleri..... | 50 |
| Tablo 8. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 6. aydaki demografik özellikleri..... | 51 |
| Tablo 9. Çalışma ve Kontrol grubu annelerin perinatal özellikleri..... | 52 |
| Tablo 10. Çalışma ve Kontrol grubu annelerin laboratuvar verileri..... | 52 |
| Tablo 11. Çalışma ve Kontrol grubu annelerin serum 25(OH)D ₃ düzeyi aralıklarına göre dağılımı..... | 53 |
| Tablo 12. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 2. gün laboratuvar verileri..... | 53 |
| Tablo 13. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 7. gün laboratuvar verileri..... | 54 |
| Tablo 14. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 6. ay laboratuvar verileri..... | 55 |
| Tablo 15. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 6. ay ağırlık persentil aralıkları tablosu..... | 55 |
| Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin laboratuvar verilerinin zamana bağlı değişimi..... | 57 |
| Tablo 17. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin serum glukoz değerlerinin zamana bağlı değişimi..... | 58 |
| Tablo 18. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin serum insülin değerlerinin zamana bağlı değişimi..... | 59 |

Tablo 19. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin serum HOMA-IR değerlerinin zamana bağlı değişim60

Tablo 20. Bebeklerin beslenme tipine göre 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeylerinin karşılaştırılması.....61

1. GİRİŞ ve AMAÇ

D vitamini, kalsiyum ve fosfat metabolizmasında önemli rol oynayan, kemiğin büyümesi ve dayanıklılığı için gerekli steroid yapıda bir hormondur. D vitamini eksikliğinde çocuklarda rikets, hipokalsemik tetani ve hipofosfatemi gibi sorunlar görülebilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında; otoimmünite, tip 1 ve tip 2 diyabet gelişimi, glukoz intoleransı, malignite gelişimi ve kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olduğunu göstermiştir(1).

Glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus (DM) gelişme sürecinde pankreatik beta hücre fonksiyonunda bozulma ve insülin duyarlılığında azalmadan dolayı insülin direnci ve sistemik inflamasyon sıklıkla bulunur. D vitamini ve kalsiyumun bu süreçlerin gelişiminde değişen oranlarda etkili olduğu bildirilmiştir (2,3).

D vitamininin pankreatik beta hücre fonksiyonu üzerine olan etkisi doğrudan ya da dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan biri, beta hücrelerinde Vitamin D reseptör (VDR) geni ve 1-alfa-hidroksilaz geninin ekspresyonu olmasıdır. D Vitaminin glukoz uyarısına yanıt olarak insülin salgısını arttırdığı, bazal insülin salgısını etkilemediği bildirilmiştir. İnsan insülin promotör geninde VDRE (Vitamin D response element)'nin bulunması, aktif D vitamini etkisi ile insan insülin geninin transkripsiyonel aktivite kazandığına kanıttır. D vitamini eksikliği durumunda glukozun indüklediği insülin salınımının in vivo ve in vitro olarak inhibe olması ve D vitamini desteğinin insülin sekresyonunda düzelme sağlaması D vitaminin, pankreatik beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan doğrudan etkileri arasında sayılmaktadır (2-6).

Serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyi, dolaşımdaki D vitamini durumunun değerlendirilmesindeki en iyi göstergedir. Yarılanma süresi sağlıklı bireylerde 2-3 haftadır (1,25(OH)₂D₃'nin 12-24 saat). Bu nedenle serum 25(OH)D₃ düzeyi, D vitamini durumunun değerlendirilmesinde kullanılan en iyi ve temel parametredir. Plazma 1,25(OH)₂D₃ düzeyi, vitamin eksikliği durumlarında normal, hatta yüksek (nadiren düşük) saptanabilir, bu nedenle D vitamini durumunu değerlendirmede kullanılmaz. D vitamini eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyleri belirleyecek sınır değerlerini tanımlamak ve belirlemek güçtür. Son yıllarda adölesan ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyinin < 15 ng/ml olması D vitamini eksikliği, 15-20 ng/ml arasında olması ise D vitamini yetersizliği olarak

tanımlanmaktadır(7). Süt çocuğu ve yenidoğanlarda yeterli ve yetersiz D vitamini düzeyi arasındaki sınır çizgisi net olarak tanımlanmamıştır. Bebeklerdeki en uygun serum D vitamini düzeyleri üzerinde halen fikir birliği yoktur. İnfantlarda D vitamini için alt sınır değeri 12 ng/ml alınmıştır (8). Türkiye’de yapılmış bir çalışmada ise kord kanında D vitamini düzeyinin 12 ng/ml altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanmıştır (9).

Gebelikte yeterli D vitamini düzeyinin sağlanması, anne ve bebek sağlığı açısından önemlidir (10,11). Gebelik sürecinde saptanan D vitamini eksikliği, preeklampsi, insülin direnci, gebelik diyabeti ve sezaryen doğum riski ile ilişkili bulunmuştur (12-14). Özellikle gebelikte D vitamini eksikliği ülkelere ve diğer faktörlere bağlı olarak yaklaşık %20-85 arasında değişir (15). Preeklampsi sıklığı, 25(OH)D₃ vitamini sentezinin azaldığı kış aylarında artar. D vitamin eksikliği, preeklampsi riskini arttırır. Gebelikte görülen insülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabet, D vitamini eksikliği ile ilişkilidir. 25(OH)D₃ vitamini pankreastan insülin sekresyonunu düzenler. Erken gebelik sırasındaki D vitamini eksikliği, ileri dönem gebelik diyabeti için risk faktörüdür (16,17).

Gebelik yaşına göre küçük (SGA) bebek, intrauterin büyüme eğrilerine göre doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persentilin altında olan yenidoğan olarak tanımlanmaktadır (18,19). Bu bebeklerde, erişkin dönemde insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi morbiditelerin daha sık geliştiiği bilinmektedir (20-24). Tüm bu sorunların merkezini oluşturan insülin direnci, düşük doğum ağırlıklı çocuklarda erken yaşlarda başlamaktadır (25-27). Olumsuz intrauterin koşullara ek olarak, postnatal dönemde büyümede hızlı yakalama yapmanın bu morbiditelerin gelişmesine katkıda bulunduğu vurgulanmaktadır (28-30). Özellikle yaşamın ilk iki yılında hızlı büyümeye vücut kitle indeksinde artış da eşlik ediyorsa insülin direncinin gelişme olasılığı yüksektir (31,32).

Bu çalışmada, preterm SGA doğan bebeklerde, çocukluk ve erişkin dönemde yaşamını etkileyen glukoz toleransı ile ilişkili önemli sorunlardan olan insülin direnci ile bu bebeklerin ve annelerinin serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkinin gebelik, yenidoğan ve doğum sonrası 6. ayda araştırılması amaçlandı.

Böylece anne ve bebekteki D vitamini düzeylerinin SGA doğan bebeklerde glukoz metabolizmasıyla ilişkili morbiditelere etkisinin gösterilebilmesi ve bununla ilgili saptanacak sorunların erken dönemde giderilmesiyle erişkin yaşta görülebilecek morbiditelerin önlenebileceği düşünöldü.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Fetal Büyüme ve Gelişme

2.1.1. Fetal Büyüme Süreci

İnsan fetusunun büyümesi, birbirini takip eden doku ve organ büyümesi, farklılaşması ve besinsel kaynakların anne tarafından karşılanması, bunların plasental transferi ve genom tarafından yönlendirilen fetal büyüme potansiyelince belirlenen matürasyonla karakterizedir. Üçüncü ayın başından doğuma kadar olan, bedeninin hızlı büyümesi, doku ve organların olgunlaşması ile karakterize döneme fetal dönem denir (33,34). Genellikle fetusların gebeliğin ilk yarısındaki büyüme eğrileri aynıdır. Büyümedeki yavaşlama genellikle ikinci yarıda ortaya çıkar (Fetal büyüme, fetusun anatomik ölçülerinin zamanla değişimi olarak da tanımlanmaktadır). Fetal büyüme, başta gebelik yaşı olmak üzere biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), karın çevresi (AC) ve femur uzunluğu (FL) gibi parametrelerle değerlendirilir. Fetal büyüme, genetik, fetusa olan kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok faktörün etkisi altındadır (35).

Fetal kilo alımı üçüncü trimesterde artar ve terme yakın azalır (36). Fetal büyümenin başlangıç fazı olan ilk 16 haftada hücrel hiperplazi, 16-32 hafta arasında hem hücrel hiperplazi hem de hipertrofi, 32 haftadan sonra sadece hücrel hipertrofi görülür ve üçüncü fazda maksimum fetal yağ ve glukojen depolanması meydana gelir (37,38).

Fetus, fetal doku sentezi için gereken öncü maddeleri ve fetal oksidasyon metabolizması için gereken yakıtı temin edebilmek açısından maternal besin alımına ve maternal endojen substrat depolarına ihtiyaç duyar (39). Fetal oksijen tüketiminde glukoz %50, aminoasitler%25, laktat %20, serbest yağ asitleri %5-10 oranında kullanılırlar. Maternal ve fetal nutrisyonel yoksunluk durumlarında fetal gelişim çok etkilenir. Gebelikte açlık döneminde fetusa giden substratlarda bir değişiklik olur. Yani önce annede, sonra fetusda keton cisimleri artar. Ketonlar hem enerji üretiminde yakıt olarak, hem de aminoasitlerin, protein ve lipidlerin öncüsü olarak fetus gelişiminde rol alırlar. Serbest yağ asitleri, özellikle esansiyel yağ asitleri, plasentaya geçmekle birlikte fetal enerji üretiminde rolleri sınırlıdır. Çünkü bunlar öncelikle vücut yapısına katılırlar ya da yağ dokusu gibi depo dokularda birikirler (40).

Üçüncü trimester boyunca, maternal insülin direnci fetusa daha fazla yakıt geçmesine katkıda bulunur. Maternal yağ depolarının hızlandırılmış mobilizasyonu, insülin düzeyindeki hızlı düşüş ve insan plasental laktojeni (HPL) sekresyonundaki artış ile daha kolay olur. İnsan plasental laktojeninin lipolitik aktivitesi vardır ve aynı zamanda maternal glukoz oksidasyonunu direkt olarak kısıtlar. Ayrıca maternal insüline bağımlı dokular tarafından glukoz alımının azalması sonucu, maternal glukoz tüketimi hafifletilmiş, sonuç olarak da fetusa glukoz temini sürdürülmüş olur. Ayrıca, maternal açlık döneminde mobilize olan keton cisimleri gibi alternatif substratlar, plasentaya geçerek fetal büyüme ve gelişmeye katkıda bulunurlar (41,42).

Hızlandırılmış enerji kaynağı mobilizasyonu, kısa maternal açlık dönemlerinde fetal büyümeyi olumsuz etkiler. Fetal gelişimin yeterliliği için endokrin ortam da önemlidir (43). Fetal büyümede rol alan hormonlar:

- Tiroid hormonu
- Androjenler
- İnsülin
- İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 (IGF-1, IGF-2)
- Vitamin D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$)
- Epidermal büyüme faktörü
- Trombosit türevli büyüme faktörü
- Büyüme hormonu

Belirtilen hormonlar içinde insülin, fetusun “büyüme faktörü” olarak kabul edilir. Bilindiği gibi insülin plasentadan genelde geçmez, bu nedenle büyümeyi arttıran hormon fetal kökenli olmalıdır. Fetal insülin üretimi eksikliğinde (pankreatik aplazi, geçici neonatal diyabetes mellitus ya da langerhans adacıklarının konjenital yokluğu gibi) fetal büyüme bozulmuştur. Bundan başka reseptör veya post reseptör düzeyinde gelişen olaylara bağlı olarak insülinin periferik etkisi azalabilir ve fetal büyüme etkilenebilir. Konjenital yüksek insülin direnci fetusun besin kullanımını azaltarak intrauterin gelişimini etkileyebilir. Proinsüline ait c-peptidin amniyotik sıvı düzeyi, fetal büyüme durumu ile yakından ilişkilidir.

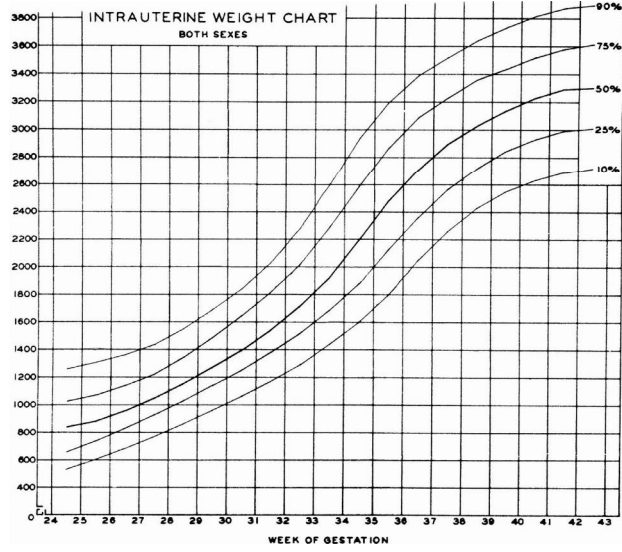
Gelişme geriliğinde c-peptid düzeyi düşük, fetal makrozomide ise yüksektir. Büyüme hormonu, fetal büyümeyi pek etkilemez. Çünkü fetal karaciğerde birkaç adet büyüme hormonu reseptörü vardır. Panhipopitüitarizmde, fetal ağırlık normal fetal ağırlıktan farklı değildir. Bununla birlikte, büyüme hormonunun etkisi somatomedinler (insülin benzeri büyüme faktörleri) tarafından yönlendirilir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 %60 oranında birbirlerine benzerler, %40 oranında ise insüline benzer yapıları vardır. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, substrat tarafından regüle edilebilir, düzeyi intrauterin büyüme geriliği (İUBG)'de düşük, gebelik yaşına göre büyük (LGA) bebeklerde ise yüksektir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2, reseptörlere bağlanarak transmembran sinyali başlatırlar ve böylece hücre metabolizması aktive olur ve DNA (deoksi ribonükleik asit) sentezi başlar. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2, fetusun plazmasında 15. gebelik haftasından itibaren tespit edilir. Yine de plazma düzeyleri dokuya etkilerini yansıtmaz, çünkü bu proteinler endokrin hücrelerden ziyade parakrin ya da otokrin hücrelerde hücre bölünme siklusunda etki ederler. Her iki genin delesyonu ile fetal büyümede additif redüksiyon görülür. Epidermal büyüme faktörü (EGF), yenidoğanda mitozu, ektodermal ve endodermal yapıların gelişimini düzenler. Fetusta EGF-RNA (ribonükleik asit) yoktur, fakat EGF reseptörleri bir miktar vardır.

2.1.2.İntrauterin Büyüme Geriliği (IUBG)

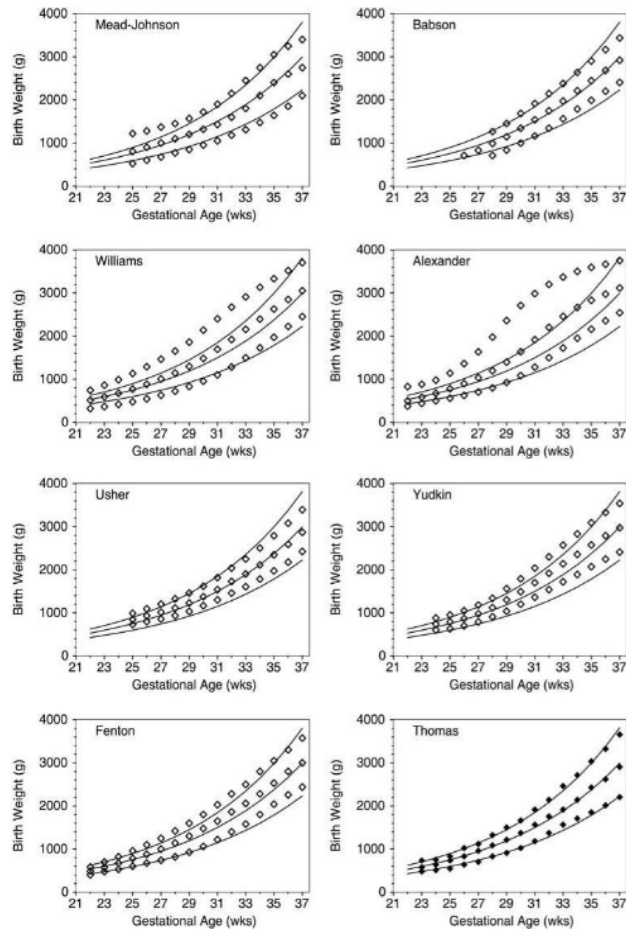
Tanımı ve Sınıflaması

İntrauterin büyüme geriliği, intrauterin dönemde gebelik yaşına göre beklenen genetik büyüme potansiyeline ulaşamamış fetusları tanımlamak için kullanılmaktadır. Hem büyüme spektrumunun alt ucunda bulunan normal fetusları, hem de ekstrensek (sigara gibi) ve intrensek genetik defektler (anöploidi gibi) gibi özel klinik durumlarda, beklenen büyüme potansiyelini gösteremeyen fetusları kapsar.

Lubchenco büyüme eğrisi, intrauterin dönemde fetusun büyüme potansiyeline göre tanımlanmış en eski referans büyüme eğrisidir (18) (Şekil 1).Ancak daha sonraki yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve birçok Avrupa ülkesinde yapılan çalışmalarda, farklı etnik grupların intrauterin büyüme potansiyellerine göre oluşturulmuş büyüme eğrileri belirlenmiştir (19) (Şekil 2).



Şekil 1. Lubchenco intrauterin büyüme eğrisi (18)



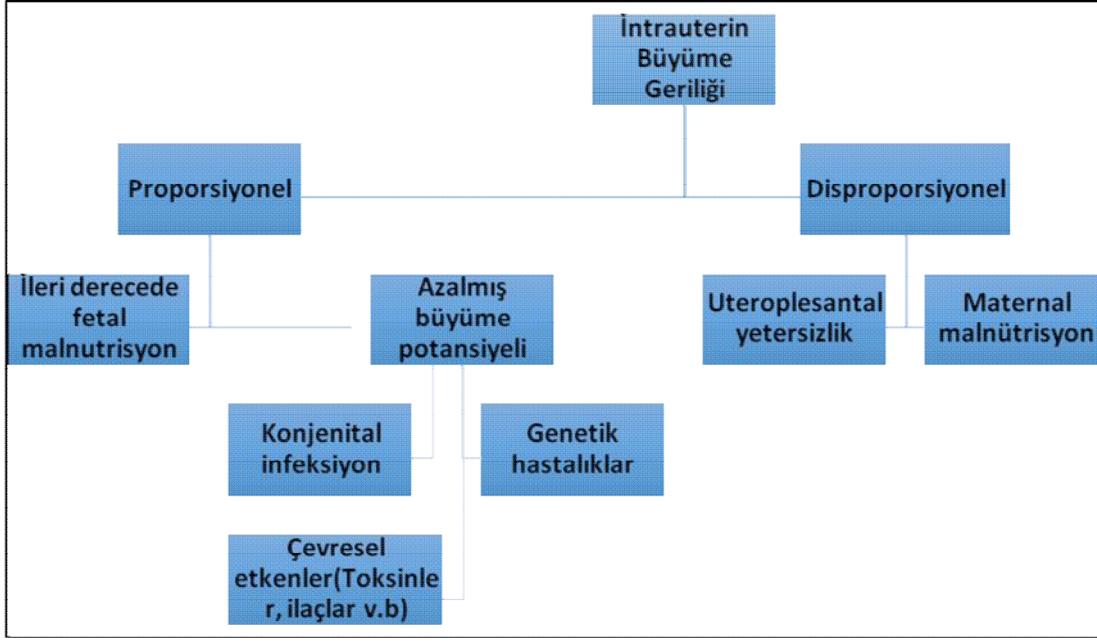
Şekil 2. Gebelik yaşına ve doğum ağırlığına göre farklı persentil çizelgeleri (19)

İntrauterin büyüme geriliği insidansı, menstrüel öykü esas alındığında %20'ye kadar çıkmakla birlikte, ultrasonografik olarak hesaplanan büyüme değerlendirmelerine göre %5'e kadar düşmektedir. İntrauterin büyüme geriliği, fetal ve neonatal ölümlerin önemli ve sık nedenlerinden biri olduğu için fetal büyümede duraklama veya geriliğin belirlenmesi perinatolojide çok önemli bir yer tutar. İntrauterin büyüme ve gelişme geriliğinin önemi sadece perinatal mortalitenin artışından değil, konjenital anomaliler, asfiksi, mekonyum aspirasyonu, persistan fetal dolaşım, hipotermi, hipoglisemi, hipokalsemi ve polistemi risklerinin de artışından dolayıdır.

İntrauterin büyüme geriliği olan fetusların, %80-85'i yapısal olarak küçük olarak sınıflandırılırlar. Bu grupta perinatal risk artışı anlamlı değildir. Perinatal mortalite hızı artmamıştır. İntrauterin büyüme geriliği insidansı coğrafi bölgeye, çalışılan populasyona ve kullanılan büyüme eğrisi tablolarına göre değişmektedir. Maternal yaş, ırk, sosyal statü, deniz seviyesinden yüksekte yaşama, fetal cinsiyet, parite gibi birçok non-patojen faktör insidansı etkilemektedir. Bu faktörler şu şekilde tanımlanabilir

- Reprodüktif yaşın uçlarındaki annelerin bebekleri daha küçük olma eğilimindedir.
- Erkek fetuslarda doğum kilosu daha küçüktür.
- Deniz seviyesinden yüksekte yaşayanlarda düşük oksijen basıncı nedeniyle doğum kilosu daha küçüktür.
- Irksal farklılıklar açısından Asyalılarda doğum kilosu daha düşüktür.
- Sosyo kültürel seviye düştükçe yetersiz beslenme ile açıklanamayan bir düşük doğum tartısı sıklığı vardır.
- Doğum kilosu ilk doğan bebeklerde ve grand multiparlarda daha düşük olma eğilimindedir.

İntrauterin büyüme geriliği, intrauterin büyüme sürsecinde fetusun antropometrik ölçümlerine göre iki grupta sınıflanır (44)(Şekil3).



Şekil 3. İntrauterin büyüme geriliğinin etyolojiye göre sınıflandırılması(44)

a. Simetrik (Proporsiyonel) İntrauterin Büyüme Geriliği

Hem baş hem de vücut boyutlarında orantılı azalma olduğunda simetrik büyüme geriliği olarak adlandırılır. Embriyonal gelişimde ilk 16 haftada hücre sayısında artış ön plandadır. Simetrik büyüme geriliğinde, gebelik yaşına göre tartı, boy ve baş çevresi 10. persentil altındadır. Maternal veya sistemik hastalık tespit edilmezse, konjenital enfeksiyonlar, kromozomal hastalıklar veya uteroplasental disfonksiyonlar akla gelmelidir. Ağırlık, boy ve baş çevresi orantılı olarak küçüktür ve fetal büyüme hücresel hiperplazinin hakim olduğu gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmiştir. Hiperplazi dönemi denilen bu dönem 32.haftaya kadar giderek yavaşlayan bir çoğalma hızıyla devam eder. Otuz ikinci haftadan sonra ise sayısal artışın olduğu hiperplazi döneminin yerini hücresel hipertrofi dönemi alır. Tüm IUBG olan bebeklerin yaklaşık %20-30'u bu gruba girer. Başka bir neden olmaksızın yapısal etyolojiye bağlı olanlarda vücudun orantılı olarak küçük olması dışında özellik yoktur (45).

b. Asimetrik (Disproporsiyonel) İntrauterin Büyüme Geriliği

Gebeliğin son trimesteri, hücre hipertrofisi, ağırlık artışı ve somatik organ büyümesinin gerçekleştiği dönemdir. Otuz ikinci gebelik haftasından sonra ortaya çıkan

IUBG'nin en sık sebebi, hafif veya orta derecede uteroplasental yetmezlik gelişimidir. Bu dönemde, özellikle uteroplasental nedenlerle fetusun beslenmesinin bozulması asimetric büyüme geriliğine neden olur. Boy ve baş çevresi korunurken ağırlık, gebelik haftasına göre 10. persentilin altındadır. Beyin büyümesi korunurken adrenal, deri altı yağ dokusu, retikuloendotelial sistem, karaciğer büyümesi ve glukojen depolanması geri kalır. IUBG olan bebeklerin yaklaşık %70-80'i bu gruptadır. Fetustaki hipoksi durumlarında beyne giden kan akımı kendi otheregülasyon sistemi sayesinde sabit kaldığı için baş büyümesi normal seyrine devam eder.

Asimetric büyüme geriliği olan bebeklerde deri kıvrımı kalınlığında azalma tanıda önemli bir bulgudur. Baş, gövde ve ekstremitelere göre büyük, sütürler açık, ön fontanel geniştir. Yüz zayıftır ve "yaşlı adam yüzü" vardır. Verniks kazeoza azalmış veya hiç yoktur. Karın çökük, göbek kordonu incedir. Ekstremiteler ince ve yağ dokusu azalmıştır, tırnaklar uzun, el ve ayaklar gövdeye göre büyük görünür. İnutero mekonyum pasajı sık olduğundan deri, tırnaklar ve göbek kordonu mekonyumla boyanmış olabilir. Bu olgularda, umblikal arter kan akımı normale, 2-4 haftalık tekrarlar önerilmektedir. Eğer umblikal arter kan akımı anormalse (end diastolik kan akımı bozuk, revers akım varsa) veya oligohidramnios varsa, diğer fetal yaklaşım testleri de değerlendirilmelidir. Umblikal revers akım pozitif olan gebe otuz ikinci gebelik haftasından büyükse doğum planlanmalıdır. Eğer yalnız umblikal kan akımında bozulma varsa, 34. haftadan büyük fetuslarda doğum yaptırılmalı, 34. haftadan küçük fetuslarda ise haftada iki kez biyofizik değerlendirme yapılarak çok yakın takip önerilmektedir. Bulguların bozulması durumunda acil doğum planlanmalıdır (45,46). Simetric ve asimetric intrauterin büyüme geriliği farkları Tablo 1'de özetlenmiştir(47).

Tablo 1. Simetrik ve asimetric intrauterin büyüme geriliği farkları

| | SİMETRİK | ASİMETRİK |
|--------------------------------|---|------------------------|
| Nedenler | Genetik, TORCH, alkol, malnutrisyon, ilaç, sigara | Uteroplental yetmezlik |
| Etkilenme Zamanı | 28.haftadan önce | 28.haftadan sonra |
| Hücre Sayısı | Azalmış(Hipopazi) | Normal |
| Hücre Büyüklüğü | Normal | Azalmış (Hipotrofi) |
| Baş Çevresi | Küçük | Normal |
| Karaciğer, Timüs Boyutu | Azalmış | Azalmış |
| Beyin/Kc Ağırlık Oranı | Normal | Artmış |
| Plesantal Büyüklük | Normal | Azalmış |
| Konjenital Anomaliler | Sık | Nadir |
| Sonografik BPD Ölçümü | Küçük | Normal |
| Sonografik AC Ölçümü | Küçük | Normal |
| Sonografik HC/AC Ölçümü | Normal | Artmış |
| Doppler İndeksleri | Artmış | Artmış |
| Gelişimi yakalama Hızı | Kötü | İyi |

2.1.3. Fetal Büyüme ve Gelişmeyi Etkileyen Faktörler

Fetal büyüme, genetik, fetusa olan kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental faktörler gibi birçok faktörün etkisi altındadır. İntrauterin büyüme geriliğinin etyolojisinde yer alan faktörler Tablo 2’de özetlenmektedir(48).

Tablo 2. İntrauterin büyüme geriliğinin önemli etiyojileri

| |
|--|
| <p>1. Plesantal Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">• lasental yetmezlik• oğul gebelik |
| <p>2. Maternal Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">• aş• arite• tnik faktörler• oy• üşük tartı• ısa gebelik aralığı• eslenme• nfeksiyon• ulmoner, kardiyak, renal, karaciğer, otoimmun sistem hastalıkları• nemi/hemoglobinopati• ebelik hipertansiyonu, gebelik şekeri• rombositoz |
| <p>3. Çevresel Faktörler</p> <ul style="list-style-type: none">• |

| |
|--------------------|
| laçlar |
| • |
| igara/Alkol |
| • |
| lke orjini |
| 4. Fetal Faktörler |
| • |
| enetik |
| • |
| romozomal Hasarlar |

a)Maternal ve Obstetrik Nedenler

Maternal faktörlerin gebelikte değişen fetomaternal fizyoloji sonucunda annenin sağlığı ile birlikte fetusun sağlık durumunu da etkileyebileceği yapılan birçok çalışmada tespit edilmiştir.

Annedeki yetersiz beslenmenin fetal gelişmeyi etkileyebileceği konusu halen tartışmalıdır. Günlük 1500 kalorinin altında besin alan gebeliklerde doğum ağırlığının anlamlı azalmadığı görülmüştür. Doğum tartısı üzerine en belirgin etki annenin son trimesterde tam açlık durumunun olmasıdır. Malnütrisyon durumunda fetusta, büyüme ve gelişmeyi sağlayan birçok polipeptid hormon sentezi durmaktadır. Maternal hormonların da çoğu plasentadan geçemedikleri için fetusta büyüme ve gelişme geriliği olmaktadır. Fetal kurtarma hipotezine göre malnütrisyonlu fetusta periferik insülin direnci gelişmekte ve besinsel kaynaklarda yeniden dağılım olmaktadır. Glukoz beyin gibi hayati organlara giderken, diğer organlarda gelişme geriliği oluşmaktadır. Maternal gebelik kilosu ve maternal kilo kaybı doğum ağırlığında önemli bir belirleyicidir.

Annede kronik hastalık hikayesi, kronik akciğer hastalığı, orak hücreli anemi, maternal hemoglobinopatiler, ciddi kronik anemi, siyanotik kalp hastalığı SGA olma riskini artırır. Hipertansiyon 2-3 kat fazla riske sahiptir ve antihipertansif tedavi ile düzelme görülmez. Gebelikte görülen kollajen doku hastalıkları ve özellikle sistemik lupus eritematosus (SLE), SGA olgularının en sık görüldüğü gebelik grubunu oluşturmaktadır. Bu gebelerin bebeklerinin SGA olma riski 8 kat artmıştır (38,49,50).

Uteroplazental kan akımı azalması sonucu, fetusa giden besleyici madde miktarının azalması, IUBG'nin en önemli sebebidir. Eklampsi, preeklampsi, diyabet nedenli vaskülopati gibi maternal vasküler nedenler bozulmuş fetal büyüme ile birliktelik göstermektedir. Preeklampsi ödem, hipertansiyon ve proteinüri triadından oluşan bir hastalıktır. Triada konvülsiyonun eklenmesi ile eklampsi oluşur. Preeklampside fetoplazental alanda PGI₂/TxA₂ (Prostaglandin I₂/Tromboksan A₂)oranı bozulmakta ve nitrik oksit (NO) salınımında azalma olmaktadır (51). Buna bağlı olarak fetoplazental perfüzyon bozulduğu için IUBG gelişmekte, kronik hipoksi ve perinatal ölüm meydana gelmektedir (51,52). Preeklampsi etyopatogenezinde erken gebelik döneminde meydana gelen trofoblastik invazyonun bozulmuş olması yine beslenmeden sorumlu arteriollerin intima bölgelerinin kalınlaşması, fibrinoid dejenerasyon göstermesi sonucunda fetusa giden kan miktarı azalma olması düşünülmektedir. Bu klinik durum genelde bebekte asimetric SGA ile sonuçlanmaktadır(49).

Anne ve babanın boyları, etnik grup ve ırk özellikleri büyümeye etki edenen başta gelen etkidir. Genetik etmenler sadece boy uzunluğu değil aynı zamanda büyüme hızı üzerine de etkilidir. Örneğin Asyalılar ve zenci ırkta daha düşük doğum kilosu saptanır. Anne ve babadan gelen iki grup gen birbirlerinden bağımsız olarak büyümeyi etkiler. Bir grup gen büyüme potansiyelini belirlerken, ikinci grup gen ise büyüme hızını belirler. Bu genetik faktörler çevresel faktörlerle ayrılmaz bir ilişki içerisindedir (50).

Çocuk sahibi olmak için ideal anne yaşı 21-29 yaş arasındadır. Reprodüktif yaşın uçlarındaki anneler (<18 yaş veya >35 yaş anne) daha küçük bebek sahibi olma eğilimindedirler. Sekizbin yenidoğanın dahil edildiği bir çalışmada aşırı genç anne (12-16 yaş)bebeklerinin, diğer ileri yaştaki (17-29 yaş) anne bebeklerinden (her ne kadar SGA insidansında artış saptanmasa da) daha küçük oldukları saptanmıştır (53).

Daha düşük sosyal seviyedeki populasyonlarda daha düşük kilolu bebek sahibi olma eğilimi fazladır ve bu durum yalnızca beslenme yetersizliğiyle açıklanamamaktadır. Sağlıklı bir büyüme ve gelişme için, içinde yaşanılan ailenin sosyal profil düzeyi azımsanmayacak kadar önemlidir. Ailenin gelir düzeyi, eğitim düzeyi, ailede yaşayan çocuk sayısı, yaşanılan çevre gibi etmenler sosyal faktörler olarak sıralanabilir (53). Bu saydığımız faktörlerden olumsuz olanların sayısı ve dereceleri arttıkça sosyoekonomik düzey de kötüleşmektedir. Gelir düzeyi düşük, çok çocuklu ailelerde beslenme yetersizlikleri görülmüş ve birçok ülkede yapılan çalışmalarda, çok çocuklu ailelerde SGA bebek doğurma oranının yüksek olduğu bulunmuştur (54). Aile bireylerinin süregen

hastalığı, sakatlığı, yangın ve göç gibi olaylar, boşanma ve ölüm de sosyal duruma olumsuz etkisi olabilecek durumlardır (55). Ailede olumsuz koşullar altında mücadele eden annenin ruhsal yapısı ve maternal stresler de SGA oranını etkilemektedir. Sınırlı ve sert mizaçlı anneler ile yumuşak mizaçlı anne bebeklerinin kilo alımını inceleyen bir çalışmada yumuşak mizaçlı annelerin bebeklerinin daha iyi kilo alımı gösterdiği bulunmuştur (56).

Toksik madde ve ilaç kullanımı (antimetabolitler, warfarin, fenitoin, amfetamin, propranolol, steroid, hidantoin, prednizon, folik asit antagonistleri, antineoplastik ajanlar, kronik HT varlığında bağımsız olarak beta bloker kullanımı, kokain), annenin alkol, sigara ve uyuşturucu gibi alışkanlıkları hem prenatal hem de postnatal büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkilemektedir (57).

Alkol ile doza bağımlı bir ilişki vardır ve artmış risk fetal anomali riskinin artmasına bağlıdır. Etanol hücre replikasyonu ve büyümesini etkiler (58,59). Tütün büyüme geriliğinin en sık görülen ve en korunabilir olan nedenidir. Doza bağımlı bir ilişki söz konusudur; fazla içenlerde içmeyenlere oranla ortalama 458 gr daha düşük doğum kilosu, pasif içicilerde ortalama 192 g daha düşük doğum kilosu saptanmıştır. Günde 20 sigara içende risk 5 kat daha fazladır ve her 10 sigara için 1.5 kat artar. Günde 10 sigaranın üzerinde içiliyorsa term bebekte doğum ağırlığı ortalama 170 gr, 15'in üzerinde içiliyorsa 300 gr azalır (59). Yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlıklı bebeklerin %9,6'sının sigara ile ilişkili olduğunu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da sigara içmeyen annelerin çocuklarının intrauterin dönem ve doğum sonrası gelişimlerinin daha iyi olduğu bulunmuştur. Sigaranın kötü etkileri 35 yaşın üstündeki gebelerde, 20 yaşın altındakilere göre daha belirgindir. Sigara plasenta perfüzyonunu düşürür ve hemoglobinin oksijen transportunu engeller.

Gebelikte fetus sayısı arttıkça ortalama gebelik yaşı azalmaktadır ve çoğul gebelikler özellikle preterm doğum için risk faktörü olmaktadır. Uterustaki volüm artışı ve artış hızı erken doğuma sebep olmaktadır. Mekanizma halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kanada'da yapılan bir çalışmada ikiz doğumlarda IUBG oranı %25 olarak gösterilmiştir (60).

Medeni hal, nulliparite, antenatal bakım yokluğu ve yetersizliği, istenmeyen gebelik kötü obstetrik hikaye, önceden SGA doğum hikayesi, annenin kendisinin SGA olarak doğmuş olması, multiparite (>5), gebelikler arası sürenin 6 aydan kısa olması, gebelikte radyasyona maruz kalma IUBG riskini arttırmaktadır. Gebelik esnasında geçirilen

hastalıklar, müllerian anomaliler, uterin myomlar, doğum sırasında meydana gelen problemler, kordon anomalileri de büyümeyi etkileyen faktörlerdendir.

b)Uteroplasental Yetmezlik

Plasental anormallikler fetal gelişimde değişikliklere yol açabilir. Absolut ve relatif olarak plasental kitle kısmının değişimi, fetusa gelen substrat oranını etkileyebilmektedir. Anormal plasentasyon bulgusu olarak değerlendirilebilen ve ikinci trimesterde alfa fetoprotein ve insan koryonik gonadotropin hormon (HCG) yükselmesi şeklinde tespit edilebilen durumlarda IUBG görülme riski yüksek olarak bulunabilir (61,62).

Kanama yapmaksızın plasenta previa olgularında, alt yerleşim nedeniyle fetoplasental beslenmede yetersizlik oluşturarak IUBG gelişebileceği rapor edilmiştir. Plasental yapı veya bozulmuş plasental perfüzyon, anomalisi olmayan fetusta IUBG'nin en sık nedenidir. Çoğul gebeliklerde de relatif olarak her bir fetusa düşen plasental volüm azaldığından, sıklıkla IUBG gelişimi söz konusu olmaktadır. Buna göre ikiz gebeliklerin IUBG gelişme riski 17,5 olarak bildirilmiştir (62).

Plasenta gebelik sırasında anne ile fetus arasında besin transferini sağlarken temel bir endokrin organ görevini de görür. Fetal beslenmede plasentanın rolü oldukça önemlidir. Plasentanın boyutu, yapısı, gelişimi, patolojik lezyonu ve fetus ile metabolik ilişkileri ile plasentanın transport ve metabolik mekanizmaları arasından sıkı bir işbirliği vardır. Bu işbirliği plasenta ile fetus arasında gerçekleşen madde alışverişini hem nitelik hem nicelik yönünden etkiler (63).

Doğum ağırlığı, plasenta ağırlığı ve villus yüzey alanı ile yakın ilişki içindedir. Optimal plasental fonksiyon, plasentadaki makroskopik ve mikroskopik olaylara bağlıdır. Plasental yetersizlik gelişir ise plasenta fonksiyonlarını yerine getiremez. Maternal besin eksikliğinin eşlik ettiği plasental yetersizlik durumunda ise fetal büyüme negatif yönde daha fazla etkilenir. Düşük doğum ağırlığına eşlik eden plasental patolojiler şöyle sıralanabilir (64):

- İskemik villöz nekroz
- Vaskülit (desidual arterit)
- Mültipl infarktüs

- Tek umblikal arter
- Velamentoz bağlanma
- Bilobar, circumvalate plasentalar
- Plasental hemanjiomlar
- Placenta previa
- Placenta dekolmanı ve enfarktüsü
- Anormal desidualizasyon
- Gelişimsel anomaliler (şekil anomalileri)
- İşlevsel villus kitlesini azaltan lezyonlar
- Hematom ve trombüsler

Esansiyel hipertansiyonlu gebelerde plasenta değişiklikleri nitelik yönünden preeklampsi vakalarında bulunan plasenta değişiklikleri ile aynıdır. Işık mikroskopunda sitotrofoblastik bazal membran kalınlaşması görülür. Bu değişiklikler uteroplacental iskemi sonucu gelişir. Uterus damarlarındaki hiperplastik arteriosklerozis sonucu artmış vasküler direnç uteroplacental kan akımının azalmasına yol açar. Bu hiperplastik değişiklikler, daha çok spiral arterlerde görülür (65).

Diyabetik gebelerin plasentaları genelde diyabetik olmayanların plasentalarından daha ağırdır. Fetal arter trombozu sıklıkla görülen bir patolojik lezyondur. %40 plasentada maturasyon gebelik yaşına uygun iken %60 plasentada immatürite ya da maturasyon artışı vardır. Villöz ödem sıktır, villusun vasküler özelliği değişir. Birçok plasenta hipovaskülerdir ve perfüzyon zayıftır. Bunun yanında villus damarlarında da artış saptanabilir. Villus damarlarında artışın fetal diyabetik mikroanjiopatinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Villus sitotrofoblastik hücreleri artmıştır ve trofoblastik bazal membranda lokal ya da diffüz kalınlaşma vardır. Perfüzyonun bozulduğu villuslarda stromal fibrosis ve aşırı sinsisyal düğüm oluşumu göze çarpar. Uzun süreden beri diyabeti olup kanşekerinin iyi kontrol edilemediği vakalarda bu patolojik bulgular bariz olarak görülür.

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

c)Fetusa Ait Nedenler

Kromozomal anomaliler, konjenital anomaliler, ve genetik sendromla birlikte, IUBG olgularının %10'dan azında neden olarak tespit edilmektedir. Fetal büyümede duraklaması olan bebeklerin %2'sinde kromozomal anomalilere rastlanır. Bunlar; trizomi 8, trizomi 13, trizomi 18, trizomi 21, Turner sendromu ya da diğer sendromik durumlardır. Erken gebelik dönemlerinde hücre çoğalmasının bu gibi anomaliler sonucu bozulması nedeni ile, büyüme simetrik olarak geri kalmaktadır (38,50). Trizomi 13 olgularının %53 ünde gelişme geriliği de gözlenmektedir, trizomi 18 olgularında bu oran %64'lere çıkabilmektedir. Sebebi açıklanamayan IUBG olgularının %25'inde plasental mozasizm tesbit edilmektedir (66). Trizomi 21'li çocuklarda postnatal büyüme gecikmesi belirginse de, fetal büyüme kısıtlılığı genelde hafiftir. Trizomi 16 ise spontan abortuslarda en sık görülen trizomidir ve her zaman değilse de genelde fetus için ölümcüldür.

İntrauterin büyüme geriliği vakalarının %5-15'inde konjenital anomaliler saptanır Anensefali, iskelet displazileri, Vater sendromu, Cornelia de Lange sendromu, Prader Willi sendromu, Osteogenesis İmperfekta, Akondroplazi bunlardan bazılarıdır (67). İntrauterin büyüme geriliği, konjenital anomalili bebeklerde uterin kan akımının düşük bulunması ile açıklanmaktadır. Ayrıca bu gözlem plasentalın gelişmesinde fetusun da etkisi olduğunu düşündürür (68).

Mevcut genlerin belirlediği potansiyelin tam olarak kullanılabilmesi için organizmanın tam bir metabolik denge durumunda olması gerekir. Metabolik dengenin de enzimlere, hormonal uyarılara ve enjiye ihtiyacı vardır (69). Tip 1 glukojen depo hastalığı gibi karbonhidrat metabolizması ve tirozinemi, fenilketonüri, orotik asidüri gibi aminoasit metabolizması hastalıkları da büyüme geriliğine neden olur (70).

İnfeksiyonlar fetal gelişmenin kısıtlandığı tüm vakalar değerlendirildiğinde, %5-10'dan azında etken olarak görülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar, fetal gelişmenin erken safhasında, etkili olup hiperplazi evresini bozabilmektedir. Bu nedenle de genel prognoz fetus açısından daha kötü olmaktadır. Rubella ve sitomegalovirus en önde gelen nedenler olup, bunları herpes simpleks, toxoplazmozis, konjenital sifilis, malaria, chagas hastalığı ve diğer bakteriyel infeksiyonlar izlemektedir. Konjenital rubella infeksiyonlu fetusların %60'ında onuncu persentilin altında gelişme tespit edilmektedir (50,71).

Sitomegalovirüs direkt sitoliz ve fonksiyonel hücrelerin kaybı ile ilişkilidir. Listeriosis, tüberküloz ve sifilisin de fetal büyüme kısıtlılığına neden olduğu bildirilmiştir. Paradoks bir şekilde sifilis vakalarında ödem ve perivasküler enflamasyondan dolayı plasenta hemen daima ağırlık ve boyut olarak artmıştır. Toksoplazma fetal büyümenin tehlikeye girdiği en sık görülen protozoa infeksiyonudur, fakat konjenital malaria da aynı sonucu oluşturabilir (49,50,71).

Organizmanın erkek ve kız olmasına göre büyüme potansiyeli etkilenir. Kız cinsiyetin fetal büyüme için nonpatolojik risk faktörü olduğu önceden beri söylenmektedir (72). Kramer ve arkadaşları, kız cinsiyetin SGA olma riskini %20 arttırdığını bildirmişlerdir (73). Bilinen risk faktörlerine rağmen SGA doğumlar tümüyle önlenemez. Ancak daha iyi bir beslenme, sık doğumların önlenmesi, anne sağlığının düzeltilmesi, sosyo-ekonomik ve sosyo-kültürel yapının iyileştirilmesi, gebelik süresince izlem gibi birinci basamak sağlık hizmetlerinden itibaren yapılabilecek takiplerle bu doğumlar önemli ölçüde azaltılabilir.

2.1.4.Gebelik Yaşının Belirlenmesi

Gebelik yaşının belirlenmesi sağlık istatistiklerinin standardizasyonu, yenidoğan bebeğin klinik değerlendirilmesi, prematüre ve fetal malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Gebelik yaşı, son menstruel dönemin başlangıcından itibaren doğuma kadar geçen süredeki tamamlanmış hafta olarak kabul edilir (Naegle formülü). Bunun için intrauterin gelişmenin değişik evrelerinde gelişim özelliklerinin iyi bilinmesi önemlidir. Gebelik yaşının tayininde güvenilir son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografisi gibi bilgiler kullanılmakla beraber çeşitli fizik muayene bulguları ve nörolojik değerlendirme sonucu elde edilen verilerle puanlama sistemi şeklinde oluşturulmuş skorlama yöntemleri de mevcuttur.

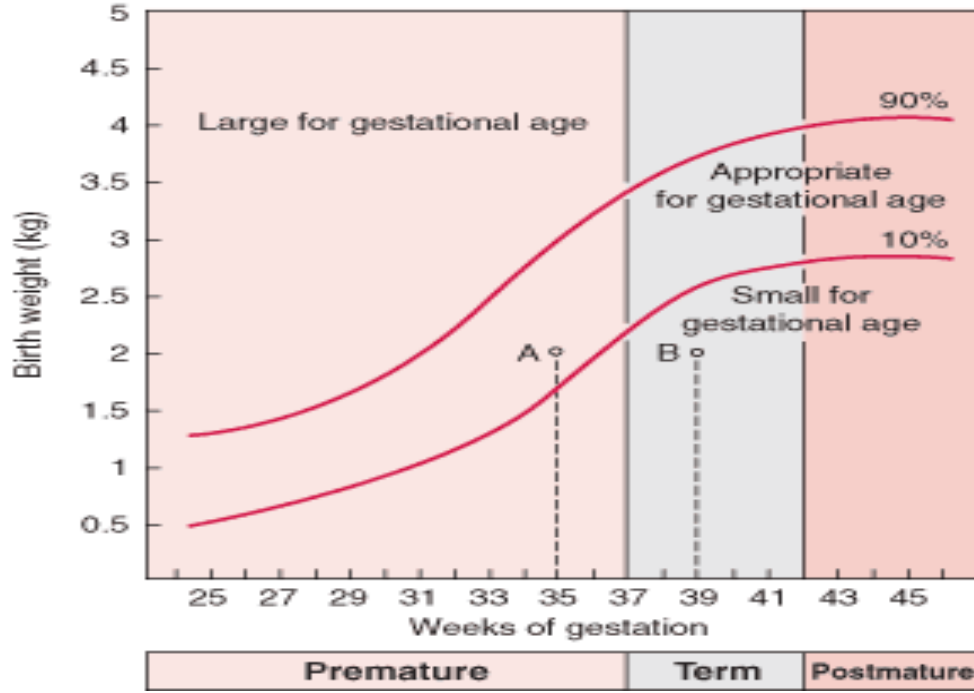
Gebelik yaşının belirlenmesi için 1970'li yıllarda en çok kullanılan Dubowitz skorlama sistemi kulak kepçesinin katılığı, meme dokusunun büyüklüğü, lanugo kılları ve derinin değerlendirilmesi gibi 11 fiziksel muayene bulgusu ile bacak, kalça ve kolların fleksiyonu, boyun fleksör kaslarının tonusu, eklem gevşekliği gibi 10 nörolojik muayene bulgusunun değerlendirilmesini içeren bir yöntemdir (74). Daha sonraki yıllarda Ballard ve arkadaşları, günümüzde yaygın olarak kullanılan ve özellikle ileri derecede prematüre yenidoğanların gebelik yaşını belirlemede daha hassas olan, 6 fiziksel ve 6 nöromusküler

olgunluk kriterinden oluşan Yeni Ballard Skorlaması yöntemini oluşturmuşlardır (75). Bu skorlama yöntemi ile 20 ile 44 hafta arasındaki yenidoğanların gebelik yaşı saptanabilmektedir.

2.2. Gebelik Yaşına Göre Küçük Bebek (SGA)

2.2.1. Tanım ve Sınıflandırma

Preterm doğumlar 37. gebelik haftası tamamlanmadan önce gerçekleşen doğumlar olarak tanımlanmaktadır. Gebelik haftasına bakılmaksızın 2500 gr altında olan tüm yenidoğanlar ise düşük doğum ağırlıklı (DDA) kabul edilirler. Gebelik haftası ve doğum ağırlığı göz önüne alınarak yapılan diğer bir tanımlama Lubchenco ve arkadaşları tarafından tanımlanmış intrauterin büyüme eğrilerine göre; gebelik yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına uygun (AGA) ya da gebelik yaşına göre büyük (LGA) yenidoğan olarak gruplandırılır (76) (Şekil4).



Şekil 4. Lubchenco büyüme eğrisine göre SGA-LGA-AGA tanımlaması (76)

1. Gebelik yaşına göre küçük bebek (Small for Gestational Age-SGA): İntrauterin dönemde, gebelik haftasına uygun beklenen fetal ağırlığın dağılımına

göre toplumu yansıtan persentil eğrileri elde edilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) SGA tanımlamasında %10 persentili eşik değer olarak kabul eder (77). Büyüme eğrisinde, doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. persentilin altında veya -2 standart sapmanın (SD) altında olan bebekler gebelik yaşına göre küçük olarak tanımlanır. Fetal büyüme, gebelik sırasında erken veya geç dönemde etkilenebilir. Erken dönemde büyüme etkilenirse simetrik, geç dönemde etkilenirse asimetrik SGA olarak sonuçlanır. Ponderal indeks formülü ile boya göre azalmış ağırlık belirlenerek simetrik veya asimetrik SGA tanısı konulabilir.

$$\text{Ponderal İndeks (PI): Ağırlık (g) x 100 / Boy (cm)}^3$$

2. Gebelik yaşına uygun bebek (Appropriate for Gestational Age – AGA):

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10-90.persentil arasında olan bebeklerdir.

3. Gebelik yaşına göre büyük bebek (Large for Gestational Age – LGA): Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı 90. persentilin üzerinde olan bebeklerdir.

Gebelik yaşına göre küçük bebek terimi, genelde IUBG ile eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade eder. Doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre 10. persentilin veya -2SD'nın altında doğan her yenidoğan SGA olarak tanımlanır. İntrauterin dönemdeki patolojik faktörlere bağlı olarak beklenen genetik büyüme potansiyelini tamamlayamayan ve bu nedenle mortalite ve morbidite riski artmış fetuslar için en uygun terim ise intrauterin büyüme geriliği/kısıtlılığıdır (IUBG). İntrauterin büyüme potansiyeline ulaşamayan IUBG olan bir yenidoğan aynı anda SGA olabilir ya da olmayabilir. Gebelik yaşına göre küçük yenidoğanda neden, IUBG olan yenidoğanda olduğu gibi patolojik olabilir ya da sağlıklı ancak küçük bebekte olduğu gibi nonpatolojik (yapısal) olabilir. SGA olarak tanımlanan fetusların %70'den fazlası yapısal olarak küçük ve sağlıklıdır.

2.2.2. Epidemiyoloji ve Sıklık

Tüm gebeliklerde preterm doğum görülme sıklığı %10-12'dir (78). Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğumlar tüm doğumların %12'sini oluşturmaktadır (79). Preterm doğum, günümüzde anomalisi olmayan fetusun geleceğini belirleyen en önemli etken olup, halen perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Yapılan birçok çalışmaya göre preterm doğumun yüksek risk faktörlerinden biri de preterm doğum

anamnezidir. Örneğin, ilk gebeliği 32 ile 36. gebelik haftaları arası sonlanan kadınların sonraki gebeliklerinde preterm doğum oranı %17'dir. Preterm doğuma ailesel yatkınlık da sözkonusudur. Prematüre doğan kadınların prematüre doğurma riski artmıştır (60).

Gebelik yaşına göre küçük bebekler, genel olarak gebeliklerin en az %10'unu oluşturmakla birlikte SGA sıklığı çoğul gebeliklerde daha yüksektir. Bununla beraber yaklaşık olarak dikoryonik ikiz gebeliklerin %20'sini, monokoryonik ikiz gebeliklerin %30'unu SGA bebekler oluşturmaktadır. Doğum ağırlığı 2500 g'ın altında olan bebeklerin 1/3'ünü SGA bebekler oluşturur(38).

Örneğin, gebelik yaşı 35 hafta ve altındaki bebeklerin yaklaşık %30'u SGA iken, term bebekler için bu oran %4,5'tur (80). Bu sonuca göre SGA olma riski preterm bebeklerde term bebeklere oranla 6 kat daha yüksektir (49).

Preeklampsi saptanan gebeliklerin yaklaşık %30-40'ında IUBG görülmektedir (81). Önceki gebeliğinde IUBG olan kadınların sonraki gebeliklerinde IUBG tekrar sıklığı yaklaşık %20'dir (82). Ancak önceki gebeliğinde erken saptanmış IUBG (34. gebelik haftasından önce) varlığında tekrarlama riski yaklaşık %50'ye yükselir. Bununla birlikte daha önce böbrek hastalığı olup preeklampsi eklenen gebelerde tekrarlama riski daha da artar(44).

2.2.3. Gebelik Yaşına Göre Küçük (SGA) Bebeklerin Genel Sorunları

Gebelik yaşına göre küçük yenidoğanlarda perinatal mortalite oranı, aynı gebelik yaşındaki AGAyenidoğanlara göre 5 ile 20 kat fazladır. Bu bebekler %30-%50 oranında intrapartum hipoksik strese maruz kalırlar ve %50 oranında yenidoğan döneminde sorunlar yaşarlar. Bu perinatal problemler:

1. Polisitemi: Fetal hipoksi ve buna bağlı olarak gelişen eritropoietin yanıtı SGA bebekte aşırı eritrosit yapımına yol açar. Ortaya çıkan polisitemi ve hiperviskozite doku perfüzyonunu bozar. Hemodinaminin bozulmasına bağlı olarak postnatal kardiyopulmoner ve metabolik adaptasyon bozular ve daha fazla hipoglisemi ve hipoksi gelişir (83,84).

2. Hipoglisemi ve hiperglisemi: Yenidoğanlarda tüm gebelik yaşlarında plazma glukoz düzeyinin 50mg/dl'nin altında olması hipoglisemi olarak tanımlanır ve tedavi gerektirir. Gebelik yaşına göre küçük bebekler glukojen depolarının, kas kitlesinin, yağ dokusunun az olması, glukoneogenez ve glikoliz kapasitelerinin sınırlı olması nedeniyle

AGA yenidoğanlara göre hipoglisemiye daha eğilimlidirler. Hipoglisemi riski ilk 3 günde daha fazladır. Hipoglisemi riski IUBG'nin ağırlık derecesi ile artar. Gebelik yaşına göre büyük bebeklere kıyasla SGA bebeklerde hipoglisemi görülme oranı 7 kat artmıştır. Ciddi hipoglisemide beynin özellikle yüzeysel kortikal bölgelerinde selektif nöronal nekroz olduğu bildirilmiştir (85,86). Tüm SGA bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlayarak sık kan şekeri takibi yapılmalı ve serum glukoz düzeyi 50mg/dl üzerinde tutulmalıdır (87). Ağır premature ve SGA bebeklerde insülin sekresyonu ve plazma insülin düzeyi düşük olduğu için hiperglisemi de görülebilir. Yüksek dozlarda glukoz perfüzyonları hiperglisemiye ağırlaştırabilir

3. Hipokalsemi: Gebelik yaşına göre küçük bebeklerdeki hipokalsemi AGA bebeklerden daha sık değildir ancak asfiktik SGA bebeklerde hipokalsemi riski artmıştır. Asidoz ve hipoksik hasara uğramış hücrelerden açığa çıkan fosfatın hipokalsemiye neden olduğu düşünülmektedir. Bikarbonat tedavisi ve azalmış kalsiyum alımı hipokalsemiye ağırlaştırır (82).

4. Perinatal asfiksi ve/veya fetal distres: Asfiksi, organizmanın oksijenizasyon bozukluğu olup, klinikte hipoksi, iskemi sonucunda gelişen hiperkapni ve asidoz ile karakterize klinik tablodur. Sıklığı %0,2-0,4 olarak bildirilmektedir. Plasental yetersizlik, azalmış kardiyak glukojen deposu, kronik fetal hipoksi, asidoz üzerine eklenmiş akut fetal hipoksi başlıca nedenleridir.

Uygun oksijen tedavisi, solunum desteği, ısı kaybının önlenmesi ve ağır asidoz durumlarında bikarbonat tedavisi ile asfiksini zedeleyici etkisi en az düzeye indirilmeye çalışılır. Birlikte bulunan hipokalsemi, hipoglisemi ve mekonyum aspirasyonu gibi durumlar asfiktik zedelenmeyi daha da arttırır (88,89). En ağır hasar santral sinir sisteminde olup kalıcıdır. Nörolojik sekel oluşumu asfiksini süresi ile ilişkilidir (82).

Gebelik yaşına göre küçük bebekler için en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan doğum asfiksisi, doğum odasında hızlı resüsitasyon girişimleriyle önlenmeye çalışılmalıdır.

5. Hipotermiye eğilim: Gebelik yaşına göre küçük bebeklerin, AGA bebeğe kıyasla, vücut ağırlığına oranla vücut yüzey alanı daha fazla olduğundan ısı kaybı daha fazladır. Soğuk stres, yetersiz yağ depoları, katekolamin eksikliği, hipoksi, hipoglisemi nedeniyle termoregülasyon problemleri yaşanır (87).

6.Fetal ölüm: İntrauterin ölümlerin çoğu 38-42. gebelik haftaları arasında gelişir (87). Fetal gelişimi etkileyen birçok patolojik durum göz önüne alındığında ve bunların çoğunun fetusa oksijen alımında azalmaya yol açtığı düşünüldüğünde oluşan komplikasyonların bazılarında korunma imkanı mümkündür (90).

7.Diğer Sorunlar: Zamanında doğmuş SGA yenidoğanlarda kordon prealbumin ve kemik mineral içeriği düşüktür. Trombositopeni, nötropeni, uzamış trombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve artmış fibrin yıkım ürünleri bulunur. Ani bebek ölüm sendromu SGA doğanlarda daha sık görülür. Ayrıca prematüre SGA bebeklerde inguinal herni daha sıktır.

2.2.4. Gebelik Yaşına Göre Küçük (SGA) Bebeklerde Postnatal Büyüme, Takip ve Uzun Dönem Sonuçlar

Doğumda SGA olan bebeklerin başlangıç döneminde hızlı büyümesi, erken çocukluk döneminde 25 persentil civarına erişmesi beklenmektedir. Yapılan çalışmalar SGA bebeklerin yaşamın ilk iki yılında büyümeyi yakaladığını göstermiştir (91).Ancak SGA bebeklerin daha kısa ve zayıf olmaya eğilimi olduğu da unutulmamalıdır (92). Simetrik SGA bebeklerde büyüme geriliği doğumdan sonra da devam ederken, asimetrik SGA bebekler uygun postnatal beslenme ile büyümede yaşitlarını yakalayabilirler (93).

Büyümeyi yakalama periyoduna rağmen, bazı bebekler, özellikle 26. gebelik haftasından önce büyüme geriliği olanlar kısa kalabilirler. İUBG gebeliğin 26. haftasından önce saptanmışsa takibindeki büyüme bozukluğu daha belirgindir ve baş çevresi de etkilenmiştir. (94). Gebelik yaşına göre küçük 65 bebek ve 71 AGA bebeğin incelendiği bir çalışmada, dördüncü ay kontrollerinde SGA bebeklerin %63'ünün 3 persentilin üstünde, %43'ünün de 10 persentilin üzerinde olduğu görülmüştür (95). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, 519 SGA(488 term, 31 preterm) bebeğin büyüme eğrileri izlenmiş, intaruterin büyüme geriliği derecesinin, preterm SGA bebeklerin fiziksel büyümesine etkisinin olmadığı ancak term SGA bebeklerin fiziksel büyümesinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, Ponderal indeksi düşük olan term SGA bebeklerin, ponderal indeksi normal olanlara göre 2 yaşında daha uzun boya ve daha geniş baş çevresine sahip oldukları da saptanmıştır (93).

Gebelik yaşına göre küçük 123 bebeğin (66 erkek, 57 kız) dört yaşına kadar izlendiği bir çalışmada, büyüme yakalamasının zamanı ve sıklığı değerlendirilmiş, erkek

bebeklerin çok hızlı büyüme yakalamasının olduğu, %85'de 3. ayda ağırlığın -2 SD'un üzerinde olup, takip sonuna kadar da aynı devam ettiği görülmüştür. Hızlı büyüme yakalamasının kızların üçte ikisinde görüldüğü,%85'de ancak 4. yaşta ağırlığın -2 SD'nin üzerine ulaştığı saptanmıştır (91). Leger ve arkadaşları, term SGA erkek ve kız bebeklerin final boyunun, AGA bebeklere göre anlamlı oranda kısa olduğunu rapor etmişlerdir. Final boyun belirlenmesinde, anne ve baba boyu ile doğum boyunun belirleyici olduğunu, doğum ağırlığı, gebelik yaşı, cinsiyet, doğumdaki ponderal indeks ya da gebelikte İUBG'ye eşlik eden maternal sorunların final boyda etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (97). Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde puberte veya seksüel matürasyonda gecikme olmadığı, kas kitlesinin iki grupta benzer olduğu, fakat yağ dokusu gelişiminin SGA bebeklerde daha az olduğu görülmüştür (94).

Riskli prematüre bebeklerde neonatal mortalite oranı yüksek olmasına karşın SGA bebeklerde fetal mortalite yüksektir. Postnatal mortalitenin en sık sebebi ise doğum asfiksisi ve mekonyum aspirasyonu sendromu gibi akut perinatal sorunlardır (97). İntrauterin büyüme geriliği ile doğan ve nörolojik muayene bulguları anormal olan bebeklerde prognoz kötüdür, bunlarda uzun dönemde mikrosefali ve ağır nöromotor bozukluk görülür (98). Bazı araştırmacılar bu bebeklerde konuşma dışında dil problemleri, hafif nöro-gelişimsel gerilik, minör motor disfonksiyon, dikkat eksikliği, hiperaktivite, normal zekaya rağmen okul başarısızlığı ve korku tanımlarken diğer bir grup araştırmacı farklılık saptamamıştır (92,99-101).

Epidemiyolojik çalışmalar ile SGA doğan bebeklerin gelecekteki yaşamlarında esansiyel hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, insüline bağımlı olmayan diyabet (NIDDM), yüksek trigliserit ile düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) değerleri (Metabolik Sendrom) ve artmış koroner kalp hastalığı riskine sahip oldukları gösterilmiştir (20-24,102). Bu ilişkiyi açıklamak için yeniden programlanma kavramı ortaya atılmıştır. Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde intrauterin dönemde başlayan insülin direnci, daha sonra da devam edebilir. Bu hastalıkların nedeni olarak, annenin beslenme bozukluğunun fetusu programladığı ve ileri yaşlardaki hastalıklara zemin hazırladığı öne sürülmüştür. Bu programlama, hücreler arası ilişkilerin değiştirilmesi, fetal anjiogenez ve innervasyondaki değişiklikler, hücre sayısının azalması, bazı hücre tiplerinin klonal seçilmesi, metabolik farklılaşmalar ve hepatositlerdeki poliploidizasyon (ekstra kromozomların gen ekspresyonunu değiştirilerek metabolizmayı etkilemesi) ile meydana gelir. Maruz kalınan intrauterin malnütrisyon, beyin gibi hayati organların gelişimi ve sağ kalımı için elverişli

olacak şekilde ve büyüme için gerekli enerji tüketimini en aza indirecek şekilde yönetilerek fetal adaptasyonu sağlar. Beslenme yetersizliğine maruz kalma, fetal yaşamın kritik bir döneminde meydana geldiğinde, bu endokrin sistemin fonksiyonunu ve gelişimini sürekli bir şekilde etkileyecektir (103). Bu değişiklikler fetus için faydalı olmakla birlikte metabolizmanın farklılaşmasından kaynaklanan olumsuz etkiler erişkin dönemde ortaya çıkar. Dikkatli bir fetal ve yenidoğan bakımı uygulandığında SGA bebeklerde görülen erken ve uzun dönemdeki sorunlar ile ciddi morbiditeler anlamlı derecede azalır (97). Fetal hayatta kötü beslenmenin kardiyovasküler hastalıklar üzerindeki etkisini ilk olarak Barker ve Osmond tanımlamışlardır. Çalışmalarında, İngiltere’de inceledikleri popülasyonda, doğum ağırlığı ile iskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranları arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve DDA olan bireylerde mortalitenin daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. İskemik kalp hastalığı için yüksek kan basıncının majör risk faktörü olduğu ve doğum ağırlığı küçüldükçe hipertansiyon riskinin de arttığını belirtmişlerdir (104). Farklı toplumlardaki pek çok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (97-98).

İnsülin salgılayan hücrelerin gelişimi gebeliğin son dönemlerinde hızlanmakta ve intrauterin yetersiz beslenme bu hücrelerin gelişimi ve üretimini bozarak insülin sekresyonunun azalması ve sonuçta tip 1 diyabet gelişimine zemin hazırlamaktadır (98). İngiltere’de yapılmış çalışmalardan elde edilen verilere göre erken postnatal ve fetal büyüme erişkin dönemde bozulmuş glukoz tolerans testine yol açabilmektedir. Ortalama yaşları 64 olan erkeklerde yapılan bu çalışmada, DDA olan grupta, yüksek doğum ağırlığı olan gruba oranla daha yüksek oranda bozulmuş glukoz tolerans testi sonuçları görülmüştür. Benzer ilişkinin, bireylerin 1 yaşlarındaki ağırlıkları ile karşılaştırıldığında da mevcut olduğu saptanmıştır (99). Anamnezinde SGA öyküsü olan erişkin İsveçli erkeklerde NIDDM riski 3 kat artmıştır (100). Benzer şekilde 70.000 kadında yapılmış başka bir çalışmada, iki binden fazla, kanıtlanmış NIDDM’lu olguda doğum ağırlığı ile NIDDM arasında güçlü bir negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (103).

2.3. İnsülin Direnci

2.3.1. Tanımı

İnsan insülin geni 11.kromozomun kısa kolunda yer alır. Öncü molekülü preproinsülin, mikrozomal enzimlerle proinsüline parçalanır. Golgi cisimciğinde proinsülin, insülin ve c-peptide ayrılır..C-peptid, hücrelerden insülin ile aynı miktarda

salınır. İnsülinin 3-4 katı yarı ömre sahiptir. Kanıtlanmış biyolojik aktivitesi olmamakla beraber, böbrek fonksiyonları üzerine direkt etki ettiği, glukoz kullanımını arttırdığı ve insüline bağımlı diyabette otonom sinir sistemi üzerine olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir. İnsülin A ve B zincirlerinden oluşan bir moleküldür. Endojen insülinin dolaşımdaki yarı ömrü 3-5 dakikadır. Başlıca karaciğer, böbrek ve plasentada katabolize edilir. Karaciğerden tek geçişte, insülinin %50'si dolaşımdan alınır.

Periferik dokularda insülin duyarlılığının azalması sonucu glukozun dokularda kullanımı ve glukojene dönüşümü yetersiz hale gelir ve insülin düzeyi artar. İnsülin düzeyindeki artışa rağmen yeterli etkinin görülmemesi insülin direnci diye tanımlanmaktadır. İnsülinin metabolik etkileri, endojen olarak üretilen glukozun baskılanması, periferik glukoz tutulumunun (ağırlıklı olarak kaslarda) uyarılması ve yağ dokusundaki lipolizin baskılanmasıdır. Karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskımlarken, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar (105).

İnsülin direncinde, insülinin karaciğer, kas ve yağ dokusundaki etkilerine karşı direnç oluşarak hepatik glukoz supresyonu bozulur. Bu durumda oluşan insülin direncini karşılayacak ve dolayısıyla normal biyolojik yanıtı sağlayacak kadar insülin salgısı artışı ile metabolik durum kompanse edilmeye çalışılacaktır. Böylelikle hipergliseminin önlenmesi için beta hücreleri sürekli olarak insülin salgısını arttırmaya yönelik bir çaba içerisine girecek, sonuçta normoglisemi sağlanırken insülin düzeyinde de normale göre 1.5-2 kat yüksek bir seviye oluşacaktır (105).

İnsülin direnci bir seri fizyolojik durumda (puberte, gebelik, yaşlılık, fiziksel aktivite), metabolik hastalıklarda (obezite, tip 2 diyabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, ovaryen disfonksiyon) ve ilaç alımında (kortikosteroidler, bazı oral kontraseptifler, diüretikler) görülebilen bir durumdur (106,107).

2.3.2. İnsidansı

İnsülin direnci toplumda sık rastlanan bir durumdur. Tip 2 DM ve obezitede sık görülmekle birlikte non-obez ve normal glukoz toleranslı bireylerde de yaklaşık %25 oranında insülin direnci tespit edilmiştir. İnsüline karşı duyarlılık normal glukoz toleranslı

sağlıklı bireylerde bile geniş bir aralıkta dalgalanmakta ve insülin direncinin prevalans tam olarak bilinmemektedir (108).

2.3.3. Etyopatogenez

İnsülin direncine yol açan etkenler iki ana başlıkta incelenebilir:

a)Kalıtsal Faktörler (Tip 2 Diyabette İnsülin Rezistansının Genetiği)

Tip 2 diyabette genetik penetrans oldukça yüksektir ve insülin duyarlılığının belirleyicileri arasında genetik faktörler önemli bir yer tutar. Tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda hastalığa duyarlılığın %60-90'ından genetik faktörlerin sorumlu olduğu ortaya konmuştur. Bazı ailelerde insülin direncinin kuşaklar boyu iletilmiş olması, insülin direncinde genetik faktörlerin önemine işaret etmektedir. Yine de bu veriler Tip 2 diyabet vakalarının tamamını açıklamaya yetmez (109). Tip 2 diyabetlilerin birinci derece yakınlarında insülin direncini belirleyen tek bir otozomal ko-dominant genin olabileceği ileri sürülmüştür (110).

İnsülin reseptör geninde bugüne dek 50'den fazla mutasyon tanımlanmış olmakla beraber, bunların insülin direncinde önemli bir rol gösterilmemiştir ve bunların hiçbiri genel anlamda Tip 2 diyabetli olguların tamamında patogenezi açıklamakta tek başına yeterli değildir (111). IRS- 1 geni ile ilgili mutasyonların insülin direnci ve buna bağlı diyabetteki rolüne ilişkin veriler çelişkilidir. Yapılan birkaç çalışma neticesinde GLUT-4 geni ile ilişkili mutasyonların insülin direncinde bir rolü olmadığı düşünülmüştür. Genetik kökenli insülin direncinin sık rastlanan bir şekli glukojen sentetaz geni mutasyonudur. Glukojen sentetaz aktivitesindeki bozukluklar hem Tip 2 diyabetiklerde, hem de onların insüline dirençli birinci derece akrabalarında gösterilmiştir (109). İnsülin direncinin ailesel geniş özelliği Pima yerlileri, Meksika kökenli Amerikalılar ve Kafkas ırkına mensup bireylerin birinci derece yakınlarında yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (112).İnsülin direncinde rol oynayabileceği tespit edilmiş daha birçok gen defekti vardır. Ancak bu tür defektler teorik olarak Tip 2 diyabete yatkınlığın poligenik kalıtsal özelliğine katkıda bulunmasına rağmen etiyolojik önemi tam olarak ortaya konulamamıştır.

b)Edinsel Faktörler

Günümüzde insülin direncine zemin hazırlayan birçok edinsel faktör olduğu bilinmektedir. Sanayileşme ve teknolojiye yeni teknolojilerin beraberinde getirdiği daha sedanter yaşam tarzı, sağlıksız beslenme alışkanlığı ve özellikle bunların zemininde gelişerek çağımızda adeta salgın haline gelen obezite insülin direncine yol açan en önemli edinsel faktörlerdir. Bu patolojik nedenlerin yanısıra bazı fizyolojik süreçlerde de insülin direnci gelişebilir. İnsülin direnci ile ilişkili bu edinsel faktörler kısaca aşağıdaki gibi özetlenebilir (113) (Tablo 3).

Tablo 3. İnsülin direnci ile ilişkili edinsel faktörler

| |
|--|
| Fizyolojik Nedenler |
| 1- Puberte 2- Gebelik 3- Yaşlılık 4- Uzun süreli immobilizasyon |
| Metabolik Nedenler |
| 1- Tip 2 diyabet 2- Obezite 3- Hipoglisemi 4- Ciddi malnütrisyon |
| Endokrin Nedenler |
| 1- Tirotoksikozis 2- Cushing sendromu 3- Feokromasitoma 4- Akromegali |
| Diğer Nedenler |
| 1- Sedanter yaşam 2- İnfeksiyonlar 3- Cerrahi 4- Sepsis 5- Yanık 6- Travma 7- Kronik inflamasyon 8- İlaçlar (steroid, diüretik, oral kontraseptif, beta bloker) |

2.3.4. İnsülin Direnci Ölçüm Teknikleri

İnsülin direnci ölçüm teknikleri ve kullanılan laboratuvar değerleri tabloda özetlenmiştir (114) (Tablo 4).

1. İnsülin, glukoz ve c-peptid oranları: Klinikte pratik günlük kullanımda, geniş vaka gruplarını içeren popülasyon çalışmalarında hastadan elde edilen açlık insülin, c-peptid ve glukoz değerlerini birbiriyle oranlayarak periferik insülin rezistans varlığı hakkındabilgi elde edilmektedir (115,116).

2. Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR): Bireyden alınan glisemi ve insülinemi değerlerinin kullanımıyla beta hücre sekresyon fonksiyonunu ve insülin direncini değerlendirebilen özellikle geniş hasta popülasyonlarını pratik bir şekilde inceleme imkanı sağlayabilen bir testtir. Yaşa uygun açlık süresinden sonra alınan kan örneğinin ortalaması glukoz, insülin mU/ml, yapılan hesaplamalarla insülin direnci (R) hakkında bilgi verir (117).

HOMA-IR: açlık insülin (mIU/ml) x açlık kan şekeri* (mg/dl) / 405

3. İnsülin tolerans testi (ITT): 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp,0.05-0.1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin i.v verildikten sonra 0,3,6,9,12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı(T1/2) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (118,119).

Tablo 4. İnsülin direnci tanısında kullanılan başlıca laboratuvar değerleri (114)

| |
|---|
| Açlık kan şekeri/ açlık insülin <6 (mg/dL / mIU/ml) |
| OGTT: ➤ Açlık (0 dk.) insülin düzeyi >15 ➤ Doruk insülin düzeyi >150 ➤ 120. dk. İnsülin düzeyi >75 |
| HOMA-IR >2.5 |

4) Hiperinsülinemik Öglisemik Klamp Testi(HECT): Periferik insülin direncini belirlemede “altın standart” olarak kabul edilir. Testin temel prensibi hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanılma

hızını saptamaya dayanır (120). İnvazivdir, araştırma amaçlı kullanılır. Ayrıca Minimal Model ve Continuous Infusion of Glucose With Model Assesment (CICMAY) gibi metodlar da vardır, ancak kullanımı yaygın değildir.

2.3.5.Gebelerde Glukoz Homeostazi

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında ilk kez oluşan ya da fark edilen glukoz intoleransıdır. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) genellikle gebeliğin ikinci yarısında görüldüğü için gebeliğin ilk üç ayında görülen diyabet, pregestasyonel diyabetes mellitus'tur (PGDM). Gebelikte en sık görülen metabolik bozukluk olan diyabet tüm gebeliklerin yaklaşık %2-3'ünde görülür. Bunun %90'ını GDM, %10'unu pregestasyonel diyabet oluşturur. Gestasyonel diyabet tanısı alan hastaların ortalama %15'inde açlık glukoz seviyeleri yüksektir (121). Gestasyonel diyabetes mellitus ise gebeliğin ikinci yarısından sonra maternal (genelde 24. gebelik haftasından sonra) ve neonatal metabolik sorunlara yol açar (122).

Gebelikte aşikar diyabet (Pregestasyonel diyabetes mellitus) tanısı: Belirgin glukoz intoleransı olan; hiperglisemi, glukozüri, poliüri, polidipsi, kilo kaybı ve ketoasidozun varlığında ya da herhangi bir zamanda bakılan venöz kanda glukoz düzeyi 200 mg/dl'yi aşıyorsa tanıyı koymak zor değildir. Ancak bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlarda, gebelikte tanı zorlaşabilir. Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) 1999'da aşikâr diyabet için açlık glukozunun eşik değerini 126 mg/dl olarak değiştirmiştir (Bu eşik değerin üzerinde retinopati riskinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir) (122). Sheffield ve ark. diyabetik kadınlar üzerinde yaptığı bir araştırmada 24 haftadan önce açlık hiperglisemisi saptanan kadınlardaki gebelik seyirlerinin GDM'dan çok aşikar diyabete bağlı geliştiğini düşündürmektedir (123).

Pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM): Tip 1 ve Tip 2 DM' un görülme oranları ırksal farklılıklar gösterir. Gebelikte gözlenen diyabetin %90'ı GDM, %10'u PGDM' tur. Bunların da %8'i Tip 2 DM, %2 Tip1 DM'tur. Süregen bir metabolik hastalık olduğundan, kronik hipertansiyon, nefropati, retinopati gibi uzun dönem sorunlar hem gebeliğin hem de hastalığın seyrini kötü etkiler. Kronik hipertansiyon süper empoze preeklamsi gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Mikroalbuminüri, artmış preeklamsi ve preterm doğumla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca gebelikte nefrotik sendroma ilerleyebilir ve oluşan böbrek hasarı preterm doğuma ve İUGB'ne neden olabilir. Kronik böbrek

yetmezliği ise diyaliz yapılsa da kötü seyirlidir. Bu grupta gebelik öncesi değerlendirme ve tedavi ile erken gebelik sorunları azaltabilmektedir (123).

Pregestasyonel diyabetes mellitus'da kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolü çok önemlidir. Diyabetiklerde sıkı glukoz kontrolünün diyabetin uzun dönem komplikasyonlarına etkisini araştıran Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Araştırma Grubu (Diyabetes Control and Complications Trial Research Group (DCCT)) tarafından yapılan klinik bir çalışmada Tip 1 DM'li alt gruptan gebelerden sıkı glukoz kontrolü yapılan ve konvansiyonel tedavi verilen iki grup randomize edilip karşılaştırılmış, sıkı glukoz kontrolü yapılan grupta konjenital malformasyonlar ve erken gebelik kayıplarının, toplumla aynı oranlarda, insülin tedavisi alan gruba göre ise daha az görüldüğü izlenmiştir (124). Ancak gebeliğin ilerleyen dönemleri için iki grup arasında anne ve yenidoğan sorunlarının farklı olmadığı gözlemlenmiştir. Tip 2 DM'li hastalar için benzer bir araştırma yapan İngiltere Diyabet Koruma alışma Grubu (The United Kingdom Preventive Diabetes Study Group (UKPDS)) ilk üç aydaki gebelik sorunlarının glisemi kontrolü ile sıkı ilişkisi olduğunu göstermiştir (41).

Pregestasyonel Diyabetes Mellitus'un anne ve fetusta yarattığı sorunlar:

İlk Trimester (Pregestasyonel DM)

| | |
|-----------------|----------------------------|
| Spontan Abortus | Konjenital malformasyonlar |
| Ketoasidoz | Hipoglisemi |

İkinci ve üçüncü Trimester (Pregestasyonel DM ve GDM)

| | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Ketoasidoz | Nefrotik Sendrom |
| Albuminüri, | Gebeliğin tetiklediği hipertansiyon |
| Preeklampsi | Polihidramniyoz |
| Preterm doğum | LGA, SGA |
| Ani fetal kayıplar | İntrauterin gelişme geriliği |
| Makrozomi | Artmışsezaryenle doğum |
| Neonatal komplikasyonlar | Makrozomi, LGA |
| Gelişme Geriliği, SGA | Preterm doğum |

Konjenital malformasyonlar Respiratuar distres sendromu (RDS)

Hipoglisemi

Yeni doğan sarılığı

Polisitemi

Hipokalsemi

2.3.6.Gebelikte İnsülin Metabolizması ve İnsülin Direnci

Fetusun temel enerji kaynağı glukozdur. Maternal keton arttığında fetus bunu enerji kaynağı ve aminoasit, protein ve lipid öncüsü olarak kullanabilir. Bu sayede fetus annenin kısa süreli açlık durumunu tolere edebilirken annede açlık uzadığında fetal gelişim olumsuz yönde etkilenmektedir (125).

Fetal gelişimin yeterliliği için endokrin ortam da önemlidir. İnsülin, IGF-1, EGF gelişmede önemli rol alır. Tiroid hormonları, kortikosteroidler, büyüme hormonu, prolaktin daha çok postnatal büyümede etkilidirler (27,126-128).

İnsülin, IGF-1 ve IGF-2'nin fetal büyümenin ve kilo alımının düzenlenmesinde rolü olduğuna dair önemli kanıtlar vardır. İnsülin, fetal pankreatik beta hücreleri tarafından özellikle gebeliğin ikinci yarısı boyunca salgılanır ve somatik büyüme ve yağlanmayı uyardığına inanılır (129). Yapısal olarak proinsülin-benzeri polipeptidler olan insülin benzeri büyüme faktörleri, gelişimin erken dönemlerinden itibaren fetusun neredeyse tüm organları tarafından üretilirler ve hücre bölünmesi ve farklılaşmasının güçlü uyarıcısıdır. Verhaeghe ve ark. 1993'te umbilikal dolaşımdaki IGF-1, IGF-2 ve fetal insülinin fetal büyüme ve kilo alımı ile bağlantılı olduğunu fakat IGF-2'nin doğum ağırlığı ile en iyi korelasyonu gösterdiğini bulmuşlardır (68,130). "Obesite geninin" ve onun protein ürünü olan ve yağ dokusunda sentezlenen leptinin bulunmasından bu yana, leptinin maternal ve umbilikal dolaşımdaki seviyelerine ilişkin araştırmalar artmıştır. Fetal seviye ilk iki trimester boyunca yükselir ve bu doğum ağırlığı ile korelasyon gösterir. Fetal büyüme yeterli miktarda besin varlığına bağlıdır. Fetusun maruz kaldığı hem fazla hem de eksik maternal glukoz varlığının fetal büyümeyi etkilediği gösterilmiştir. Bu çerçevede, aşırı glisemi makrozomi yaparken düşük glukoz seviyeleri fetal büyüme geriliği ile bağlantılıdır. Gerçekte, orta derecede diyabetik bir annenin makrozomik bebeği, aşırı maternal glukoz varlığının etkilerine prototipik bir örnektir. Fetal hiperinsülinizm ile umbilikal kordda artmış IGF-1 ve IGF-2 düzeyleri bu bebeklerin karakteristik özellikleridir (68).

Gebelikte karbonhidrat metabolizması: Gebelik döneminde annedeki metabolik değişikliklerin amacı, gelişen fetusa yeterli besin ve metabolik yakıtı sağlayabilmektir. Gestasyonel diyabetes mellitusun patofizyolojisini açıklarken iki konu çok önemlidir. Birincisi normal bir gebelikte gebeliğin orta döneminden başlayarak son üç ayda en yüksek noktaya ulaşan, Tip 2 DM'li hastalardakine benzer tarzdaki insülin direncidir. İkinci önemli konu ise gebelikte giderek artan insülin direncine karşı pankreas hücrelerinde insülin salgılanmasının artışıdır. Sonuç olarak gebelikte dolaşan kandaki glukoz düzeyinin değişimi, insülin duyarlılığındaki büyük değişimle kıyaslandığında çok küçüktür. Bunun nedeni normal gebelikteki glukoz düzenlenmesini de açıklayan beta hücrenin uyum kabiliyetidir.

İlk üç ayda depolanan enerji daha sonraki dönemlerde büyüyen fetusun ihtiyaçlarının karşılanması için harcanır. İlk üç ayda glukozun çevre dokularda kullanımının artması ile açlık kan glukozu daha düşüktür. İlk üç ayda glukoneogenez artar. Bu evre annedeki protein, glukojen ve yağ depolarının arttığı anabolik bir evredir. Gebeliğin ikinci yarısında yıkım dönemi gelişir. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan HPL plasenta kitlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda lipoliz artar, böylece glukoz ve aminoasitler fetusa saklanır, insülin direncinden sorumlu olan HPL, progesteron, kortizon ve prolaktin insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebelikte diyabete olan eğilimi arttıran ana hormonlardır. Normal gebelikte son üç ayda insülin duyarlılığında %44'lük bir azalma tespit edilmiştir.

Diyabetik olmayan gebelerde insülin direncindeki bu artış insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. Sınırlı veya hiç insülin rezervi bulunmayan diyabetik hastalarda artmış insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli insülin salgılayabilen fakat gebeliğin artan insülin direncini karşılayamayan kadınlarda gestasyonel diyabet oluşur. Artan HPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizon miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (131).

Glukoz plasentadan kan glukoz düzeyi tam doyumluğa ulaşmaya kadar kolaylaştırılmış difüzyonla geçmektedir. Büyük bir polipeptid olan insülin ise plasentadan fetusa geçememektedir. Plasenta, besinlerin anneden fetusa aktarılmasında çok önemli rol üstlenen bir organ olsa da insülin antagonisti olan lipolitik steroidler ve hormonlar sentezleyerek annedeki metabolik yakıtların düzenlenmesinde rol almaktadır. İnsan

koryonik somatotropin (HCS), plasenta tarafından sentezlenen bir polipeptittir. Gebelik sırasında annede insülin salgısına yol açarak fetusa glukoz alınması işlemini ayarlar. HCS, gebeliğin ikinci yarısında hızlanmış fetal büyüme süresince yeterli glukoz ve aminoasit geçişini sağlayan lipolizi uyarmaktadır (132).

Bütün bunlar normal bir gebede bile karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ve gestasyonel diyabet durumunun ortaya çıkmasına neden olabilecek etkenlerdir. Plasenta, gebelikte metabolizmayı etkileyen en önemli organdır. Diyabetik gebelerde plasentanın glukojen depolaması, anne karaciğerinde glukojen azalmasına neden olmaktadır. Anne diyabetinin ağırlığı ile paralel olarak fetus karaciğerinde glukojen ve trigliserid birikimi tespit edilmektedir. Bu durum ileri yaşamda gelişebilecek birçok metabolik bozukluk açısından önemli bir risk faktörüdür.

Sonuç olarak GDM'li gebelerde normal gebelere kıyasla daha yüksek insülin direnci mevcuttur. Son üç ayda dokuların insülin duyarlılığındaki değişimler çok fazla değildir. Gestasyonel diyabetes mellituslu kadınlarda insülinin glukoz kullanımını uyarmasına abartılı bir direnç söz konusudur. Doğumdan sonra bu edinilmiş insülin direnci azalır. Ancak yine de normal kadınlara göre biraz, daha yüksek seviyede kalır. (41, 131)

2.3.7. Preterm ve Gebelik Yaşına Göre Küçük Yenidoğanlarda İnsülin Direnci

Preterm yenidoğanda kan glukoz konsantrasyonunun düzenlenmesi başlıca sorunlardan biridir. Uterin yaşamda glukoz 4-6 mg/kg/dakika oranında transplasental yolla fetusa taşınır. Fetal glukoz düzeyi yaklaşık %20 oranında anneden düşüktür. Doğumda preterm yenidoğanda glukoneogenez yetersiz, glukojen depoları ise sınırlıdır. Respiratuar Distres Sendromu (RDS), sepsis, asfiksi, hipotermi gibi sık rastlanan sorunlar metabolik ihtiyacı arttırır, enerji stoklarını hızla tüketir. Prematüre bebekte erken oral alımın yetersiz olması durumunda hipoglisemiden korunmak amacıyla doğumdan hemen sonra intravenöz glukoz infüzyonuna başlanır. 80 ml/kg/günlük %10 dekstroz infüzyonu 5.6 mg/kg/dakikalık glukoz oranını oluşturarak normoglisemik düzeyi sağlar. Hiperglisemi prematüre bebeklerde daha nadir olmakla beraber streste veya nutrisyonel destek için verilen karbonhidrat miktarının fazlalığı durumunda görülebilir. Yaşamın ilk haftasından sonra özellikle yüksek serum glukoz düzeyleri beslenme desteğini sınırladığında ya da glukozüri ve osmotik diürez ortaya çıktığında hiperglisemiyi önlemek amacıyla insülin tedavisi uygulanır (121).

Gebelik yaşına göre küçük yenidoğanlarda, erişkin dönemde glukoz metabolizması bozuklukları olan insülin yetersizliği, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus gelişimi ile hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi morbiditeler daha sık gelişir (25-27,129). Olumsuz intrauterin koşullar, doğumda SGA olmak ve bunlara ek olarak postnatal dönemde hızlı büyüme yakalamasının olması metabolik sendrom olarak tanımlanan bu morbiditelerin gelişimine önemli oranda katkıda bulunmaktadır (27). Özellikle yaşamın ilk iki yılında hızlı büyümeye vücut kitle indeksinde artışı da eşlik ediyorsa insülin direncinin gelişme olasılığı yüksektir. Tüm bu sorunların merkezini oluşturan insülin direnci, DDA çocuklarda erken yaşlarda başlamaktadır (130). Güncel çalışmalar, yaşamın erken dönemindeki olayların büyüme hormonu/ IGF-I aksının olgunlaşmasını etkileyebileceğini ve somatotropik akstaki bozuklukların doğrudan insülin duyarlılığının azalmasına katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Bu çalışmaların çoğu term SGA çocuklarda yapılmıştır. Postnatal olumsuz koşullara maruz kalan preterm bebeklerde de, intrauterin olumsuz çevreye maruz kalan SGA bebekler gibi erken çocukluk döneminde insülin duyarlılığında azalma görüldüğü gösterilmiştir.

Yenidoğanda insülin direnci ile ilgili kriterler net olarak belirlenmemiştir. Yenidoğanlar için insülin değerlerinin normal aralıklarının araştırıldığı bir çalışmada; term bebeklerde kord insülin düzeyleri kız bebeklerde 16.48 ± 4.88 , erkek bebeklerde ise 10.53 ± 4.04 $\mu\text{U/mL}$ olarak saptanmıştır ($p < 0.001$)(133). Bir başka çalışmada ise 115 yenidoğanda ortalama insülin düzeyi 5.5 $\mu\text{U/mL}$ ($4.12-6.88$), HOMA-IR indeksi ise 1.36 ($0.84-1.88$) olarak bildirilmiştir (134).

2.4. D Vitamini

D vitamini, kemik metabolizması ve nöromusküler fonksiyonlar için önemli rolleri olduğu bilinen steroid yapıda bir hormondur. Pek çok vertebralı organizma D vitamini ihtiyacını yeterli güneş ışığı maruziyeti ile deriden fotokimyasal yolla sentezleyerek sağlar. Bu yüzden, D vitamini gerçek bir vitamin değil bir prohormondur. D vitamini, kalsiyum ve fosforun kan düzeylerinin düzenlenmesinde, kemik döngüsünün uygun biçimde devamının sağlanmasında gereklidir (135).

İnsanlarda D vitamini eksikliği ve buna bağlı sağlık sorunları Avrupa'nın kuzeyinde sanayileşme ile başlamıştır. Hava kirliliği, kapalı alanlarda yaşamın artması ve güneş ışınlarına maruziyetin azalması sonucu çocuklarda 'raşitizm' ortaya çıkmıştır.

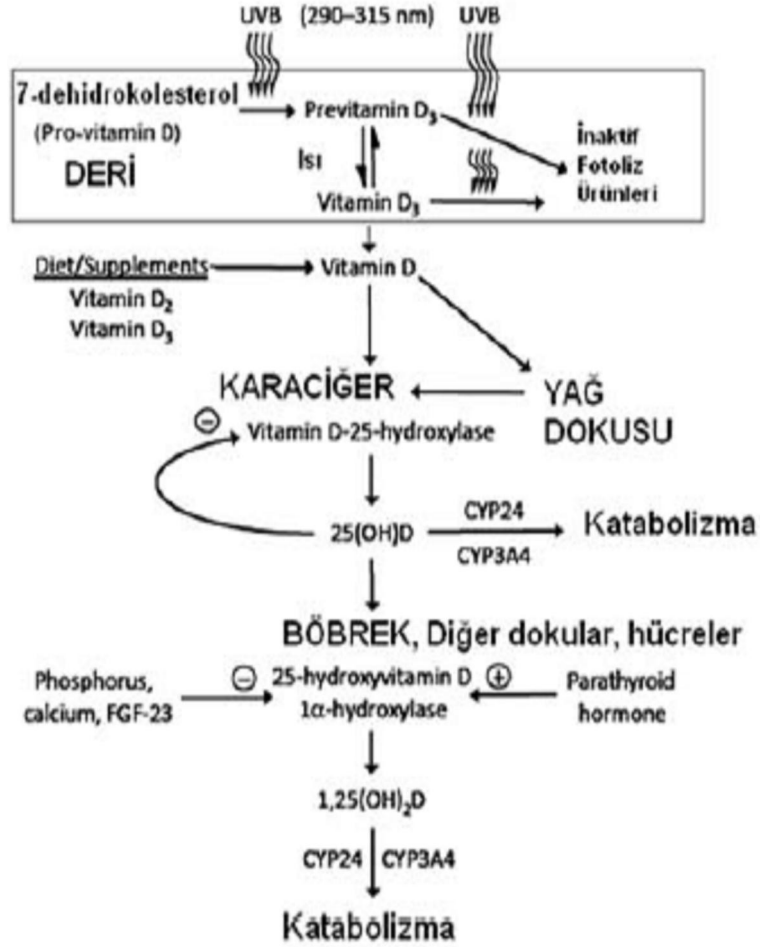
Yirminci yüzyıla girerken Kuzey Avrupa ve Amerika'da çocukların %80-90'ında raşitizm saptanmış, besinlerin D vitamini ile güçlendirilmesi gündeme gelmiştir. Bu nedenle Birleşik Devletler'de süt, bebek mamaları, kahvaltılık gevrekler ve diğer bazı besinler D vitamini ile güçlendirilmiştir. Ancak 1950'li yıllarda İngiltere'de hiperkalsemi olgularının bildirilmesi üzerine Avrupa genelinde D vitamini ile güçlendirilmiş süt ürünlerine yasaklama getirilmiştir (136).

Ulusal Sağlık ve Beslenme Grubu'nun (NHANES) verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde adolesan ve erişkinlerin sadece dörtte birinde D vitamini düzeyi yeterlidir ve çocukların da %61'inde D vitamini yetersizliği mevcuttur (137). Bu veriler D vitamini eksikliğinin giderek artan önemini ortaya koymaktadır.

D vitamini düzeylerinin kanda tespit edilebilmesini sağlayan teknik gelişmeler sonrası yapılan çalışmalarda, genel düşüncenin aksine erişkin ve sağlıklı olduğu tahmin edilen bireylerde de D vitamini eksikliğinin tahmin edilen düzeylerin çok üzerinde olduğu görülmüştür. D vitamini eksikliğinde gelişebilecek olumsuz durumlar göz önüne alındığında, sık görülen bu durumun aslında ciddi bir sağlık sorunu olduğu ortaya çıkmaktadır.

2.4.1. D Vitamini Metabolizması

İnsanlarda D vitamini iki şekilde bulunur. Bunlar 28 karbon molekülü içeren vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve 27 karbon molekülü içeren vitamin D₃'dür (kolekalsiferol). Vitamin D₃, deride güneş ışınları ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Güneşin 290-315 nanometre dalga boyundaki ultraviyole B (UVB) ışınları ile 7-dehidrokolesterol önce previtamin D₃'e ve ardışık izomerizasyon ile vitamin D₃'e dönüştürülür. Vitamin D₃ dışarıdan az miktarda da olsa diyetle, güçlendirilmiş mandıra ürünleri ve yağlı balıklarla alınır. Özellikle ringa balığı ve uskumru vitamin D₃ açısından zengindir. Vitamin D₂ ise bitkilerin güneş ışınları ile karşılaşması ile oluşur(12,138) (Şekil 5).



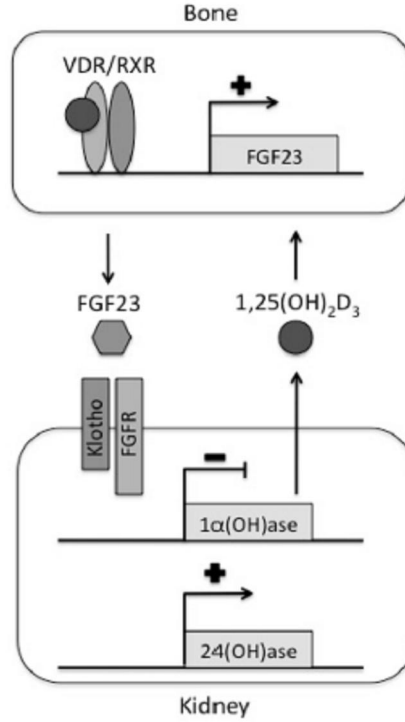
Şekil 5. D vitamin metabolizması ve etkileri (12,138)

Güneş ışınları ile oluşan vitamin D₃, ihtiyacın %90-95'ini karşılar. Deriden sentez edilen ve besinlerle alınan vitamin D₃ ve vitamin D₂, karaciğerde 25(OH)D₃ ve 25(OH)D₂'ye, sitokrom P450 vitamin D 25 Hidroksilaz enzimi (CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25 enzim sistemlerini içerir) ile dönüştürülür. CYP2R1 enzimi anahtar enzimdir ve bu enzimdeki homozigot mutasyon dolaşımında düşük 25(OH)D₃ düzeyi ile vitamin D eksikliğinin klasik semptomlarına neden olur(72). 25(OH)D vitamini, hem 25(OH)D₃ hem 25(OH)D₂'yi tanımlamak için kullanılır. Karaciğerde sentezlenen 25(OH)D vitamini, kanda D vitamini bağlayan proteine (DBP) bağlanarak böbrek tübül hücrelerine taşınır. D vitamini bağlayan protein (DBP)'in aminoasit yapısı albumine benzer ve 25(OH)D, 1,25(OH)₂D₃ ve 24,25(OH)₂D₃ metabolitlerine yüksek affinite ile bağlanır (12,139).

DBP-25(OH)D kompleksi, proksimal renal tübül hücrelerine girer. Burada serbest kalan 25(OH)D, mitokondrideki sitokrom P450 monooksijenaz 25OH vitamin D, 1-alfa

hidroksilaz enzim sistemi (CYP27B1) ile aktif form olan 1,25(OH)₂D₃'e dönüştürülür. Eğer 1,25(OH)₂D₃ vitamini kanda yeterli düzeyde ise 25(OH)D'nin bir kısmı daha az aktif olan ve katabolize edilen 24,25(OH)₂D₃'e dönüştürülür.

Hücrelere bağlanan aktif 1,25(OH)₂D₃ hücre düzeyinde iki yol ile işlevsellik kazanır. Bu yollar yavaş 'genomik' ve hızlı 'genomik olmayan' yollar olarak adlandırılır (140). Genomik yolda DBP'lerle dokulara taşınan 1,25(OH)₂D₃ hücre içine girerek D vitamin reseptörü (VDR) ile kompleks yapar. D vitamin reseptörü (VDR), steroid, tiroid hormonu ve retinoik asit reseptörleri gibi DNA'dan RNA transkripsiyonunu düzenler (141,142). Bu kompleks, retinoik asit-X reseptörünü de yanına alarak üçlü kompleks halinde belirli DNA bölgelerine bağlanır. Bu üçlü kompleks, D vitaminine cevap veren elementler (VDRE) ile bazı genlerin (osteokalsin, kalsiyum bağlayan protein, 24 hidroksilaz gibi) transkripsiyonunu artırırken, bazı genlerin ise (IL-2 ve IL-12 gibi) transkripsiyonunu azaltır (140)(Şekil6).



Şekil 6. Vitamin D'nin genomik yolak üzerinden etkisi (140)

Genomik olmayan yolda ise D vitamini plazma membranındaki D vitamini reseptörlerine bağlanarak sitoplazma içerisinde protein kinaz C, mitojenle aktive olmuş

protein kinaz, fosfolipaz A₂ ve fosfolipaz C gibi ikincil mesaj yollarını aktive eder (138). Bu yolak sonucunda hücre membranındaki kalsiyum kanalları aktifleşir. Bu yolak daha çok pankreas beta hücrelerinde, düz kaslarda, kalp kası hücrelerinde, barsak hücrelerinde ve monositlerde aktiftir. Bu yolağın psöriazis, tip 1 diyabet, romatoid artrit, multipl skleroz, Crohn hastalığı, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı sık görülen kanserlerin gelişimi ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir (12,139).

D vitamininin kemik metabolizması üzerine üç temel etkisi vardır:

1- D vitamini, barsaktan kalsiyum emilimini artırır. Barsak epitelyum hücrelerinde VDR'ye bağlanan D vitamini kalsiyum bağlayan proteinin sentezini artırarak kalsiyumun aktif transportunu sağlar. Kalsiyum aktif transport yanında, barsaklardan ve hücre kenarlarından difüzyonla da emilir. Aktif transportun eşik değeri varken difüzyon sisteminin eşik değeri yoktur ve diyetle alınan kalsiyum miktarına bağlıdır. D vitamini varlığında diyetdeki kalsiyumun %30-40'ı emilirken D vitamini yetersizliğinde bu oran %10-15'e düşer. D vitamini, barsaklardan fosfor emilimini de uyarır.

2- D vitamini, kemik dokusu üzerine etki eder. Bunun için parathormon ile birlikte hareket eder (143,144). Aktif D vitamini, kemik dokusunda osteoblastlardaki VDR'ye bağlanarak osteoblastlarda NF- κ B(RANKL) proteinin sentezini artırır. RANKL proteini preosteoklastlardaki RANKL reseptörüne bağlanarak preosteoklastların olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlar. Olgun osteoklastlar, çeşitli hidrolitik enzimler salgılayarak kemik matriksten kalsiyum ve diğer minerallerin mobilizasyonunu sağlar (145, 146).

3- D vitamini, böbreklerden de kalsiyum emilimini artırır. Renal distal tübül hücrelerinden filtre edilen kalsiyumun %1'i emilir. D vitamini, parathormon ile birlikte distal tübül hücrelerine etki eder. Kalsiyum düşüklüğünde ilk aşamada D vitamini barsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırır. Bu yeterli olmazsa, parathormon kemik kalsiyumunu mobilize etmek için D vitamini sentezini artırır. Parathormon ve hipofosfatemi, böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ sentezini arttıran en önemli faktörlerdir (147,148). Parathormon, renal proksimal ve distal tübül hücrelerinde kalsiyum emilimini artırırken fosfor atılımını artırır. Hipofosfatemi ise parathormondan bağımsız olarak böbreklerde 1,25(OH)₂D₃ sentezini uyarır (12,139).

2.4.2. D Vitamini İhtiyacı

D vitamini eksikliği olmaması için doğumdan itibaren ilk bir yıl günde 400 IU, 50'li yaşlara kadar 200-400 IU ve 50 yaşından sonra ise 400-600 IU D vitamini alınması ve günde 5-15 dakika güneş ışınları ile karşılaşma önerilmektedir (12). Ayrıca, yeni yapılan çalışmalarda genel sağlık ve iyilik hali için 25(OH)D₃ vitamini düzeyinin 30 ng/ml olması gerektiği belirtilmektedir. Bu nedenle serum 25(OH)D₃ vitamin düzeyini 30 ng/ml'ye yükseltmek için çocuk ve erişkinlere günde 800-1000 IU D vitamin alımı önerilmektedir (149). Amerikan Pediatri Akademisi'nde yaşamın ilk birkaç günü içinde başlayarak tüm bebeklere, çocuklara ve adölesanlara günde 400 IU D vitamini önermektedir (150).

Hastanede yatarak izlenen veya prematüre doğan bebeklerde hastanede kalış süresinin uzaması, güneş ışığına maruz kalmanın azalmasına ve ciltten D vitamini sentezinin yetersizliğine yol açarak D vitamini durumunu olumsuz yönde etkiler (151). Fototerapi, UVB ışını içermediği için ciltten D vitamini sentezlenemez. Total parenteral beslenme, güçlendirilmemiş formül mama ve anne sütü de bu bebeklerde kalsiyum, fosfor ve D vitamini yetersizliğine neden olur. Bu nedenlerle, prematüre bebekler metabolik kemik hastalığı gelişmesi açısından yüksek riske sahiptirler. Bu durum, yetersiz kalsiyum, fosfor, D vitamini alımı ve ekstremitelerin hareketsizliği sonucu gelişen çoklu etyolojiye sahip bir hastalıktır (152). Annedeki 25(OH)D₃ vitamini kolayca plasenta yoluyla fetusa geçer. Gebeliğin 24. haftasında fetal böbrekler endokrin etki, diğer dokular parakrin etki için 1,25(OH)₂D₃ vitaminini sentezleyebilme kapasitesini kazanır. Hem preterm hem de term bebekler için doğumda yenidoğanın serum 25(OH)D₃ düzeyi, annenin serum 25(OH)D₃ düzeyinin %50-70'i kadardır (145,146).

2.4.3. D Vitamini Durumunun Değerlendirilmesi

Serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyi, dolaşımdaki D vitamin durumunun değerlendirilmesindeki en iyi göstergedir (152). Yarılanma süresi sağlıklı bireylerde 2-3 haftadır (1,25(OH)₂D₃'ün 12-24 saat). Bu nedenle serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyi, D vitamini eksikliklerini değerlendirmede kullanılan temel parametredir. Plazma 1,25(OH)₂D₃ vitamin düzeyi, vitamin eksikliği durumlarında normal, yüksek ya da düşük saptanabilir, bu nedenle D vitamini durumunu değerlendirmede kullanılmaz. D vitamin eksikliği, yetersizliği, yeterli düzeyi ve toksik düzeyleri belirleyecek sınır değerlerini tanımlamak ve belirlemek güçtür (153-155).

Son yıllarda adölesan ve erişkinlerde yapılan çalışmalarda, serum 25(OH)D₃ düzeyinin <15ng/ml olması D vitamini eksikliği, 15-20 ng/ml olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır(7) (Tablo 5). İnfant ve yenidoğanlarda normal ve eksik/yetersiz D vitamini düzeylerine ait değerler net olarak tanımlanmamıştır. Bebeklerdeki normal serum D vitamini düzeyi konusunda halen fikir birliği yoktur. Türkiye’den bildirilen bir çalışmada ise yenidoğanın kord kanındaki D vitamini düzeyinin 12ng/ml altında olması D vitamin eksikliği olarak tanımlanmıştır (156).

Tablo 5. Serum 25(OH)D₃ düzeyinin değerlendirilmesi

| Vitamin D durumu | Serum 25(OH)D₃ Düzeyi (ng/ml) |
|-------------------------|---|
| D vitamini eksikliği | < 15 |
| D vitamini yetersizliği | 15-20 |
| Normal D vitamini | 20-100 |
| D vitamini fazlalığı | >100 |
| İntoksikasyon | >150 |

2.4.4. D Vitamini Eksikliği Nedenleri

Her ne kadar kalıtsal veya ikincil D vitamin metabolizma bozukluklarına bağlı D vitamin eksikliği görülse de ülkemizde en sık neden D vitamininin ciltten yetersiz sentezi ve besinlerle yetersiz alımıdır. Tablo 6’da D vitamini eksikliği nedenleri görülmektedir (111).

Tablo6. D Vitamini eksikliğinin nedenleri

1. D vitamininin yetersiz sentezlenmesi ya da yetersiz alımı

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Yetersiz güneş ışını maruziyeti • Koyu cilt rengi • Gebelikte kötü beslenme • Tüketilen besinlerin D vitamini içeriklerinin düşük olması |
| 2. Yağda eriyen vitaminlerin emiliminde yetersizlik |
| <ul style="list-style-type: none"> • Kolestatik karaciğer hastalıkları • Pankreatik yetmezlik • Biliyer obstrüksiyon • Çölyak hastalığı • Kısa barsak sendromu |
| 3. D vitamini metabolizması bozuklukları |
| <ul style="list-style-type: none"> • Sitokrom P 450 enzim sisteminin indüksiyonu (fenitoin, fenobarbital, rifampisin) • 25(OH)D₃ vitamin sentezindeki bozukluk • Ağır karaciğer hastalığı • 1,25(OH)₂D₃ vitamin sentezinde düşüklük • İlerlemiş böbrek hastalıkları • Kalıtsal 1-alfahidroksilaz eksikliği (D vitamini bağımlı raşitizm tip 1) • 1,25(OH)₂D₃'e son organ direnci (D vitamini bağımlı raşitizm tip 2) |

2.4.5. D Vitamininin Kemik Metabolizması Dışındaki Etkileri

Vücutta çoğu doku ve hücrelerde VDR bulunmasının anlaşılması üzerine D vitaminin pek çok biyolojik fonksiyonları araştırılmaya başlanmıştır. Bağırsaklar, böbrekler ve kemik dokusu, D vitamin metabolizmasının etkilediği organlardır. Son yıllarda ise beyin, kalp, mide, pankreas, akciğer, deri, meme, üreme organları, T ve B lenfositler, monositler gibi pek çok yapıda VDR varlığı gösterilmiştir (152). D vitamini, hem kalsiyum metabolizması hem de diğer sistemler üzerine olan etkilerini, hücre içi ve hücre dışı VDR'leri aracılığıyla gösterir. Ayrıca, 25(OH)D₃ vitamininin böbrek dışı dokularda CYP27B1 enzimi ile 1,25(OH)₂D₃'e dönüşebildiği gösterilmiştir (12,152).

Tüm bu veriler D vitamininin parakrin ve otokrin düzenleyici özellikleri olduğunu göstermektedir (151,157). 25(OH)D₃ vitamininin, parakrin ve otokrin etkilerle böbrek dışı hidroksilasyonu hücre proliferasyonunu inhibe ederek, hücrel farklılaşmayı sürdürerek

ve immün sistemi düzenleyerek etki eder(151). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, düşük serum 25(OH)D₃ düzeylerinin, çeşitli kanser tipleri (meme, prostat, kolon), otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritamatozus ve multipl skleroz), kas-iskelet sistemi hastalıkları, nörolojik hastalıklar ve diyabet ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (12,158,159). Ayrıca, kötü vitamin D durumu preeklampsi, osteoporoz, dişçürükleri, kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, kalp yetmezliği) ve şizofreni ile de ilişkilidir (160,161).

2.4.6. D vitamini ve Gebelik

Gebelik süresince, vitamin D ve kalsiyum metabolizmasında önemli değişiklikler oluşur. Böbrekte, 1,25(OH)₂D₃ vitamin sentezi gebelikte artar. Ek olarak, plasenta ve desidua tabakası CYP27B1 enzimi ile önemli miktarda aktif D vitamini sentezler. Böylece gebelik sonrası dönem ve gebe olmayan kadınlara göre üçüncü trimesterdeki gebe bir kadında aktif D vitamini iki kat daha yüksek düzeyde bulunur. Sentez, metabolizma ve fonksiyonlar gebelik süresince karışıktır. İnsan endometriyal desidua tabakasında 1,25(OH)₂D₃ vitamini ve 24,25(OH)₂D₃ vitamini, plasentada 24,25(OH)₂D₃ vitamini sentezlenir. Gebelikte, 1,25(OH)₂D₃ vitamini ve CYP27B1 enzimi otokrin ve parakrin etki ile immün düzenleyici fonksiyon görür. 1,25(OH)₂D₃, desidudaki dendritik hücreleri ve makrofajları etkiler. Bu etkileşim ile maternal-fetal kesişim noktasındaki Treg hücreler uyarılır (162). Ayrıca 1,25(OH)₂D₃ vitamini Th1 sitokin salınımını baskılayarak ve Th2 sitokin salınımını arttırarak fetusun implante olmasını sağlar (163). Bu şekildeki Th2 sitokin üstünlüğü, implante olan embriyonun rejeksiyonunu önler. Aktif D vitamini, endometriyal hücrelerin desidua tabakasına dönüşümüne de yardımcı olur. Böylece 1,25(OH)₂D₃ implantasyona, normal gebeliğin sürdürülmesine, kalsiyum ile normal fetal büyümenin sağlanmasına, birçok plasental hormonun salınımlarının kontrolüne, proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmalarının sınırlandırılmasına yardımcı olur. (164)

Gebelikte D vitamini alımı, anne sağlığı ve ileri dönem olumsuz sonuçların önlenmesi açısından önemlidir. Gebelik süresince D vitamin eksikliği, preeklampsi, insülin direnci, gebelik diyabeti ve sezeryan doğum riski ile ilişkilidir (10). Özellikle gebelikte vitamin D eksikliği ülkelere ve başka faktörlere bağlı olarak yaklaşık %20-85 arasında değişir (11). Preeklampsi sıklığı, 25(OH)D₃ sentezinin azaldığı kış aylarında artar. D vitamini eksikliği, preeklampsi riskini arttırır. D vitamini desteği yapılan gebelerin

yapılmayan kontrollere göre preeklampsi sıklığı azalır. İnsülin direnci, glukoz intoleransı ve diyabet D vitamini eksikliği ile ilişkilidir. 1,25(OH)₂D₃ pankreastan insülin sekresyonunu düzenler. Erken gebelik sırasındaki vitamin D eksikliği, ileri dönem gebelik diyabeti için risk faktörüdür.(165)

2.4.7. D Vitamini, Glukoz Toleransı ve Diyabet İlişkisi

Kuzey ülkelerinde tip 1 DM'ün daha sık görülmesi ve tip 1 DM'ün mevsimsel özellik östermesi, bu hastalığın patofizyolojisinde Vitamin D'nin olası rolünü düşündürmüştür(120). 1990-1994 yılları arasında 51 ülkede yapılan bir çalışmada 14 yaş altında, tip 1 DM insidansı araştırılmış ve UVB ışını alan bölgelerde insidansın oldukça düşük olduğu görülmüştür(162).

Tip 1 DM'e genetik yatkınlıkta 1- α -hidroksilaz ve VDR gen polimorfizmleri rol oynayabilir. 1- α -hidroksilaz gen polimorfizmi ile bu enzimin lokal ekspresyonu azalır, dolayısıyla aktif hormon düzeyleri düşer. Vitamin D reseptör (VDR) gen polimorfizmi ve tip 1 DM ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı ülkelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir (138,139).Hindistan, Almanya, Japonya ve Tayvan'dan bildirilen çalışmaların meta analizinde VDRgen polimorfizmi ile DM arasında ilişki saptanırken, Finlandiya, Portekiz ve İngiltere'deki çalışmalarda ilişki bulunamamıştır (166-168).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Tip 1 DM'lu 90 hasta, VDR polimorfizmi açısından incelenmiş ve kontrol grubu ile hasta grubu arasında polimorfizm açısından fark gösterilememiştir (169).

Vitamin D reseptörünün immün sistemde, antijen sunan hücrelerde (makrofaj, dendritik hücre) ve aktive T lenfositlerde gösterilmiş olması D vitamininin immünmodülatör etkisini ortaya koymuştur (170). Bu hücrelerde 25(OH)D₃'yi aktif forma çevirecek 1- α -hidroksilaz enziminin varlığı gösterilmiştir. 1- α -hidroksilaz, böbrekte sentez edilenle aynı yapıya sahip olmakla beraber, enzimin regülasyonu böbrektekinden farklı olarak immün sinyallerle sağlanmaktadır. Dendritik hücreler özellikle CD4+ T lenfositlere antijen sunumunda önemli hücrelerdir. Yapılan birçok çalışmada 1,25(OH)₂D₃'nin dendritik hücrelerin matürasyonunu inhibe ederek ve matür hücrelerin apoptozunu arttırarak bu hücrelerin sayısını azalttığı gösterilmiştir. Bu şekilde 1,25(OH)₂D₃antijen sunumunu azaltmaktadır. T lenfositlerde de VDR mevcuttur ve T lenfositlerin aktivasyonu ile bu reseptörler de artmaktadır. Ancak 1,25(OH)₂D₃'ün T lenfositler üzerine etkisi ile

ilgili farklı sonuçlar elde edilmiştir. Th1 sitokinlerini azaltmakla beraber Th2 sitokinleri üzerine etkisi bilinmemektedir (171,172).

Sonuç olarak; Vitamin D tolerojenik dendritik lenfositlerin sayısını arttırmaktadır, eksikliğinde ise bu hücrelerin sayısı azalmakta ve T lenfositlerin pankreas adacık hücrelerini hasarlamaları daha hızlı ve ağır olmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylandı (Proje No: KA15/192). Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenen çalışmada, gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu ile ailelerden izin alındı.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Yenidoğan Bilim Dalı'nda 1 Temmuz 2015 ile 30 Nisan 2016 tarihleri arasında prospektif olarak yürütüldü. Çalışma grubuna 36^{6/7} hafta ve altında olup tekil gebelikten doğan, yenidoğan yoğun bakım ünitemizde takibe alınan preterm SGA yenidoğanlar ve bu bebeklerin anneleri, kontrol grubuna ise, yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul ediliş sırasına göre rastgele seçilerek gebelik yaşına göre bire bir eşleştirilen preterm AGA yenidoğanlar ve bu bebeklerin anneleri alındı

Çalışma ve Kontrol Grubunun Oluşturulması

Çalışma grubu olarak preterm SGA 25 yenidoğan ve anneleri, kontrol grubu olarak aynı gebelik yaşına göre eşleştirilen, preterm AGA 25 yenidoğan ve anneleri olmak üzere toplam 50 yenidoğan ve 50 anne alındı. Annelere ait perinatal özellikler (yaş, gravidite, parite, gebelikte kilo alımı, preeklampsi, kronik hipertansiyon, erken membran rüptürü, plasental yetmezlik, koryoamniyonit, sigara kullanımı, idrar yolu infeksiyonu, antibiyotik kullanımı) ile yenidoğanlara ait demografik ve antropometrik veriler (gebelik yaşı, cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, boy, baş çevresi, APGAR skoru, antenatal steroid kullanımı) kaydedildi.

Nörometabolik, genetik, kardiyovasküler, ağır karaciğer ve renal hastalığı olan yenidoğanlar ile konjenital malformasyon, TORCHES (Toksoplazmozis, Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes virüs ve Sifilis) infeksiyonları ya da kromozomal anomalilere sahip olan yenidoğanlar, yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki izleminde kortikosteroid ve/veya diüretik kullanan yenidoğanlar ve tip 1, tip 2 ya da gestasyonel diyabetes mellitus tanılı anneden doğan yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı.

Gebelik Yaşı Belirlenmesi, SGA Tanımı ve Büyümenin Değerlendirilmesi

Gebelik yaşı, tamamlanmış gebelik haftası olarak obstetrik ölçümlerle (son adet tarihi, standart obstetrik parametreler ve ultrasonografi) ve yeni Ballard skorlaması ile belirlendi (75).

Yenidoğanların doğum sonrası gebelik yaşına göre doğum ağırlığı, boy ve baş çevresi persentillerini değerlendirmek için kız ve erkek cinsiyete göre 22. ile 50. gebelik haftaları arasında belirlenmiş Fenton büyüme eğrileri kullanıldı. Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı 10. persentil ve altında olan yenidoğanlar SGA, doğum ağırlığı 10. ile 90. persentiller arasında olan yenidoğanlar ise AGA olarak tanımlandı (173). Bebeklerin altıncı ay kontrollerinde büyümelerini değerlendirmek amacıyla, Türk Neonatoloji Derneği'nin ülkemizde yaptığı çok merkezli çalışmada yayımlanan, kız ve erkek cinsiyete göre doğum sonrası ölçümler ile oluşturulmuş veri tabanından elde edilen büyüme eğrileri kullanıldı (174).

Bebeklere günlük genel fizik muayene, tartı, boy ve baş çevresi ölçümü yapıldı. Bebeklerin doğumda ve 6. ay kontrollerinde vücut ağırlığı ölçümleri 10 grama hassas, aynı marka digital bebek terazisiyle (EKS 8007VI marka bebek tartısı) bebekler çıplak iken yapıldı. Her tartımdan önce terazi doğruluğu kontrol edildi. Boy ölçümü, tahtadan yapılmış, baş tarafı hareketsiz, ayak ucu sabit bir zemin üzerinde 90° açı ile hareket eden ve sabit zemin üzerine mezure yerleştirilmiş infantometrede yapıldı. Ölçüm sırasında bebeğin başı anteroposterior, dizler ise tam ekstansiyona getirilmiş olarak yatay pozisyonda, ayak tabanı bacakla 90° olacak şekilde tabandan ölçüldü. Baş çevresi, mezure oksipital kemiğin en çıkıntılı noktası ile frontal kemiğin en çıkıntılı yerinden geçecek şekilde ve 1 mm hassasiyetle ölçüldü.

Yenidoğanlara yoğun bakımdaki takipleride tam enteral beslenmeye geçildiğinden itibaren ve taburculuk sonrasında devam edilmek üzere günlük 400 IU dozunda D vitamini replasmanı verildi.

Laboratuvar Değerlendirmeler

Çalışma ve kontrol gruplarındaki bebeklere doğumdan sonraki 2. gün, 7. gün ve 6. ay kontrollerinde, annelere ise doğum sonrası 2. günde laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışma ve Kontrol Grubu Bebekler

- 1- Doğum sonrası ikinci gün: Glukoz (açlık), insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, 25(OH)D₃
- 2- Doğum sonrası yedinci gün: Glukoz (açlık), insülin, serbest T4, TSH (Tiroid uyarıcı hormon)
- 3- Doğum sonrası altıncı ay: Glukoz (açlık), insülin, serbest T4, TSH, kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, 25(OH)D₃, Lipid profili

Çalışma ve Kontrol Grubu Anneler

- 1- Doğum sonrası ikinci gün: Kalsiyum, fosfor, magnezyum, alkalen fosfataz, parathormon, 25(OH)D₃

Biyokimyasal Analiz

Biyokimyasal incelemeler Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarları'nda yapıldı. Biyokimyasal analizler için kan örnekleri jelli pro-koagülan ihtiva eden biyokimya tüplerine alındı, 20 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj (Hettic, Andreas Hettic. GmbH & Co. KG, Tuttlingen Germany) edilerek serumları elde edildi. Elde edilen serumlar bekletilmeden çalışmaya alındı.

Serum glukoz, kalsiyum, magnezyum, fosfor, alkalen fosfataz, lipid profili (kolesterol, HDL, LDL ve trigliserit) düzeyleri Advia 1800 Chemistry system (Siemens Healthcare Inc. Tarrytown, NY-USA) otoanalizöründe Siemens marka ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü. VLDL-Kolesterol düzeyleri ise yine aynı otoanalizörde hesaplama ile elde edildi. Trigliserid düzeyleri 400 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların LDL-Kolesterol düzeyleri doğrudan Siemens marka LDL-Kolesterol ticari kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Serum insülin, parathormon, 25(OH)D₃, serbest T4,TSH düzeyleri Advia Centaur XP Immunoassay system (Siemens Healthcare İnc. Tarrytown, NY USA) ile Siemens marka ticari kitler kullanılarak kemilüminisans yöntemi ile ölçüldü.

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bebeklerin insülin direnci hesaplanırken HOMA-IR yöntemi kullanıldı (117).

HOMA-IR: açlık insülin (mIU/ml) x açlık kan şekeri (mg/dl / 405).

Serum 25(OH)D₃Düzeyine Göre Klinik Tanımlama

Bebekler ve anneleri için serum 25(OH)D₃ düzeyi <15 ng/ml olması D vitamini eksikliği, 15-20 ng/ml olması D vitamini yetersizliği, 20-100 ng/ml olması normal D vitamini düzeyi, >100 ng/ml olması D vitamini fazlalığı ve >150 ng/ml olması toksik D vitamini düzeyi olarak kabul edildi (7).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Gruplar arasındaki sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar Shapiro-Wilk testi (n<30) ile kontrol edildi, parametrik dağılım ön şart varsayımı sağlandığında Student T testi; parametrik dağılım ön şartı sağlanmadığında Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Ön test ve son test sonuçlarının karşılaştırılmasında Paired T testi ve Wilcoxon testi kullanıldı. Grupların zaman içerisindeki HOMA, glukoz, ve insülin değişimi Tekrarlı Ölçüm Varyans Analizi ile test edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışma grubuna preterm SGA 25 yenidoğan ve anneleri, kontrol grubuna ise aynı gebelik yaşına göre eşleştirilen, preterm AGA 25 yenidoğan ve anneleri olmak üzere toplam 50 yenidoğan ve 50 anne alındı.

Yenidoğanlara ait demografik veriler (gebelik yaşı, cinsiyet, doğum şekli, doğum ağırlığı, doğum boyu, doğum baş çevresi, APGAR skoru, steroid kullanımı) Tablo 10'da verilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubu bebekleri arasında gebelik yaşı, cinsiyet, doğum şekli, doğum baş çevresi, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, antenatal steroid uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma grubunda doğum ağırlığı ve doğum boyunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,001$), (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin doğumdaki demografik özellikleri

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p |
|---|----------------------|----------------------|----------|
| Gebelik yaşı *(hafta) | 34,1±1,6 | 33,5±1,6 | 0,258 |
| Cinsiyet**Erkek/Kız | 16 (64) / 9 (36) | 15 (58) / 10 (42) | 0,773 |
| Doğum Şekli**C/S / NVD | 21 (84) / 4 (16) | 22 (88) / 3 (12) | 1,000 |
| Doğum ağırlığı*(gram) | 1610±291 | 2144±378 | 0,0001 |
| Doğum boyu*(cm) | 41,1±2,4 | 44,2±3,7 | 0,0001 |
| Doğum baş çevresi*(cm) | 30,6±2,8 | 32,3±3,6 | 0,077 |
| APGAR | | | |
| 1. dakika*** | 7 (5-9) | 7 (5-9) | 0,053 |
| 5. dakika*** | 9 (7-10) | 9 (7-10) | 0,900 |
| Antenatalsteroid kullanımı** (tam doz) | 12 (48) | 11 (45) | 1,000 |

*Ort.±SS; **n(%);***Ortanca (Min-Max)

Bebeklerin 6. ayda vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, 6 aylık sürede tartı artışı, beslenme tipi değerlendirildiğinde, kontrol grubu bebeklerin vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin çalışma grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p=0,046 ve p=0,022). Gruplar arasında 6. ayda baş çevresi, tartı artışı ve beslenme tipi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05), (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 6. aydaki demografik özellikleri

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p |
|-----------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Ağırlık*(gram) | 6550,40±1005,118 | 7099,17±1045,308 | 0,046 |
| Boy*(cm) | 63,2±3,20 | 65,13±2,576 | 0,022 |
| Baş çevresi*(cm) | 41,9±1,552 | 42,5±1,534 | 0,131 |
| Tartı farkı*(gram) | 4917,60±919,933 | 4963,33±899,462 | 0,861 |
| Beslenme tipi** | | | |
| -Sadece anne sütü | 3 (12) | 5 (15) | 0,906 |
| -Sadece formüla | 8 (24) | 7 (21) | |
| -Anne sütü ve formüla | 14 (42) | 13 (39) | |

* Ort±SS; **n(%)

Çalışmaya alınan annelere (çalışma ve kontrol grubu) ait perinatal özellikler (yaş, gravidite, parite, kilo alımı, preeklampsi kronik hipertansiyon, EMR, plasental yetmezlik, koryoamniyonit, sigara kullanımı, idrar yolu infeksiyonu, antibiyotik kullanımı Tablo 9'da verildi.

Çalışma ve kontrol anne grupları arasında, yaş, gravidite, parite, gebelikte kilo alımı, koryoamniyonit, sigara kullanımı, idrar yolu infeksiyonu ve antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05), (Tablo 9).

Çalışma grubu annelerde preeklampsi, kronik hipertansiyon, EMR ve plasental yetmezlik sıklığı kontrol grubu annelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0.002), (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma ve Kontrol grubu annelerin perinatal özellikleri

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Yaş (yıl)* | 30,1±5,8 | 30±6 | 0,944 |
| Gravidite** | 2 (1-7) | 2(1-7) | 0,840 |
| Parite** | 2 (1-4) | 2 (1-4) | 0,892 |
| Gebelikte kilo alımı* (kg) | 13,7±7,7 | 14,1±6,1 | 0,729 |
| Preeklampsi ** | 9 (36) | 3 (12) | 0,002 |
| Kronik Hipertansiyon** | 2 (8) | 0 | |
| EMR** | 2 (8) | 0 | |
| Plasental Yetmezlik** | 2 (8) | 0 | |
| Koryoamniyonit** | 0 | 0 | - |
| Sigara kullanımı** | 3 (12) | 2 (4,2) | 0,317 |
| İdrar yolu infeksiyonu** | 0 | 0 | - |
| Antibiyotik kullanımı** | 0 | 0 | - |

*Ort.±SS; ** n(%)

Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 10’da verildi.

İki grup arasında serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05), (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma ve Kontrol grubu annelerin laboratuvar verileri

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Kalsiyum*(mg/dL) | 8,2±0,43 | 8,1±0,7 | 0,510 |
| Fosfor**(mg/dL) | 4,4 (2,6-7,5)* | 4,5 (3,1-8)* | 0,990 |
| Magnezyum*(mg/dL) | 1,7±0,34 | 2,1±0,8 | 0,520 |
| ALP*(IU/L) | 160±81 | 140,7±72,4 | 0,360 |
| PTH*(pg/mL) | 28,4±17,5 | 33,7±22,6 | 0,360 |
| 25(OH)D ₃ *(ng/mL) | 10,9±7,7 | 12,3±4,7 | 0,500 |

*Ort±SS; **Ortanca (min-max)

Çalışma ve kontrol grubundaki annelerin serum 25(OH)D₃ düzeyi aralıklarına göre belirlenmiş dağılımı Tablo 11’de verilmiştir.

Çalışma grubu annelerin %80’inde, kontrol grubu annelerin %72’sinde D vitamini eksikliği; çalışma grubu annelerin %12’sinde, kontrol grubu annelerin ise %4’ünde D

vitamini yetersizliği saptandı. Çalışma ve kontrol grubu annelerin %16'sında D vitamini düzeyi normal sınırlarda idi. Ancak gruplar arasında serum 25(OH)D₃ düzeyi aralıklarındaki dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05), (Tablo 11).

Tablo11. Çalışma ve Kontrol grubu annelerin serum 25(OH)D₃ düzeyi aralıklarına göre dağılımı

| 25(OH)D ₃ (ng/mL) | Çalışma Grubu n (%) | Kontrol Grubu n (%) | p |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|-------|
| <15 | 20 (80) | 18 (72) | 0,542 |
| 15-20 | 3 (12) | 1 (4) | |
| 20-100 | 4 (16) | 4 (16) | |
| >100 | 0 | 0 | |
| >150 | 0 | 0 | |

Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 2. gün laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 12'de verilmiştir.

Çalışma grubundaki bebeklerin 2. gün serum glukoz değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.016). Ancak gruplar arasında serum insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05), (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 2. gün laboratuvar verileri

| | Çalışma Grubu (Ort±SS) | Kontrol Grubu (Ort±SS) | p |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------|
| Glukoz(mg/dL) | 70±17,8 | 78,9±15,1 | 0,016 |
| İnsülin(μU/mL) | 12,4±13,6 | 15,2±13,8 | 0,424 |
| Kalsiyum(mg/dL) | 8,3±1,05 | 8,1±0,78 | 0,307 |
| Fosfor(mg/dL) | 5,5±1,2 | 6,4±0,83 | 0,060 |
| Magnezyum(mg/dL) | 1,8±0,41 | 2±0,53 | 0,480 |
| ALP(IU/L) | 222±65 | 216±76 | 0,936 |
| PTH(pg/mL) | 101±78 | 140±91 | 0,144 |
| 25(OH)D ₃ (ng/mL) | 14±7,5 | 14±7,8 | 0,952 |
| HOMA-IR | 2,5±3,6 | 2,7±2,4 | 0,822 |

Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin 7. gün laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

Gruplar arasında 7. gün serum glukoz, insülin,ST4, TSH düzeylerive HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 7. gün laboratuvar verileri

| | Çalışma Grubu (Ort±SS) | Kontrol Grubu (Ort±SS) | P |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------|
| Glukoz(mg/dL) | 86±26 | 81,7±13,4 | 0,841 |
| İnsülin(μ U/mL) | 12,4±13,6 | 11,1±6,8 | 0,084 |
| HOMA-IR | 3,7±3,6 | 2,8±3,2 | 0,347 |
| sT4(pmol/L) | 16,4±5,2 | 16,4±5,2 | 0,667 |
| TSH(uIU/mL) | 10,2±11 | 10,2±11 | 0,772 |

Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 6. aydaki laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 14’de verilmiştir.

Gruplar arasında 6. aydaki serum glukoz, insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri, HOMA-IR, sT4, TSH ve lipid profili (total kolesterol, LDL, HDL) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 6. ay laboratuvar verileri

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | P |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|----------|
| Glukoz*(mg/dL) | 89±12,5 | 87,1±20,7 | 0,555 |
| İnsülin**(μ U/mL) | 12,1 (2,8-53) | 12,7 (3,3-60) | 0,976 |
| Kalsiyum*(mg/dL) | 9,6±0,92 | 9,5±0,8 | 0,773 |
| Fosfor*(mg/dL) | 6,3±0,6 | 6,2±0,7 | 0,920 |
| Magnezyum*(mg/dL) | 1,94±0,48 | 2,12±0,29 | 0,526 |
| ALP**(IU/L) | 310 (159-561) | 321(246-723) | 0,647 |
| PTH**(pg/mL) | 41 (8-168) | 34,1 (11-305) | 0,358 |
| 25(OH)D ₃ *(ng/mL) | 32,6±7 | 36±6,4 | 0,189 |
| HOMA-IR** | 3,6 (1-20) | 3,51 (1-14) | 0,928 |
| sT4*(pmol/mL) | 16,08±4,09 | 16,2±2,3 | 0,322 |
| TSH*(uIU/mL) | 6,1±7,01 | 4,3±2,8 | 0,401 |
| T.Kolesterol*(mg/dL) | 154,68±23,079 | 156,04±27,274 | 0,984 |
| LDL*(mg/dL) | 81,56±24,32 | 79,63±26,67 | 0,674 |
| HDL*(mg/dL) | 47,72±12,55 | 47,67±15,46 | 0,881 |

*Ort±SS; **ortanca (min-max)

Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin 6. aydaki ağırlık persentil aralıkları Tablo15’de verilmiştir.

Bebeklerin 6. ay kontrollerinde ağırlık persentilleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p=0,013) görülmekle birlikte bu farkın \leq 10 persentil aralığında olan çalışma grubu bebek sayısının, kontrol grubu bebek sayısından belirgin fazla olmasından kaynaklandığı düşünüldü (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin 6. ay ağırlık persentil aralıkları tablosu

| | Çalışma Grubu n(%) | Kontrol Grubu n(%) | P |
|-------------|-------------------------------|-------------------------------|----------|
| \leq 10 p | 12 (48) | 1 (4) | 0,013 |
| 11-25 p | 4 (16) | 4 (16) | |
| 26-50 p | 7 (28) | 11 (44) | |
| 51 -75 p | 0 (0) | 4 (16) | |
| 76 – 90 p | 1 (4) | 2 (8) | |
| 91- 97 p | 1 (4) | 1 (4) | |
| \geq 97 p | 0 (0) | 2 (8) | |

Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin laboratuvar verilerinin kendi aralarındaki zamana bağlı değişimi Tablo 16'da verilmiştir.

Kontrol grubu bebeklerde serum glukoz düzeyinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Ancak çalışma grubu bebeklerde zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı olup 2. gün serum glukoz düzeyi, 7. gün ve 6. aydaki serum glukoz düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p_{2.gün-7. gün} = 0.005$ ve $p_{2. gün-6. ay} = 0.002$)(Tablo 16).

Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin serum kalsiyum düzeylerinin zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde her iki grupta 2. gün serum kalsiyum düzeyleri, 6. aydaki serum kalsiyum düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.0001$ ve $p=0.0001$), (Tablo 16).

Kontrol grubu bebeklerin 2. gün ve 6. aydaki serum fosfor düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma grubundaki bebeklerin 2. gün serum fosfor düzeyi, 6. aydaki serum fosfor düzeyinden istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ($p=0.001$), (Tablo 16).

Kontrol grubu bebeklerde serum magnezyum düzeyinin zamana bağlı değişimi açısından istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Ancak çalışma grubundaki bebeklerin 2. gün serum magnezyum düzeyi, 6. aydaki serum magnezyum düzeyine göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.001$), (Tablo 16).

Serum alkalin fosfataz düzeyinin çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerde zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde her iki grupta 6. aydaki serum alkalin fosfataz düzeyleri, 2. gün serum ALP düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.0001$ ve $p=0.0001$), (Tablo 16).

Serum parathormon düzeyinin çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerde zamana bağlı değişimi değerlendirildiğinde her iki grupta 2. gün serum parathormon düzeyleri, 6. aydaki serum parathormon düzeylerinden istatistiksel anlamlı olarak yüksek idi ($p=0.020$ ve $p=0.0001$), (Tablo 16).

Hem kontrol hem de çalışma grubu bebeklerin serum 25(OH)D₃ düzeylerinin zamana bağlı değişimi karşılaştırıldığında her iki grupta 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.0001$ ve $p=0.0001$), (Tablo 16).

Her iki grupta 7. gün ve 6. ayda bakılan serum T4, TSH, insülin ve HOMA-IR düzeylerinin zamana bağlı değişimi açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$), (Tablo 16).

Tablo 16. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin laboratuvar verilerinin zamana bağlı değişimi

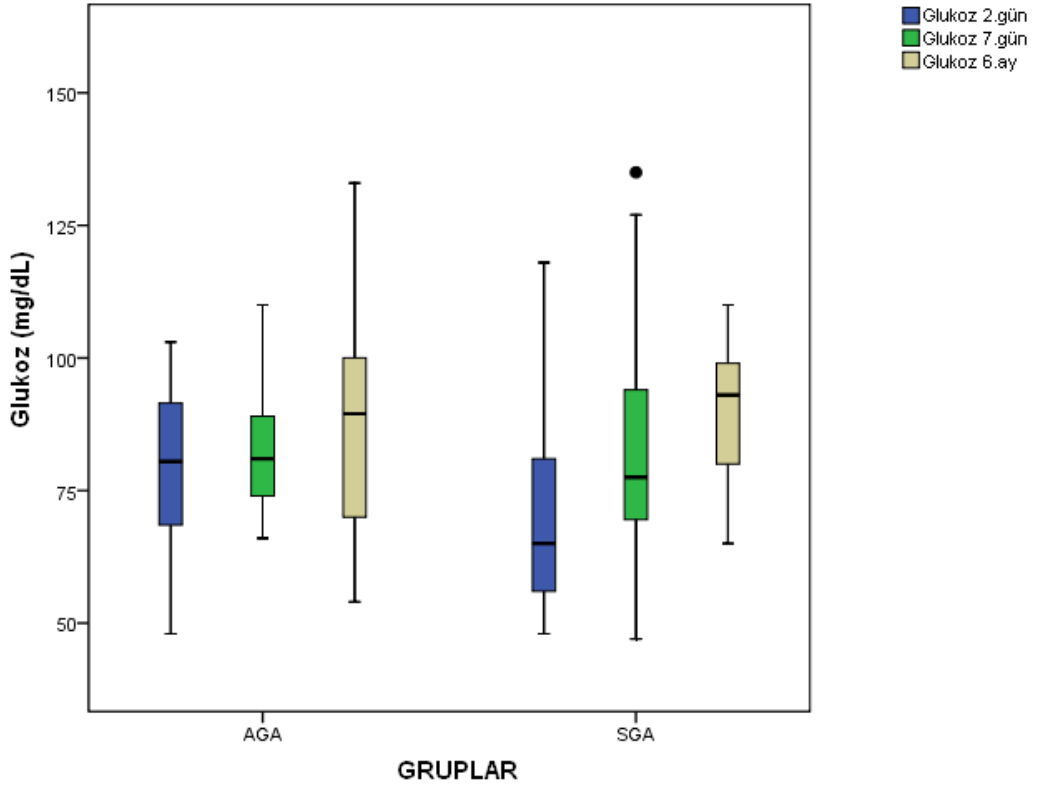
| | Çalışma Grubu Ort±SS | | | | Kontrol Grubu Ort±SS | | | |
|------------------------------|-------------------------|-----------|------------|--------|-------------------------|-----------|-----------|--------|
| | 2.gün | 7.gün | 6.ay | p | 2.gün | 7.gün | 6.ay | p |
| Glukoz (mg/dL) | 70±17,8 | 86±26 | 89±12,5 | 0,002* | 78,9±15,1 | 81,7±13,4 | 87,1±20,7 | 0,453 |
| İnsülin (μ U/mL) | 12,4±13,6 | 12,4±13,6 | 19,5±16,3 | 0,147 | 15,2±13,8 | 11,1±6,8 | 15±10,7 | 0,311 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 8,3±1,05 | - | 9,6±0,92 | 0,0001 | 8,1±0,78 | - | 9,5±0,8 | 0,0001 |
| Fosfor (mg/dL) | 5,5±1,2 | - | 6,3±0,6 | 0,001 | 6,4±0,83 | - | 6,2±0,7 | 0,420 |
| Magnezyum (mg/dL) | 1,8±0,41 | - | 2,1±0,33 | 0,001 | 2±0,53 | - | 3,7±5,7 | 0,029 |
| ALP (IU/L) | 222±65 | - | 343±98 | 0,0001 | 216±76 | - | 351±99 | 0,0001 |
| PTH (pg/mL) | 101±78 | - | 52±32 | 0,020 | 140±91 | - | 73±95 | 0,0001 |
| 25(OH)D ₃ (ng/mL) | 14±7,5 | - | 32,6±7 | 0,0001 | 14±7,8 | - | 36±6,4 | 0,0001 |
| sT4 (pmol/mL) | - | 16,4±5,2 | 16,08±4,09 | 0,647 | - | 17±4,1 | 16,2±2,3 | 0,390 |
| TSH (uIU/mL) | - | 10,2±11 | 6,1±7,01 | 0,225 | - | 11±14 | 4,3±2,8 | 0,051 |
| HOMA-IR | 2,5±3,6 | 3,7±3,6 | 3,5±3,2 | 0,186 | 2,7±2,4 | 2,8±3,2 | 3,6±3,7 | 0,197 |

*glukoz çalışma grubu $p_{2.gün-7.gün}=0,005$, $p_{2.gün-6.ay}=0,002$

Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 2. gün, 7. gün ve 6. aydaki serum glukoz değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 20'de özetlenmiştir. Toplam hasta bazında incelendiğinde, serum glukoz düzeyinin zaman içinde istatistik anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0,001$). Ancak gruplar arasındaki zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,136$), (Tablo 17), (Şekil 7).

Tablo 17. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin serum glukoz değerlerinin zamana bağlı değişimi

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p | p_{zaman} |
|-----------------------------|----------------------|----------------------|----------|--------------------------|
| Glukoz 2. gün | 70±17,8 | 78,9±15,1 | 0,016 | 0,001 |
| Glukoz 7. gün | 86±26 | 81,7±13,4 | 0,841 | |
| Glukoz 6. ay | 89±12,5 | 87,1±20,7 | 0,555 | |
| P _{zaman x glukoz} | 0,136 | | | |

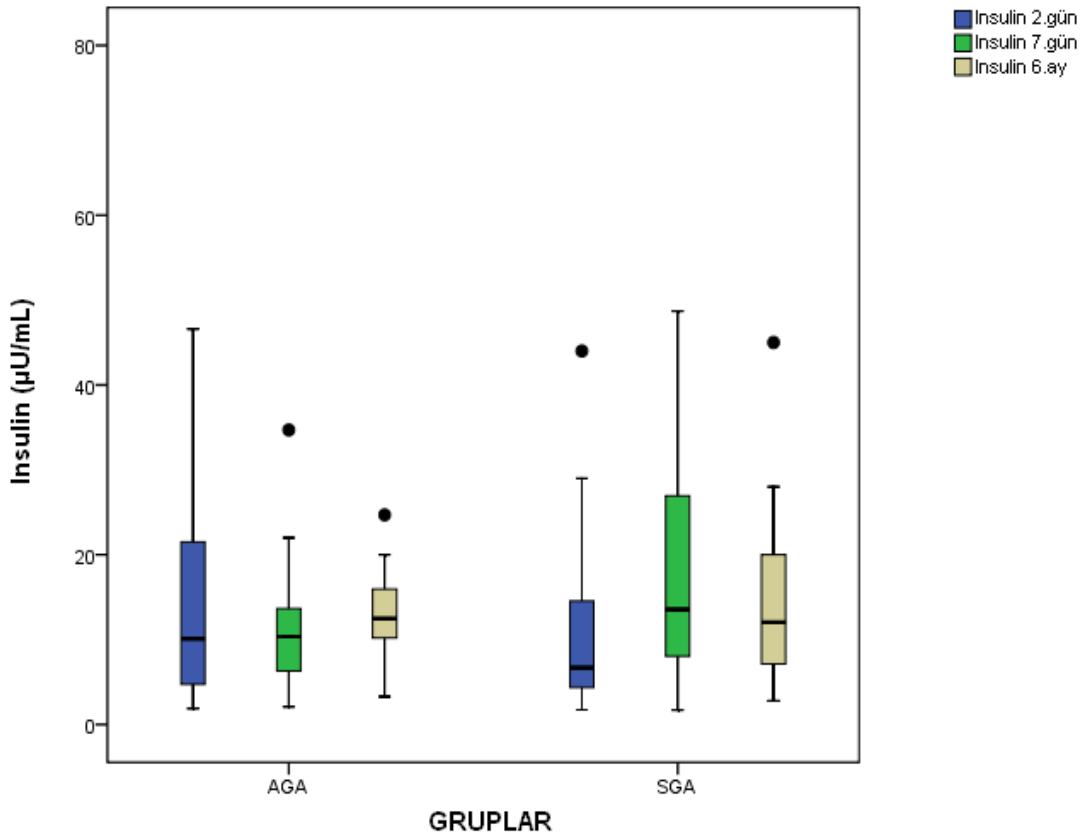


Şekil 7. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin serum glukoz değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği

Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 2. gün, 7. gün ve 6. aydaki serum insülin değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 21’de özetlenmiştir. Serum insülin düzeyi, toplam hasta bazında incelendiğinde, zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$), (Tablo 18), (Şekil 8).

Tablo 18. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin serum insülin değerlerinin zamana bağlı değişimi

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p | p _{zaman} |
|---|-----------------|-----------------|-------|--------------------|
| İnsülin 2. Gün($\mu\text{U}/\text{mL}$) | 12,4 \pm 13,6 | 15,2 \pm 13,8 | 0,424 | 0,784 |
| İnsülin 7. Gün($\mu\text{U}/\text{mL}$) | 19,5 \pm 16,3 | 11,1 \pm 6,8 | 0,084 | |
| İnsülin 6. Ay($\mu\text{U}/\text{mL}$) | 12,1 (2,8-53) | 12,7 (3,3-60) | 0,976 | |
| P _{zaman x insülin} | 0,074 | | | |

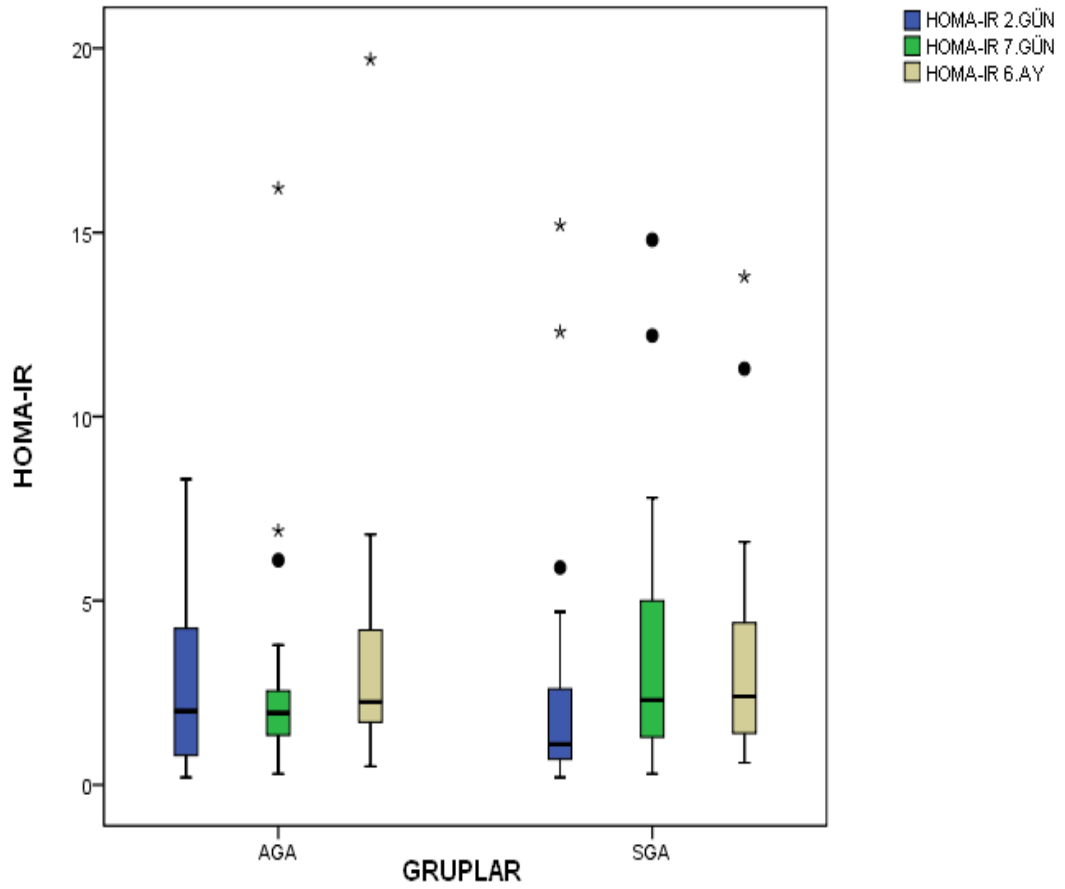


Şekil 8. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin serum insülin değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği

Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin 2. gün, 7. gün ve 6. aydaki serum HOMA-IR değerlerinin zamana bağlı değişimi Tablo 19'da özetlenmiştir. HOMA-IR değeri, toplam hasta bazında incelendiğinde, zaman içindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$), (Tablo 19), (Şekil 9).

Tablo 19. Çalışma ve Kontrol grubu bebeklerin serum HOMA-IR değerlerinin zamana bağlı değişim

| | Çalışma Grubu | Kontrol Grubu | p | p _{zaman} |
|------------------------------|---------------|---------------|-------|--------------------|
| HOMA-IR 2. gün | 2,5±3,6 | 2,7±2,4 | 0,822 | 0,410 |
| HOMA-IR 7. gün | 12,4±13,6 | 11,1±6,8 | 0,084 | |
| HOMA-IR 6. ay | 3,6 (1-20) | 3,51 (1-14) | 0,928 | |
| P _{zaman x HOMA-IR} | 0,670 | | | |



Şekil 9. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin HOMA-IR değerlerinin zamana bağlı değişim grafiği

Çalışma ve kontrol gruplarının sadece anne sütü, sadece formüla ya da anne sütü ve formüla karışık beslenme ile 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 20' de verilmiştir.

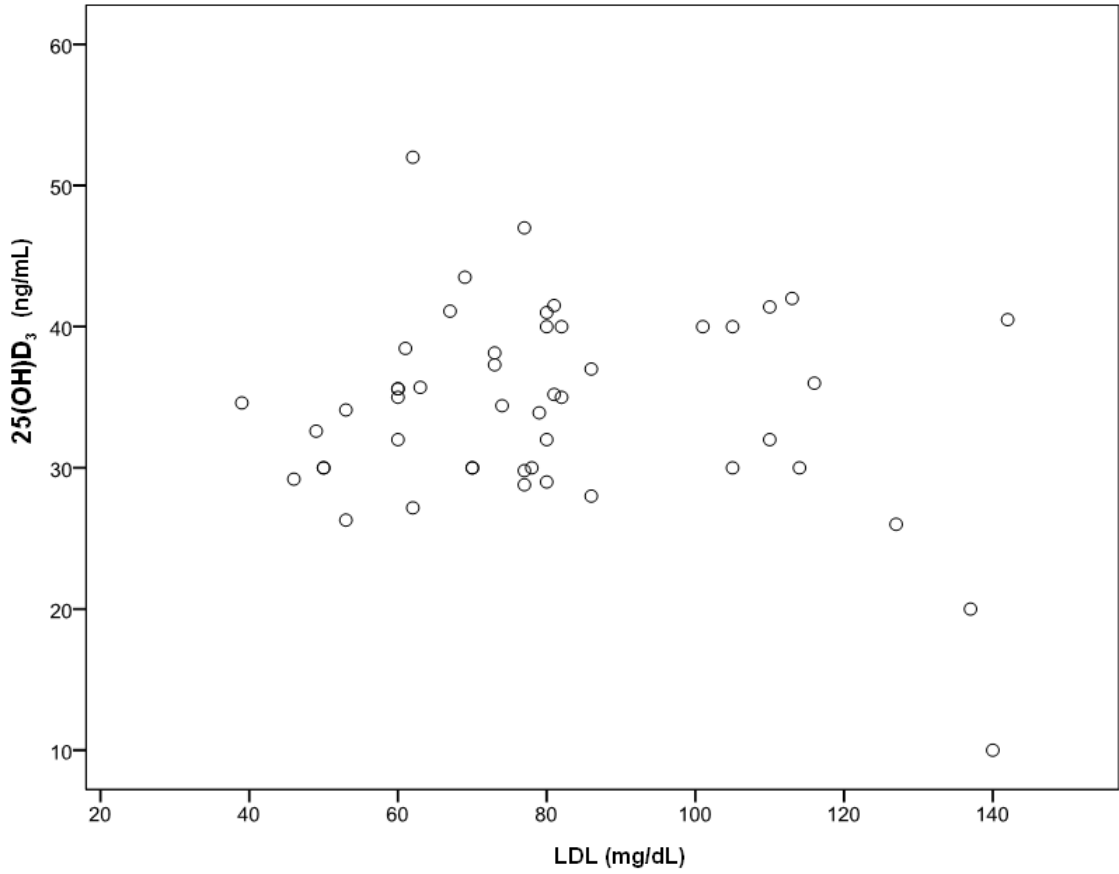
Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeyleri beslenme tipine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında serum 25(OH)D₃ düzeyleri ile beslenme tipi yönünden istatistiksel anlamı fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 20).

Tablo 20. Bebeklerin beslenme tipine göre 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeylerinin karşılaştırılması

| Beslenme Tipi | Çalışma Grubu 25(OH)D₃ | Kontrol Grubu 25(OH)D₃ | p |
|-----------------------|--|--|----------|
| Sadece anne sütü * | 32 (29-42) | 30 (26-42) | 0,513 |
| Sadece formula* | 35 (30-41) | 36 (30-40) | 0,471 |
| Anne sütü ve formüla* | 30 (10-40) | 34(29-52) | 0,064 |

*ortanca (min-max)

Çalışma ve kontrol grubundaki bebeklerin laboratuvar verileri arasındaki korelasyon analizi değerlendirildi. Doğum sonrası 2. gün serum 25(OH)D₃ değeri ile 6. ay serum LDL kolesterol düzeyi arasında istatistiksel anlamı olarak negatif kolerasyon saptandı (r= 0.34, p=0.005), (Şekil 10).



Şekil 10. Bebeklerin 2.gün serum 25(OH)D₃ düzeyleri ile 6. ay serum LDL kolesterol düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

Her iki grupta 6. ay HOMA-IR ile 6. ay serum total kolesterol düzeyi arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon saptandı ($r=0.32$, $p=0.012$).

Doğum sonrası annelerin serum 25(OH)D₃ düzeyi ile bebeklerin 2. gün serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif yönlü bir korelasyon saptandı ($r=0.42$, $p=0,002$).

Annenin doğum sonrası serum kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri ile bebeklerin 2.gün kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($r_{\text{kalsiyum}}=0.047$, $r_{\text{fosfor}}=0.198$, $r_{\text{ALP}}=0.206$ ve $r_{\text{PTH}}=0.152$; $p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Gebelik yaşına göre küçük bebek, intrauterin büyüme eğrilerine göre doğum ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persentilin veya -2 SD'nin altında olan yenidoğan olarak tanımlanır (18,19). Gebelik yaşına göre küçük bebek terimi, genelde IUBG ile eşanlamlı olarak kullanılmakla beraber içerik olarak farklı durumları ifade eder. İntrauterin dönemdeki patolojik faktörlere bağlı olarak beklenen genetik büyüme potansiyelini tamamlayamayan fetuslar için en uygun terim İUBG'dir. İntrauterin büyüme potansiyeline ulaşamayan IUBG olan bir yenidoğan aynı anda SGA olabilir ya da olmayabilir. Gebelik yaşına göre küçük yenidoğanda neden, IUBG olan yenidoğanda olduğu gibi patolojik olabilir ya da sağlıklı ancak küçük bebekte olduğu gibi nonpatolojik (yapısal) olabilir. Fetal büyüme; genetik, fetusa olan kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, çevresel, maternal ve plasental etmenler gibi birçok faktörün etkisi altındadır.

Gebelik yaşı da doğum ağırlığında olduğu gibi preterm yenidoğanlarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli faktörlerden biridir. Gebelik yaşının belirlenmesi prematüre ve fetal malnütrisyonlu bebekleri birbirinden ayırmak için gereklidir. Bu nedenle aynı gebelik haftasındaki SGA ve AGA preterm yenidoğanların beklenen morbiditeleri yönünden karşılaştırılması uygundur. Bizim çalışmamızda çalışma grubu ve kontrol grubu hastalar gebelik yaşlarına göre birebir eşleştirilerek oluşturuldu.

Cinsiyetin SGA açısından risk faktörü olduğu, bebeklerin erkek ve kız olmasına göre büyüme potansiyelinin etkilendiği gösterilmiştir. Kız cinsiyetin fetal büyüme için nonpatolojik risk faktörü olduğu bilinmektedir (72). Kramer ve ark.'ları kız cinsiyetin SGA riskini %20 arttırdığını bildirmişlerdir (73). Çalışmamızda kontrol ve çalışma grubu yenidoğanlar arasında cinsiyet yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Doğum ağırlığı; genetik nedenler, etnik köken, anne yaşı, boyu, beslenmesi, gebelikte kilo alımı ve sigara kullanımı, plasental yetmezlik, annede kronik hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, tip 1, tip 2, gestasyonel diyabet varlığı gibi birçok faktörden etkilenmekte ve erişkin yaştaki metabolik ve kardiyak sorunların önemli bir belirleyicisi olarak tanımlanmaktadır (25,27,129). Doğum ağırlığı, intrauterin nutrisyonun bir göstergesi olup SGA doğan yenidoğanlarda artmış metabolik hastalık riski oluşturan mekanizmalarda rol oynayan önemli bir faktördür. Aynı gebelik haftasında doğan SGA bebekler, AGA bebeklere göre perinatal mortalite ve erişkin dönemde görülen entellektüel fonksiyonlarda yetersizlik, kalıcı boy kısalığı, insülin direnci, tip 2 diyabetes mellitus,

hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi kronik hastalıklar yönünden artmış risk grubunu oluşturmaktadır (20-24). DDA ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkide azalmış insülin duyarlılığı anahtar rol oynamaktadır. SGA bebekler obezite olmaksızın yaşamın erken döneminde gelişen insülin direnci yönünden artmış riske sahiptir. Doğumda SGA olmak ve postnatal hızlı büyüme yakalaması, insülin direnci görülme riskini arttıran en önemli nedenlerdendir (30). Çalışmamızda, beklendiği üzere doğum ağırlığı ve doğum boyu çalışma grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,001$).

Annenin yaşı, gebelik öncesi kilosu ve boyu, parite sayısı, daha önce SGA bebek doğurma öyküsünün olması, gebelikte sigara kullanımı, gebelikte kronik hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, plasental yetmezlik ve EMR varlığı IUBG yönünden maternal risk faktörlerini oluşturmaktadır (175). Annenin enerji depolarının, fetus için gerekli olan besinlerin en önemli kaynağı olması nedeniyle annenin gebelik süresince kilo alımının, fetusun intrauterin dönemindeki büyüme sürecinde etkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (73,176,177). Bu konuda yapılmış çalışmalarda gebelik dönemindeki annenin ağırlık artışı ile bebeğin doğum ağırlığı arasında kuvvetli pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (178,179). Bununla birlikte gebelikte sigara kullanımının ise plasentada yaptığı değişiklikler ile fetusa yeterli besin ve oksijen geçişini engelleyerek DDA gelişimine neden olduğu yapılan birçok araştırmada bildirilmiştir (93,180,181). Çalışmamızda annelerin gebelikte kilo alımları ve sigara kullanımları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Annenin gebelikteki hipertansif hastalıkları olan kronik hipertansiyon, preeklampsi/ eklampsi ve plasental yetmezlik varlığı fetusun büyüme ve gelişmesini etkileyen önemli etmenlerdendir (49,51,52,211). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak çalışma grubu annelerde kronik hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, plasental yetmezlik ve EMR sıklığı, kontrol grubu annelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,002$).

Gebelikte preeklampsi %3-10 oranında gözlenir (182). Amerika'da yapılan bir araştırmada gebeliğin 15-20. haftalarında serum 25(OH)D₃ düzeyi yetersiz olan gebelerde, kontrol grubuna göre ağır preeklampsi görülme sıklığı 5,4 kat yüksek bulunmuştur (183). Başka bir araştırmada 34. gebelik haftasından önce preeklampsi başlayan olgularda, serum 25(OH)D₃ düzeyleri oldukça düşük bulunurken, düzeyin 10 ng/ml artması ile preeklampsi görülme sıklığının %63 oranında azaldığı saptanmıştır (184). Buna karşılık bazı çalışmalarda, kontrol ve preeklampsi olgularının serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında fark

bulunmamıştır (165,185,186). Yu CK ve ark. gebelerdeki 11-13. haftadaki serum 25(OH)D₃ düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki gösterememişlerdir (186). Benzer şekilde çalışmamızda her iki gruptaki annelerin preeklampsi/eklampsi sıklığı ile serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

D vitamini eksikliği ile SGA görülme sıklığı arasında ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (187-188). Prospektif bir çalışmada, ikinci trimester D vitamini düzeyleri 10 ng/ml altında olan gebelerde, SGA riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (190). Üç binden fazla gebenin katıldığı bir diğer multi-etnik kohort çalışmada; 13. gebelik haftasında D vitamini eksikliği, DDA ve artmış SGA riski ile ilişkilendirilmiştir (191). Farklı ülkelerde D vitamini eksikliğinin yüksek oranlarda görüldüğü bildirilmiştir. İngiltere’de gebe kadınların %18’ inde, Birleşik Arap Emirlikleri’nde %25’inde, İran’da %80’inde, Kuzey Hindistan’da %42’sinde, Yeni Zelanda’da %61’inde, Hollanda’da (Batı kökenli olmayan) %60-84’ünde 25(OH)D₃ düzeyleri 25 nmol/L (10 ng/mL)’nin altında olduğunu göstermiştir (192-197) Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda da gebelerdeki D vitamini eksikliği (<20 ng/ml) sıklığı %27-94 arasında bildirilmiştir (198-201). Bölgemizde yapılan bir tez çalışmasında EMR’li anneler ile kontrol grubu annelerin serum 25(OH)D₃düzeyleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında fark olmadığı, annelerin tümünde D vitamini düzeylerinin <20 ng/mL olduğu saptanmıştır (202). Bizim çalışmamızda, çalışma grubu annelerin %80’inde, kontrol grubu annelerin ise %72’sinde D vitamini eksikliği (<15 ng/ml) mevcuttu. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin de doğumdaki serum 25(OH)D₃ düzeyleri <15 ng/ml bulundu. Çalışmamızda, kontrol grubu anneler ile çalışma grubundaki annelerin serum 25(OH)D₃düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Benzer şekilde her iki gruptaki bebeklerin serum 25(OH)D₃düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Gebelik yaşına göre küçük bebeklerde erişkin dönemde insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi morbiditeler daha sık gelişir (25-27,129).Fetus ve yenidoğanda büyüme ve normal beyin gelişimi için gerekli olan başlıca enerji kaynağı glukozdur (203,204). Glukoz alımında veya kullanımında herhangi bir sorun olması hipo- veya hiperglisemiye yol açacaktır (125,205). Preterm bebeklerde görülen glukoz intoleransı ve hipergliseminin glukoz düzenleyici sistemlerin olgunlaşmamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (204,206,207). Lilien ve ark. bu durumun azalmış insülin düzeyleri ile ilişkili olmadığını, tersine artmış plazma glukoz konsantrasyonuna paralel olarak insülin düzeylerinin de artış gösterdiğini bildirmişlerdir

(208). Ancak preterm bebeklerin karaciğer ve periferik dokularında insülin direnci olabileceği vurgulanmaktadır (204,209). Chiavaroli ve ark. yaptıkları bir çalışmada SGA ve LGA grubu hastaların, çocukluk ve adolesan dönemlerinde bakılan beden kitle indeksleri, kan basınçları, insülin dirençleri (HOMA-IR) ve lipid düzeylerinin AGA grubu hastalardan belirgin yüksek olduğunu saptamışlardır (210). Çalışmamızda kontrol ve çalışma grupları arasında 7. gün ve 6. ayda bakılan serum glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında fark bulunmadı ($p>0,05$).

Büyüme yakalaması; fizyolojik, fetal büyüme geriliğini kompanse eden adaptif bir durumdur. Birçok klinik çalışma hızlı büyüme yakalamasının, abdominal yağ kitlesinin artışına ve insülin direnci gelişimine neden olduğunu desteklemektedir (29-32). Bu süreç yaşamın ileri dönemlerinde metabolik hastalık riskini arttırmaktadır. Fransa'da yapılan bir çalışmada SGA olan bebekler, bir ve dört yaşında kontrole çağrılarak insülin salınımları ve büyüme paternleri izlenmiş, bir yaşındaki çocuklarda erken büyüme yakalaması ile yağ depolanmasının arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada 1 yaşında insülin duyarlılığında değişiklik olmadığı, ancak dört yaşında beta hücre fonksiyon bozukluğunu düşündüren glukoz intoleransı saptanmıştır (29). Ong ve ark. SGA doğan ve 8 yaşında kontrole çağrılan çocuklardaki doğum kilosu, postnatal kilo alımı, serum IGF-1 düzeyleri ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi araştırmış, DDA ve insülin direnci arasındaki ilişkinin erken postnatal dönemde hızlı kilo alımına bağlı olabileceği sonucuna varmışlardır (30). Bizim çalışmamızda 6. aydaki kontrolde SGA grubundaki bebeklerin %48'inde vücut ağırlığı halen 10. persentilin altındaydı. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 6. aydaki kontrollerinde serum glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bu sonucun çalışma grubundaki bebeklerin 6. ayda henüz büyüme yakalamasını yapamamış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

D vitamini eksikliğinin gebelikte insülin direnci ve diyabet riskini arttırdığı bildirilmiştir (12-14). D vitamininin pankreatik beta hücre fonksiyonu üzerine olan etkisi doğrudan ya da dolaylı olarak gerçekleşebilmektedir. Doğrudan etkiye en önemli kanıtlardan biri, beta hücrelerinde Vitamin D reseptör (VDR) geni ve 1-alfa-hidroksilaz geninin eksprese olmasıdır. D vitamininin glukoz uyarısına yanıt olarak insülin salgısını arttırdığı, bazal insülin salgısını etkilemediği bildirilmiştir. İnsan insülin promotör geninde VDRE (Vitamin D response element)'nin bulunması, aktif D vitamini etkisi ile insan insülin geninin transkripsiyonel aktivite kazandığına kanıttır. D vitamini eksikliği durumunda glukozun indüklediği insülin salınımının in vivo ve in vitro olarak inhibe

olması ve D vitamini desteğinin insülin sekresyonunda düzelme sağlaması D vitaminin, pankreatik beta hücre fonksiyonunun iyileşmesi üzerine olan doğrudan etkileri arasında sayılmaktadır. (2-6). Ayrıca nükleer $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyinin azalması ile ekstraselüler ve sitozolik kalsiyum dengesinin bozulması sonucu kalsiyum geçişi azalır, bu da insülin salınımını inhibe eder. Birçok çalışmada, D vitamini eksikliğinin düzeltilmesi ile hem insülin salınımında hem de post-prandiyal glukoz seviyelerinde düzelme saptanmıştır (5,211-216). Başka çalışmalarda da glukoz intoleransı olan kişilerde, serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi düşüklüğü ile insülin direnci arasında pozitif korelasyon varlığı ve düşük serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeylerinin beta hücre fonksiyonlarındaki negatif etkileri gösterilmiştir (217, 218). Bu nedenle gebelikte yeterli D vitamini düzeyinin sağlanması, anne ve bebek sağlığı açısından önemlidir. Giapros VI. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada SGA doğan bebeklerin 5-7,5 yaş arasında yapılan değerlendirilmelerinde serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi ile HOMA-IR değerleri arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmişlerdir (219). Biz de çalışmamızda kontrol ve çalışma grubu bebeklerde 6. ayda serum $25(\text{OH})\text{D}_3$, glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık ($p>0,05$). Çalışmamız preterm SGA bebeklerin ve annelerinin serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri ile bebeklerin yaşamlarının ilk altı ayındaki insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

Barker ve ark.'nın fetal orjin hipotezinde, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalığı ve insüline bağımlı olmayan diyabetin intrauterin malnutrisyon ile programlandığı savunulmaktadır (28). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada SGA doğan erkeklerin erişkin yaşta en sık ölüm nedeninin koroner kalp hastalıkları olduğu saptanmıştır (220). Serum lipidleri ve lipoproteinlerinin gebelik yaşına göre küçük doğan bebeklerin erişkin dönemdeki artmış ateroskleroz ve koroner kalp hastalığı riskinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bebeklik ve çocukluk döneminde yapılan çalışmalarda, serum total kolesterol konsantrasyonunun uzun yıllar aynı düzeylerde devam ettiği ve çocukluk çağındaki değerlerin erişkin dönemdeki total ve LDL kolesterol seviyelerinin belirleyicisi olduğu bildirilmiştir (97,221). Tenhola ve arkadaşları, serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeylerindeki düşüklüğün, erişkin dönemdeki hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış riske işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir (97). D vitamini eksikliğinin kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, 99 term bebeğin 1 yaşındaki kontrollerinde serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyi ile glukoz, insülin düzeyleri, lipid profili ve HOMA-IR değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak yazarlar serum

kalsiyum, fosfor, ALP, PTH düzeylerine bakılmamasının bu çalışmanın kısıtlılığı olduğunu belirtilmişlerdir (221). Bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma grubu bebeklerin 6. aydaki serum 25(OH)D₃, glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerleri ile birlikte serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH düzeyleri de değerlendirildi, gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05). Çalışmamızdaki tüm bebekler için korelasyon analizi incelendiğinde, özellikle 2. gün serum 25(OH)D₃ düzeyleri ile 6. ay LDL kolesterol düzeyleri arasında saptanan negatif (r=0,34; p=0,005) korelasyon dikkat çekicidir. Doğum sonrası serum 25(OH)D₃ düşüklüğü ile ilişkili bulunan 6. aydaki serum LDL yüksekliğinin, artmış kardiyovasküler hastalıklar yönünden yaşamın erken döneminde saptanabilen bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda saptanan bu veri, yaşamın ilk günlerindeki D vitamini düşüklüğü ile daha geç dönemdeki hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi ortaya koyması nedeniyle, ileri yaşta gelişebilecek metabolik sendrom riskini öngörmede uyarıcı olabilir. Bu konuda geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

Prematüre bebeklerin günlük D vitamini ihtiyacı 400-800 IU olarak bildirilmiştir. (222-224). Yaşları 2 ile 24 ay arasında olan 148 bebeğin incelendiği ve günlük 400 IU D vitamini desteği alan bebeklerin incelendiği bir çalışmada, 2-6 ay arasındaki bebeklerin %27,3'ünde, 6-12 ay arasındaki bebeklerin % 8,3'ünde ve 12-24 ay arasındaki bebeklerin %30'unda serum D vitamini düzeyleri 15 ng/ml'nin altında bulunmuştur (225). Çalışmamızda her iki grubun da doğum sonrası 2. gün bakılan serum 25(OH)D₃ değerleri <15 ng/mL (14±7,5; 14±7,8) idi. Doğum sonrası annelerin serum 25(OH)D₃ düzeyi ile bebeklerin 2. gün serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif yönlü bir korelasyon saptandı (r=0,42, p=0,002). Bizim bebeklerimize yatışları ve taburculuk sonrası takipleri süresince 400 IU/gün dozunda D vitamini desteği verildi. Altıncı ay kontrollerinde çalışma grubu bebeklerin %12'si sadece anne sütü, %24'ü sadece formüla, %42'si ise hem anne sütü hem de formüla ile karışık olarak beslenmekteydi. Altıncı aydaki kontrollerinde çalışma grubunda serum 25(OH)D₃ düzeyleri ortalama 32,6±7 ng/mL, kontrol grubunda 36±6,4 ng/mL olarak bulundu ve gruplar arasında fark saptanmadı. Çalışma ve kontrol grubu bebekler beslenme tipine göre gruplandırıldığında, grupların 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Her iki gruptaki bebeklerin 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeylerinin benzer ve normal sınırlarda olmasının, doğum sonrası takiplerinin düzenli olmasına ve günlük rutin D vitamini desteğini düzenli kullanmalarına bağlı olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda, preterm SGA bebeklerin ve annelerinin serum D vitamini düzeyleri ile bebeklerin yaşamlarının altıncı ayında insülin direncine yönelik ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptamadık. Aynı zamanda erken büyüme yakalaması gerçekleşmeyen 6 aylık preterm SGA bebeklerin glukoz metabolizmasının, AGA bebekler ile benzer olduğunu gözlemledik. Ancak doğum sonrası 2. gündeki serum 25(OH)D₃ değeri ile 6. ay serum LDL kolesterol düzeyi arasındaki istatistiksel anlamlı negatif korelasyonun, bebeklerde ileri yaşta gelişebilecek metabolik sendromun erken bulgusu olarak yakın takip ve tedavi için uyarıcı olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışma grubu olarak preterm SGA 25 yenidoğan ve anneleri, kontrol grubu olarak aynı gebelik yaşına göre eşleştirilen, preterm AGA 25 yenidoğan ve anneleri olmak üzere toplam 50 yenidoğan ve 50 anne alındı.
2. Çalışma ve kontrol grubu bebekler arasında gebelik yaşı, cinsiyet, doğum şekli, doğum baş çevresi, 1. ve 5. dakika APGAR skorları, antenatal steroid uygulanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Çalışma grubunda doğum ağırlığı ve doğum boyunun, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0,001$ ve $p=0,001$).
3. Bebeklerin 6. ayda vücut ağırlığı, boy, baş çevresi, 6 aylık sürede tartı artışı, beslenme tipi değerlendirildiğinde, kontrol grubu bebeklerin vücut ağırlığı ve boy ölçümlerinin çalışma grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı ($p=0,046$ ve $p=0,022$). Gruplar arasında 6. ayda baş çevresi, tartı artışı ve beslenme tipi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
4. Çalışma ve kontrol grubu anneler arasında; yaş, gravidite, parite, gebelikte kilo alımı, koryoamniyonit, sigara kullanımı, idrar yolu infeksiyonu ve antibiyotik kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
5. Çalışma grubu annelerde preeklampsi, kronik hipertansiyon, EMR ve plasental yetmezlik sıklığı kontrol grubu annelere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.002$).
6. Çalışma ve kontrol grubu anneleri arasında serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
7. Çalışma grubundaki bebeklerin 2. gün serum glukoz değerleri, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.016$). Gruplar arasında serum insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri ve HOMA-IR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
8. Çalışma ve kontrol grubu bebelerin 6. aydaki serum glukoz, insülin, kalsiyum, fosfor, magnezyum, ALP, PTH, 25(OH)D₃ düzeyleri, lipid profili ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

9. Altıncı aydaki kontrolde ağırlık persentilleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p=0,013$) saptandı. Çalışma grubundaki bebeklerin %48'inde vücut ağırlığı 10. persentilin altındaydı.
10. Kontrol grubu bebeklerde serum glukoz düzeyinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Ancak çalışma grubu bebeklerde zamana bağlı değişim istatistiksel olarak anlamlı olup 2. gün serum glukoz düzeyi, 7. gün ve 6. aydaki serum glukoz düzeylerinden anlamlı olarak düşüktü ($p_{2.gün-7. gün} = 0.005$ ve $p_{2. gün-6. ay} = 0.002$).
11. Kontrol ve çalışma grubundaki bebeklerin serum 25(OH)D₃ düzeylerinin zamana bağlı değişimi karşılaştırıldığında her iki grupta 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p=0.0001$ ve $p=0.0001$).
12. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 6. aydaki serum 25(OH)D₃ düzeyleri beslenme tipine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında serum 25(OH)D₃ düzeyleri ile beslenme tipi yönünden istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
13. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 2. gün, 7. gün ve 6. aydaki serum glukoz değerlerinin zamana bağlı değişimi toplam hasta bazında incelendiğinde, zaman içinde istatistik anlamlı olarak arttığı saptandı ($p=0,001$). Ancak gruplar arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,136$).
14. Çalışma ve kontrol grubu bebeklerin 2. gün, 7. gün ve 6. aydaki serum insülin ve HOMA-IR değerlerinin zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$).
15. Her iki gruptaki bebeklerin 6. ay HOMA-IR değerleri ile 6. ay serum total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif korelasyon saptandı ($r=0.32$, $p=0.012$).
16. Doğum sonrası annelerin serum 25(OH)D₃ düzeyi ile bebeklerin 2. gün serum 25(OH)D₃ düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olarak pozitif yönlü bir korelasyon saptandı ($r=0.42$, $p= 0,002$).
17. Bebeklerin 2. gün serum 25(OH)D₃ değeri ile 6. ay serum LDL kolesterol düzeyi arasında istatistiksel anlamlı olarak negatif korelasyon saptandı ($r= 0.34$, $p=0.005$).
18. Sonuç olarak çalışmamızda, preterm SGA bebeklerin ve annelerinin serum D vitamini düzeyleri ile bebeklerin yaşamlarının ilk altı ayında insülin direnci arasında bir ilişki saptamadık.

7. KAYNAKLAR

1. Weisman J, Non-Classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatric Endocrine Reviews*: 2010; 8: 103-107.
2. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset Multiple Sklerosis. *Ann Neurol*, 2010; 67: 618-24.
3. Munger KL, Shang SM, et al. Serum 25OHD levels and risk of Multiple Sclerosis. *JAMA*; 2006; 296-2832-2838.
4. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
5. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Hughes BD. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis. *JCEM* 2007; 92: 2017-2029.
6. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 82-92.
7. Ozkan B. D Vitamini Metabolizması. Cinaz P, Garendeliler F, Akıncı A, Özkan B, Dündar B, Abacı A, Akçay T (Editörler). Nobel Tıp Kitabevleri; Çocuk Endokrinolojisi: 2014;576-577
8. Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Quinones L, Hollis BW. Neonatal vitamin D status at birth at latitude 32° 72': evidence of deficiency. *J Perinatol* 2007;27: 568-571.
9. Güven A, Ecevit A, Tarcan A, Tarcan A, Özbek N. Yenidogan bebeklerde kordon kanı vitamin D düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54: 55-61.
10. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010;31: 1027-1034
11. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202: e1-9.
12. Dursun A. D vitamininin kemik metabolizması dışındaki etkileri. *Beslenme ve Yemlikler I-II, Katkı Pediatri Dergisi* 2007;28: 225-234.
13. Lapillone A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010;74: 71-75.

14. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One* 2008;3:e3753
15. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010;39(2): 381- 400.
16. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005;135: 2739S-48S
17. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011: 86; (1) 50-60.
18. Lubchenco LO, Hansman C, Boyd E. Intrauterin growht in lenght and circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966; 37: 403-408
19. Generating expected growth curves and Z-scores for premature infants. *J Perinatol.* 2010; 30 (11): 741-750.
20. Efstathiou SP, Skeva II, Zorbala E, Georgiou E, Mountokalakis TD Metabolic syndrome in adolescence: can it be predicted from natal and parental profile The Prediction of Metabolic Syndrome in Adolescence (PREMA) study. 2012; 7: 125: 902–910.
21. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, et al. Type 2 (noninsulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndromeX): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 1: 36: 62–67.
22. Norris SA, Osmond C, Gigante D, Kuzawa CW, Ramakrishnan L, et al. Size at birth, weight gain in infancy and childhood, and adult diabetes risk in five low- or middle-income country birth cohorts. *Diabetes Care* 2012;1: 35: 72–79.
23. Evagelidou EN, Kiortsis DN, Bairaktari ET, Giapros VI, Cholevas VK, et al. Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. *Diabetes Care* 2006; 29(6):1197-1201.
24. Taal HR, Vd Heijden AJ, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Small and large size for gestational age at birth, infant growth, and childhood overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(6):1261-1268.
25. Langer O. Fetal macrosomia: etiologic factors. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 283-297.

26. Campbell MK, Cartier S, Xie B, Kouniakos G, Huang W, et al. Determinants of small for gestational age birth at term. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26(6):525-533.
27. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin like growth factors and insulin like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1991; 29: 219-25.
28. Barker, DJP. The fetal origins of coronary heart disease. *Acta Paediatrica Supplement*, 1997; 422: 78-82.
29. Milovanovic I, Njuieyon F, Deghmoun S, Chevenne D, Levy-Marchal C, et al. SGA Children with Moderate Catch-Up Growth Are Showing the Impaired Insulin Secretion at the Age of 4. *PLoS ONE* 2014; 9(6).
30. Ong KK, Petry CJ, Emmett PM, Sandhu MS, Kiess W, et al. Insulin sensitivity and secretion in normal children related to size at birth, postnatal growth, and plasma insulin-like growth factor-I levels. *Diabetologia* 2004; 47(6):1064-70.
31. Jaquet D, Deghmoun S, Chevenne D, Collin D, Czernichow P, Levy-Marchal C. Dynamic change in adiposity from fetal to postnatal life is involved in the metabolic syndrome associated with reduced fetal growth. *Diabetologia*, 2005;48:849-55.
32. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, Bergman RN, Menon RK, Sperling MA, Gluckman PD. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997; 82:402-6
33. Örs R, Dilmen U. Fetal fizyoloji. Edt: Kişnişçi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T ve ark. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş kitabevi Ankara, 1996:205-213.
34. Di Giacomo JE: Placental-fetal glucose Exchange and placental glucose consumption in pregnant sheep. *Am J Physiol* 1990; 258-360.
35. Varol FG, Saygın NC. Fetal büyüme. Edt: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji*. MN medikal Nobel Ankara 2001:1040-1054
36. Kliegman R, King K. Intrauterine Growth Retardation: Determinants of aberrant fetal growth. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*. 5th Edition. St.Louis: Mosby Year Book. 1992:149.

37. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R. Ced. Textbook of Neonatology. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone.1992:317.
38. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD (eds). Fetal Büyüme Bozuklukları. In: Williams Doğum Bilgisi Cilt 1, Williams Obstetrics, New York, NY: McGraw Hill, 2005.
39. Ashmead GG, et al. Maternal-fetal substrate relationship in the third trimester in human pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1993; 35:18.
40. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts off et al growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. Obstet Gynecol 1998; 92:1044-55.
41. Hadden DR. Poor pregnancy outcome for women with type 2 diabetes. Diabet Med 2003; 20:506-508.
42. De Zegher F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Spitz B, Faijerson Y, Blomberg F, Beckers A, Hennen G, Frankenne F. Perinatal growth hormone (GH) physiology: effectof GH-releasing factor on maternal and fetal secretion of pituitary and placental GH. J Clin Endocrinol Metab 1990;71(2):520-522.
43. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. Pediatr Res 1993;34(4):439-42.
44. Wollmann H. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. Horm Res 1998;49(2):1-6.
45. Eydoux P, Choiset A, Le Porrier N, et al. Chromosomal prenatal diagnosis: studyo f 936 cases of intrauterine abnormalities after ultrasound assesment. Prenat. Diagnos 1989;9:255.
46. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, Dubard MD. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. A J Obstet Gynecol 1994; 171:1038.
47. Chang TC, Robson SC, Boys RJ, Spencer J DA. Prediction of small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol 1992; 80:1030.
48. Resnik R. Intrauterine growth restriction. Obstet Gynecol 2002;99:490.
49. CrouseDT, CassadyG. The Small for Gestational Age Infant. In: Avery GB, Fletcher MA, Mac Donald MG, eds. Neonatology: Pathophysiolgy and management of the Newborn. 4th.ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1994:369-398.

50. Gambling L, Charania Z, Hannah L, Antipatis C, Lea RG, McArdle HJ. Effect of iron deficiency on placental cytokine expression and fetal growth in the pregnant rat. *Biol Reprod* 2002;66(2):516-23.
51. Özkınay E, Kazandı M. Preeklampsi. Edt: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal nobel Ankara-2001*, 625-652.
52. Kaya E. Gebelik hipertansiyonu preeklampsi-eklampsi Edt: Beksaç M.S, Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji. Medikal Nobel Ankara 2001*: 661-675.
53. Wittenberg JVP. Psychiatric considerations in premature birth. *Can J Psychiatry* 1990; 35:734-740
54. Grant UP. (Unicef Genel Direktörü), *Dünya Çocuklarının Durumu, Unicef*, 1991.
55. Yörükoğlu A, Akşit A, Yalçın K, Aras E. Yuva Çocuklarında Ruh ve Beden Gelişmesinin Özellikleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1968; 11:70.
56. Dewith SJ, Sparks JW, Swark PB, Physical growth of low birth weight infants in the first year of life; İmpact of maternal behaviours. *Early Hum Dev* 1997;1:3;47(1):19-34.
57. Kliegmann RM. İntrauterin growth retardation In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-perinatal medicine: Diseases of the fetus and infant (6.ed)*. Mosby Year Book, StLouis. 1997:203-240.
58. Rosett HL, Weiner L, Lee A, et al. Patterns of alcohol consumption and fetal development. *Obstet Gynecol* 1983; 61:539-46.
59. Castro LC, Azen C, Hobel CJ, Platt LD. Maternal tobacco use and substance abuse: reported prevalence rates and associations with the delivery of small for gestational age neonates. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3):396-401.
60. William Toesch H, Ballard RA, Christine A. Gleason, *Avery's diseases of the newborn*. 8 th edition, Elsevier sounders, 2005; 4: 139- 146.
61. Klesges LM, Murray DM, Brown JE, et al. Relations of cigarette smoking and dietary antioxidants with placental calcification. *Am J Epidemiol* 1998; 147(2):127-35.
62. Kaufmann P, Castellucci M. *Obstetrical and Gynecological pathology*. Fox H (ed) Vol: 2,4th ed. Chapter 46, 1995.
63. Pastrakuljic A, Schwartz R, Simone C. Transplacental Transfer and Biotransformation Studies of Nicotine In The Human Placental Cotyledon Perfused In Vitro. *Life Sciences*; 1998; 63(24): 2333-2342.

64. Fanaroff AA. Neonatal Perinatal Medicine. Sixth Edition Chapter 12. 1997;203-237.
65. Miller DA. Hypertension in Pregnancy. In Mishell DR, Goodwin M, Brenner PF, eds. Management of common problems in obstetrics and gynecology. Fourth edition. Blackwell Publishing, Los Angeles 2002: 112-11965.
66. Galbraith RS, Karchmar EJ, Piercy WN, Low JA. The clinical prediction of intrauterine growth retardation Am J Obstet Gynecol 1979; 133:281-6.
67. Nylund L, Lunell NO, Lewander R, et al. Uteroplacental blood flow index in Intrauterin growth retardation off et al or maternal origin. Br J Obstet Gynecol 1983; 90:16-20.
68. Wallis MS, Harvey D. Fetal growth, intrauterine growth retardation and small for gestational age babies. In: Robertson N.R.C ed. Textbook of Neonatology. 2nd Edition. London: Churchill Livingstone. 1992:317.
69. Bağcı AT. Yenidoğan sağlıklı bebeklerde doğumda ve ilk bir yıldaki boy uzunlukları ile anne-baba boyları arasındaki ilişki ve bebeklerin büyüme ve gelişmelerine etki eden faktörlerin değerlendirilmesi, Epidemiyoloji bilim uzmanlığı tezi, Ankara, 1996.
70. Kılıç İ, Koçak G, Yalçın B. Büyüme geriliğinin sekonder nedenleri, Katkı Pediatri Dergisi 1994; (5) 394-399.
71. Nagey DA, Viscardi RM. Retarded intrauterine growth. In: Pomerance JJ, Richardson CJ. Neonatology for the Clinician. 1st Edition. Connecticut. Appleton&Lange Simon& ShunterBusiness and Professional Group 1993;83.
72. Shi Wu, Robert L. Goldenberg, IUGR and preterm delivery: Prenatal risk factors in a indigent population, Am J Obstet Gynecol 1990; 162(1): 213-8.
73. Kramer MS. Determinants of low birth weight: Methodological assesment and metoanalysis. Bull WHO 1987; 65:663-757.
74. Dubowitz LM, Dubowitz V, Goldberg C. Clinical assessment of gestational age in the newborn infant J. Pediatr 1970; 77:1.
75. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard score, expended to include extremely premature infants. J Pediatr 1991; 119: 417-423.
76. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterin growht as estimated from liveborn birthweight data at 24-42 weeks of gestation. Pediatrics 1963; 32: 793-800

77. WHO thermal control of the newborn: a practice guide. (Maternal Health and Safe Motherhood Programme) Geneva; WHO, 1993: 15-31.
78. Çetinkaya F, Aydın T, Günay O. Maternal Yaş ve Paritenin Perinatal Etkileri: Bir doğumevi deneyimi. Jinekoloji ve Obstetrik Bülteni 1998; 7: 1548.
79. Diaz LM, Dinsmoor MJ, Lin PY. Preventable risk factors for delivery of very low birthweight infants in Richmond, Virginia. Prim Care Update/Gyns 2001;8:14.
80. Picuch, RE, Leonard CH, Cooper BA, Sehring SA. Outcome of extremely low birth weight infants (500 to 999 grams) over a 12 year period. Pediatrics 1997;100:633-9.
81. Walker AM: Effects of hypercapnia on uterine and umbilical circulations in conscious pregnant sheep. J Appl Physiol 2000; 41: 727-735.
82. Patterson RM, Pridoda TJ, Pouliot MR. Sonographic fluid measurements and fetal growth retardation: a reappraisal. Am J Obstet Gynecol 1987; 157 (6): 1406-10.
83. Deter RL, Nazar R, Milner RR. Modified neonatal growth assessment score: A multivariate approach to detection of intrauterine growth retardation in neonate. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 6:400.
84. Rivers RP. Coagulation changes associated with a high haematocrit in the newborn infant. Acta Paediatr Scand 1975; 64:449-56.
85. Fine gold JG, Mizrahi EM, Lee RT. The newborn nervous system "Avery's Diseases of the Newborn" (Ed. Taeusch, H.W. ve Ballard R.A.) Seventh Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, U.S.A; 1998: 839-891.
86. Traill Z, Squier, M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 1998; 79: 145-147.
87. Manning FA. Intrauterine growth retardation. In: Fetal Medicine. Principles and practice. Norwalk CT, Appleton & Lange 1995: 317.
88. Excler JL, Sann L, Lanse Y, Picard J. Anthropometric assessment of nutritional status in newborn infants. Discriminative value of midarm circumference and of skinfold thickness. Early Human Development 1985; 11(2):169-178.
89. Commey JO, Fitzhardinge PM. Handicap in the preterm small-for-gestational age infant. J Pediatr 1979; 94: 779-86.
90. Ovalı F. İntrauterin büyüme bozukluğu. Yurdakök M, Erdem G, (eds). Neonatoloji. I.Baskı. Ankara: Alp Ofset 2004: 132-143.

91. Albertsson-Wikland K, Wennergen G, Wennergren M, Vilbergsson G, Rosberg S. Longitudinal follow-up growth in children born small for gestational age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 438-43.
92. Hediger ML, Overpeck MD, Maurer KR, Kuczmarski RJ, McGlynn A, Davis WW. Growth of infants and young children born small or large for gestational age: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:1225-31.
93. Tenovuo A, Kero P, Piekkala P, Korvenranta H, Sillanpaa M, Erkkola R. Growth of 519 small for gestational age infants during the first two years of life. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76: 636-46.
94. Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G, Benzi G. Pubmed, A Service Of The National Library Of. *As Medicine and National Institutes Of Health*; 2003; 57(10):1345-9.
95. Newman DG, O'Callaghan MJ, Harvey JM, Tudehope DI, Gray PH, Burns YR, Mohay HA. Characteristics at four months follow-up of infants born small for gestational age: a controlled study. *Newman DG Early Hum Dev* 1997; 10:49:169-81.
96. Leger J, Limoni C, Collin D, Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age. *Pediatr Res* 1998; 43:808-12.
97. Tenhola S, Martikainen A, Rahiala E, Herrgard E, Halonen P, Voutilainen R. Serum lipid concentrations and growth characteristics in 12-year-old children born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000;48:623-8.
98. Ozanne SE, Fernandez-Twinn D, Hales CN. Fetal growth and adult diseases. *Sem in Perinatol* 2004; 28: 81-7.
99. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991; 303:1019-22.
100. Lithell HO, Mc Keigue PM, Berglund L, Mohsen R, Lithell UB, Leon DA. Relation of size at birth to non-insulin dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years. *BMJ* 1996; 312:406-10.
101. Williams SP, Durbin GM, Morgan ME, Booth I. Catch up growth and pancreatic function in growth retarded neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 1995; 73: 158-61.
102. 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

103. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, Speizer FE, Manson JE. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999;130:278-84.
104. Barker DJ, Osmond C Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986; 1: 1077-81.
105. AltuntaşY. Tip 2 (İnsüline bağımlı olmayan) Diabetes Mellitus'un patogenezi. In Yenigün M, AltuntaşY (eds), Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 219-236
106. Karşıdağ K. İnsülin direnci mekanizmaları. In Hatemi H, Yumuk VD (eds), İnsülin direnci ve Tip II Diyabet sempozyumu kitabı, İstanbul 2004:9-14.
107. Tütüncüler F, Baş F, Günöz H. Çocuk ve adölesan yaşlarda insülin direnci ve klinik yansımaları. 27. Pediatri Günleri Kongresi 4-7 Nisan, İstanbul. Kongre Kitapçığı, 2005: 41-46.
108. Hollenbeck C, Reaven GM. Variations in insulin stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1169-73.
109. Gürlek A. İnsülin Direncinde Genetik Faktörler. Çorakçı A. (ed). Klinik Endokrinoloji. İzmir, Meta Basım 2001; 5(1):49-53.
110. Chin KC, McCarthy JE. Promotor variation in the liver glucokinase is a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:614-8.
111. O'Rahilly S, Krook A, Morgan R, et al. Insulin reseptor and insulin responsive glucose transporter (GLUT 4) mutations and polymorphisms in a Welsh type 2 diabetic population. *Diabetologia* 1992; 35: 486-9.
112. Gulli G, Ferrannini E, Stern M, Haffner S, De Fronzo RA. The metabolic profile of NIDDM is fully established in glucose tolerant offspring of two Mexican-American NIDDM parents. *Diabetes* 1992; 41:1575-86.
113. Periferik İnsülin Direnci çalışma Grubu: 38. Ulusal Diyabet Kongresi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Notları.
114. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
115. Caro JF: Insulin Resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(4):681-95.

116. Groo LC, Bonadonna RC, Simonson DC, et al. Effect of insulin on oxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol* 1992; 263:79-84.
117. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
118. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. *Diabetes Care* 1996; 19:391-395.
119. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:216-220.
120. Yki-Jarvinen H, Williams G. Insulin resistance in Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus. In Pickup JC, Williams G, Eds, *Textbook of Diabetes*. Blackwell Science Ltd, Osney Mead, Oxford, UK. 1997; 20: 21-24.
121. Sheffied JS. Gestational diabetes; Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6:6.
122. Engeigau MM. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA levels for diagnosing diabetes; diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20:785-791.
123. Geilis SS, Hsia DY. The infant of diabetic mother. *Am J Dis Child* 1999;97:11
124. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1343-1353.
125. Milley JR, Simmons MA. Metabolic requirements for fetal growth. *Clin Perinatol* 1979; 6:365-76.
126. Hill DE. Effect of insulin on fetal growth. *Semin Perinatol* 1978; 2:319-28.
127. Foley TP Jr, DePhilip R, Pericelli A, Miller A. Low somatomedin activity in cord serum from infants with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1980; 96:605-10.
128. Shapiro C, Sutija VG, Bush J. Effect of maternal weight gain on infant birthweight. *J Perinat Med* 2000;28(6):428-31.
129. Fisher DA. Intrauterine growth retardation: Endocrine and receptor aspects. *Perinat Clin* 1984; 8:37-41.
130. Verhaeghe J, Van Bree R, Van Herck E, Laureys J, Bouillon R, Van Assche FA. C peptide, insulin-like growth factors I & II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: Correlations with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:89.

131. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin resistance in non-obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1667.
132. Hollingsworth DR, Moore TR. Diabetes in pregnancy, in *Maternal Fetal Medicine-Principles and Practice*. Creasy RK, Resnik R eds. WB Saunders Co. 4th ed, NJ. Philadelphia 1999: 964-99.
133. Kuchay MS, Kudyar RP, Gupta A, Pandita KK, Ganie MA. Gender differences in insulin and C-peptide concentrations at birth using cord blood collection. *Arch Endocrinol Metab*. 2016; 23(2):2359
134. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Insulin resistance markers in term, normoweight neonates. The Mérida cohort. *Eur J Pediatr*. 2009; 168 (3):281-8.
135. Arslan D. Yaşlılarda oral ve parenteral D vitamininin etkisi: Prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışma. Yandal uzmanlık tezi, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, 2007.
136. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev* 2008; 66:182-194.
137. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Veith R, Kips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;103(3-5):204-205.
138. Hochberg Z. Rickets-past and present. In: Hochberg Z (ed). *Vitamin D and Rickets Vol 6 Switzerland: S Karger AG* 2003:1-13
139. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid response signaling. *Sci Signal* 2009; 2.
140. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR Eds. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11 Ed. Philadelphia: Elsevier, 2008.
141. Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand J Immunol* 2008;68(3):261-269.
142. Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, Zanello LP, Norman AW. The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha, 25 (OH) 2-vitamin D3 in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol* 2004;18:2660-2671.
143. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S. The promoter of the human 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase gene confers positive and negative

- responsiveness to PTH, calcitonin, and 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:11-16.
144. Boyle IT, Gray RW, DeLuca HF. Regulation by calcium of in vivo synthesis of 1,25-dihydroxycholecalciferol and 24,25 dihydroxycholecalciferol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 2131-2314.
145. Taylor SN, Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D needs of preterm infants. *Neo Reviews* 2009; 10:590-599.
146. Jones BJ, Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology* 2008; 47:1267-1268.
147. Murayama A, Takeyama K, Kitanaka S. Positive and negative regulations of the renal 25-hydroxyvitamin D $_3$ 1 α -hydroxylase gene by parathyroid hormone, calcitonin, and 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ in intact animals. *Endocrinology* 1999; 140:2224-2231.
148. Özkan B, Döneray H. Vitamin D eksikliğine bağlı rikets. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5):38-44.
149. Wagner CL, Greer FR. American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142-1152.
150. Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. Metabolic bone disease of prematurity. *NeoReviews* 2009; 10:402-412.
151. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D of D $_2$ and D $_3$ origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D $_2$ supplementation in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1984; 40:1057-1063.
152. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Coll Nutr* 2008; 27:690-701.
153. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689-1696.
154. Holick MF. Vitamin D status: Measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-78.
155. Dong Y, Pollock N, Stallman-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keton D, Petty K, Holick MF. Low 25-hydroxyvitamin D level sinadolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. *Pediatrics* 2010;125(6):1104-1111.

156. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency: An important, common, and Easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1949-56.
157. Bouvard B, Annweiler C, Salle A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, Legrand E. Extraskeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversises. *Joint Bone Spine* 2011; 78:10-16.
158. Erçin S. 1-24 ay sağlıklı süt çocuklarında serum 25-OHD düzeyi. Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniği, İstanbul, 2008.
159. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does vitamin D maket he world go "round"? *Breastfeed Med* 2008; 3:239-250.
160. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
161. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174-1180.
162. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smirolto S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1alpha,25-dihydroxyvitaminD3 and mycophenolate mofetil mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001;167:1945-1953.
163. Hyppönen E, Hartikainen AL, Sovio U, Jarvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr* 2007; 61:1136-1139.
164. Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev* 2005; 63:225-232.
165. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, Thadhani R. First trimester vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010; 56:758-763.
166. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med* 2004; 229:1136-42.
167. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta* 2006; 371:1-12. 18.
168. Lemos MC, Fagulha A, Coutinho E, et al. Lack of association of vitamin D receptor gene polymorphisms with susceptibility to type 1 diabetes mellitus in the Portuguese population. *Hum Immunol* 2008; 69:134-8.

169. Kocabaş A, Karagüzel G, Imir N, Yavuzer U, Akçurin S. Effects of vitamin D receptor gene polymorphisms on susceptibility to disease and bone mineral density in Turkish patients with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23:1289-97.
170. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:482-96.
171. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010; 88:441-50.
172. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev* 2011; 10:733-43.
173. Fenton TR, Kim JH. Asystematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013.
174. Atıcı A. Intrauterine growth curves for neonates born in Turkey: Ministry of Health and Turkish Society of Neonatology Multicenter Study. *Turkish Society of Neonatology Bulletin* 2011; 23: 41-51.
175. Bahado-Singh R, Martinez E, Gomez KJ, Deren Ö. Intrauterine Growth Restriction, In: Kişnişçi HA, Gökşin E, Et all. Güneş kitapevi 1996.
176. Golde SH. Definition of fetal growth: normal and abnormal, in: Gross TL, Sokol RJ(eds), *Intrauterine Growth Retardation: A practical approach*, Chicago: Year Book, 1989:1-7
177. Gross TL. Maternal and placental causes of intrauterine growth retardation, In: Gross TL, Sokol RJ (eds), *Intrauterine Growth Retardation: A practical approach*, Chicago: YearBook, 1989:57-69.
178. Mavalankar DV, Gray RH, Triverdi CR. Risk factors for preterm low birthweight in Ahmedabad, India. *Int J Epid* 1992; 21:263-72.
179. Villar J, Rivera J. Nutritional supplementation during two consecutive pregnancies and the interim lactation period: effect on birth weight. *Pediatrics* 1988; 81:51-7.
180. Dougherty CR, Jones AD. The determinants of birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:190-200.
181. Nilsen ST, Sagen N, Kim HC, Bergsjo P. Smoking, hemoglobin levels and birth weights in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:752-758.
182. Williams Obstetric, 23rd Edition. The McGraw-Hill Companies, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010; 709.

183. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(11):5105-9.
184. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4):366.
185. Shand AW, Nassar N, Von Danelszen P, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG* 2010;117(13):1593-8.
186. Yu CK, Ertl R, Skyfta E, Akolekar R, Nicolaides KH. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2013; 2:27:115-8.
187. Bodnar LM, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology* 2014; 25(2):207-14.
188. Aghajafari F, et al. Association between maternal serum 25-hydroxy vitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346:1169.
189. Robinson CJ, et al. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204(6):556-4.
190. Burris HH, et al. Plasma 25-hydroxy vitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants. *Ann Epidemiol* 2012; 22(8):581-6.
191. Leffelaar ER, Leffelaar ER, VrijkotteTG, van Eijdsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: 40 results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010; 104(1):108-17.
192. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367:36-43.
193. Dawodu A, Agarwal M, Patel M, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D and calcium homeostasis in the United Arab Emirates mothers and neonates: a preliminary report. *Middle East Paediatr* 1997; 2:9-12.
194. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90:577-599.

195. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1060-1064.
196. Judkins A, Eagleton C. Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women. *N Z Med J* 2006; 119:2144.
197. Van der Meer I, Karamali N, Boeke A. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:350-353
198. Ergur AT, Merih Berberoglu M, Atasay B, Isıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Ocal G: Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Ped Endo* 2009; 1: 266– 269.
199. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O: Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:173-177.
200. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18:47-50.
201. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS: Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45:315-320.
202. Hanta D. Preterm Prematür Membran Ruptürü ve Prematür Membran Ruptürü Olan Gebelerin Serumdaki ve Yenidoğan Bebeklerinin Kord Kanındaki 25(OH)Vitamin D Düzeylerinin Koriyoamniyonit Sıklığı ve Şiddetine, Bebeklerin Morbiditesi ve Mortalitesine Etkisinin Araştırılması, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi, Ankara 2011.
203. Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *Pediatr Rev* 1999; 1:20:45-55.
204. Ogilvy-Stuart AL, Beardsall K. Management of hyperglycaemia in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2010; 95:126-131.
205. Şimşek DG. Neonatal hiperglisemi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;3:4:130-136.
206. Digiacomio JE, William W, Hary JR. Abnormal glucose homeostasis. In: Sinclair JC, Bracken MB (eds). *Effective Care of Newborn Infant*. 1st ed. New York: Oxford University Press, 1992; 591-600.

207. Cowett RM, Oh W, Schwartz R. Persistent glucose production during glucose infusion in the neonate. *J Clin Invest* 1983; 71:467-475.
208. Lilien LD, Rosenfield RL, Baccaro MM, Pildes RS. Hyperglycemia in stressed small premature neonates. *J Pediatr* 1979; 94:454-459.
209. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics* 2006; 118:1811-1818.
210. Chiavaroli V, Giannini C, D'Adamo E, de Giorgis T, Chiarelli F, et al. Insulin resistance and oxidative stress in children born small and large for gestational age. *Pediatrics* 2009; 124(2): 695-702.
211. Boucher BJ, Mannan N, Noonan K, Hales CN, Evans SJ. Glucose intolerance and impairment of insulin secretion in relation to vitamin D deficiency in east London Asians. *Diabetologia* 1995; 38:1239-1245.
212. Knekt P, Laaksonen M, Mattila C. Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology* 2008; 19:666-671.
213. Forouhi NG, Luan J, Cooper A. Baseline serum 25-hydroxy vitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990Y2000. *Diabetes* 2008; 57:2619-2625.
214. Kositsawat J, Freeman VL, Gerber BS. Association of A1C levels with vitamin D status in U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey *Diabetes Care* 2010; 33:1236-1238.
215. Diaz VA, Mainous AG, Carek PJ. The association of vitamin D deficiency and insufficiency with diabetic nephropathy: implications for health disparities. *J Am Board Fam Med* 2009; 22:521-527.
216. Aksoy H, Akay F, Kurtul N. Serum 1,25 dihydroxy vitamin D (1,25(OH)2D3), 25 hydroxy vitamin D (25(OH)D) and parathormone levels in diabetic retinopathy.2000; 33:47-51.
217. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
218. Liu E, Meigs JB, Pittas AG, McKeown NM, Economos CD, Booth SL, Jacques PF. Plasma 25-hydroxyvitamin d is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr* 2009; 139:329-334.
219. Giapros VI, Challa AS, Cholevas VL, Evagelidou EN, Bairaktari ET, Andronikou SK. Vitamin D levels and insulin resistance in children born with severe growth restriction. *Journal Article* 2013; 45(3):226-230.

220. Salomaa V, Miettinen H, Kuulasmaa K, et al. Decline of coronary heart disease mortality in Finland during 1983 to 1992: roles of incidence, recurrence and case-fatality. *Circulation* 1996; 94:3130-7.
221. Kew S, Hamilton JK, Ye C, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Vitamin D status and cardiometabolic assessment in infancy. *Pediatric Research* 2013; 74(2):217-22.
222. Greer FR. Post-discharge nutrition: What does the evidence support. *Semin Perinatol* 2007; 31:89-95
223. Bhatia J. Post-discharge nutrition of preterm infants. *Journal Perinatol*, 2005; 25:15-16.
224. Kuchay MS, Kudyar RP, Gupta A, Pandita KK, Ganie MA. Gender differences in insulin and C-peptide concentrations at birth using cord blood collection. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 23.
225. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydin A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010; 49:395-400.